

CLAUS NIEDERAU, OBERHAUSEN

# Epidemiologie der Leberzirrhose

Die Prävalenz der Leberzirrhose ist stark abhängig vom untersuchten Kollektiv bzw. den Risikofaktoren. Bei den Todesursachen steht die Zirrhose in Deutschland an Platz 9 bis 11, wobei die Mortalität mit dem Alter zunimmt und bei Männern fast doppelt so hoch ist wie bei Frauen. Die wichtigsten Ursachen sind Alkoholabusus, Hepatitis B und C sowie die nicht-alkoholische Steatohepatitis.

## HÄUFIGKEIT IN OBDUKTIONSSTUDIEN

Die Häufigkeit der Leberzirrhose in europäischen Obduktionsstudien schwankt zwischen knapp 5 % in Dänemark und Finnland und knapp 10 % in Italien (Graudal N et al. J Intern Med 1991; 230:165-71; Savolainen VT et al. Alcohol Clin Res 1992;16:661-4) (Abb. 1); in Japan betrug dieser Wert im Jahre 2008 etwa 5% (Fujimoto K et al. Geriatr Gerontol Int. 2008;8:198-203). In diesen Untersuchungen waren 25-50 % der bei Obduktionen entdeckten Leberzirrhosen klinisch zuvor unbekannt gewesen. Zwischen 1946 und 1975 hat sich die Häufigkeit der Leberzirrhose im Obduktionsgut

zweier deutscher Städten mehr als verdoppelt (Schubert GE et al. Z Gastroenterol 1982;20:213-20) (Abb. 2). Auch im Obduktionsgut von Helsinki hat sich die Zirrhosehäufigkeit zwischen 1968 und 1988 verdoppelt und stieg von 3,0 auf 6,1% (Savolainen VT et al. Alcohol Clin Exp Res 1992;16:661-4). Die weiter unten im Text dargestellten Daten zu den Todesursachen deuten allerdings daraufhin, dass sich die Häufigkeit der Leberzirrhosen in Deutschland in den letzten 20 Jahren wieder verringert hat.

## KOHORTENSTUDIEN

Es gibt nur wenige prospektive Kohorten-Studie zur Prävalenz chronischer

Lebererkrankungen wie zum Beispiel die italienische „Dionysos“-Studie. Hier wurden 6.917 Personen aller 10.150 Bürger zweier Städte in Nord-Italien im Alter von 12 - 65 Jahren prospektiv auf das Vorliegen verschiedener Lebererkrankungen untersucht: Es ergaben sich folgende Prävalenzdaten:

chronische Lebererkrankung	17,5 %
Leberzirrhose	1,1 %
hepatozelluläres Karzinom	0,1 %
chronische HBV-Infektion	1,3 %
chronische HCV-Infektion	3,2 %

In der Dionysos-Studie wurde außerdem nach Risiko-Faktoren für eine Zirrhose gesucht. Die Autoren geben an, dass Alkohol bei 26 % der Zirrhosen der entscheidende Faktor gewesen sei und bei 37 % eine chronische HCV- oder HBV-Infektion. Es wurden bei vielen Personen mit Zirrhose aber gleichzeitig ein Alkoholabusus und eine chronischen Virushepatitis gefunden, so dass diese Faktoren häufig schwer zu trennen sind (Bellentani S et al. Hepatology 2005;20:1442-9).

Zur Inzidenz der Zirrhose gibt es ebenfalls nur wenige Langzeitkohortenstudien. Relativ gut nachverfolgt wurden

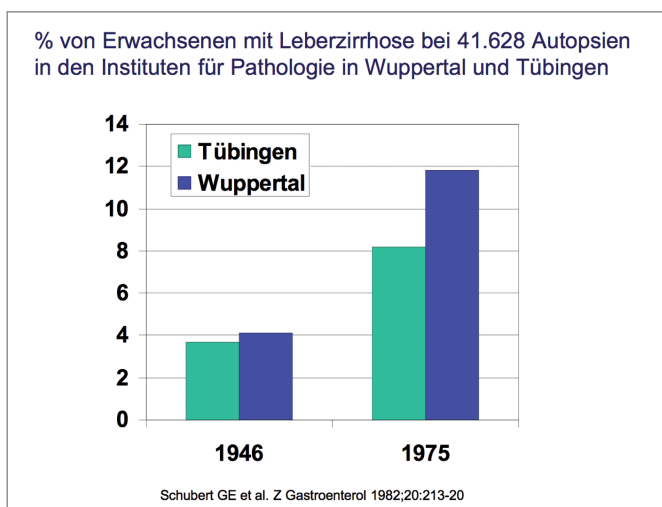
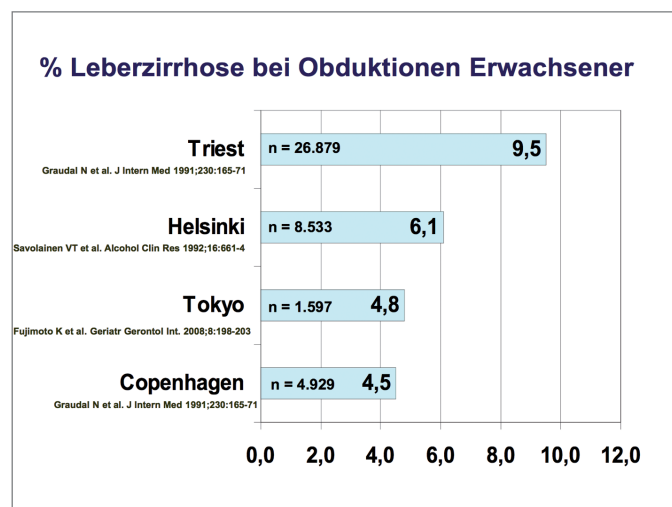


Abb. 1



zwei mit HCV-infizierte Kollektive; das eine Kollektiv bestand vorwiegend aus Männern (439 Männer von 485 Personen), die sich in Österreich durch kontaminiertes Plasma infiziert hatten. Nach im Mittel 33 Jahren hatten 34,0% dieser Personen eine fortgeschrittene Lebererkrankung, 7,4% waren lebertransplantiert worden, 4,3% hatten ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) entwickelt und 5,2% waren an einer Lebererkrankung verstorben (Ferenci P et al. J Hepatol 2007;47:4-6). Genau gegenteilige Daten mit einer niedrigen Zirrhoseinzidenz zeigte eine Studie aus der ehemaligen DDR, wo 1978/79 etwa 3.000 Frauen durch HCV kontaminiertes anti-D Immunglobulin infiziert wurden (Wiese M et al. J Hepatol 2005;43:590-8). Von insgesamt 2.867 Frauen wurden 1.980 Frauen nach 25 Jahren erneut untersucht. Zu diesem Zeitpunkt waren 86% anti-HCV und 46% HCV-RNA positiv. Es fand sich aber nur bei 0,5% der Frauen eine eindeutige Leberzirrhose und bei weiteren 1,5% eine beginnende Zirrhose. Beim Vergleich dieser beiden Studien mit sehr diskrepanten Daten zur Zirrhoseinzidenz besteht ein wesentlicher Unterschied in der Geschlechtsverteilung, der die Unterschiede in der Zirrhosehäufigkeit zumindest teilweise erklären könnte. Männer haben häufiger als Frauen weitere hepatogene Noxen wie z.B. einen Alkoholabusus. Kofaktoren und Komorbiditäten bestimmen wahrscheinlich wesentlich die Inzidenz einer Leberzirrhose. Zudem war die Nachbeobachtung der Studie aus Österreich im Mittel acht Jahre länger als die der deutschen Frauen. Dies könnte einen weiteren Teil des Inzidenzunterschieds erklären.

#### LEBERZIRRHOSE ALS TODESURSACHE

Die Häufigkeit der Leberzirrhose kann man auch mittels der Todesursachen-

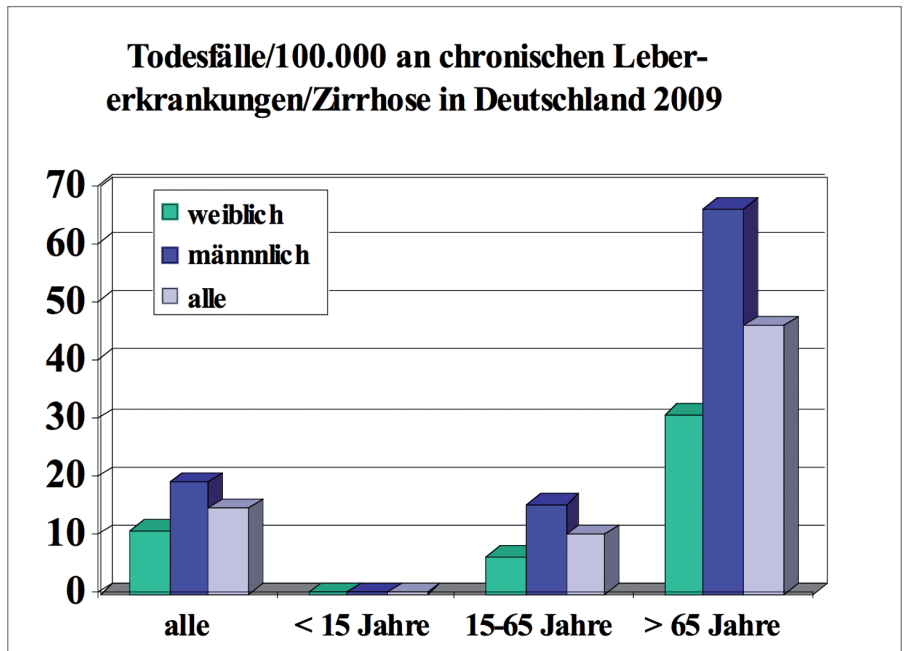


Abb. 3

statistik analysieren. Unter der Einordnung „chronische Lebererkrankungen und Leberzirrhose“ findet man bei den ICD-Codes vorwiegend die alkohol- und nicht-alkoholbedingte Zirrhose. Die Leberzellkarzinome sind hier nicht enthalten. Unter den Todesursachen liegt die Leberzirrhose in Deutschland in den vergangenen Jahren an Stelle 9 bis 11 der häufigsten Ursachen (Gesundheitsbericht für Deutschland 1998: Kapitel 5.22; <http://www.gbe-bund.de/gbe10>). Bei 25 - 45-jährigen Männern ist die Leberzirrhose sogar die häufigste krankheitsbedingte Todesursache. Trotzdem steigt die Mortalität mit dem Alter an (Abb. 3). In fast allen Altersgruppen ist die Mortalität bei Männern etwa doppelt so hoch wie bei Frauen (Abb. 3). Im Jahre 2002 starben in Deutschland 18.341 Menschen an Leberzirrhose (einschließlich anderer chronischer Lebererkrankungen) (Bundesamt für Statistik). Davon wurde etwa die Hälfte als alkoholbedingte Lebererkrankung eingestuft. Der Anteil der Leberzirrhose an der Gesamtmortalität betrug 2,2%.

Für Personen mit chronischem Alkoholabusus ist die Lebenserwartung um mehr als 20 Jahre reduziert. Bei einer alkoholbedingten Leberzirrhose ist die Prognose noch schlechter. Abhängig vom Schweregrad der alkoholbedingten Leberzirrhose sterben innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose 20-90% der Betroffenen. Auch bei chronischer Hepatitis B und C ist die Prognose eingeschränkt, wenn bereits eine Leberzirrhose vorliegt. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass Lebererkrankungen als Todesursache in den Totenscheinstatistiken unterrepräsentiert sind. Dies zeigte auch ein kürzlicher Vergleich von zwei Datenquellen (US-Totenschein-Daten des CDC versus Daten des Rochester Epidemiology Project). Das Rochester Epidemiology-Projekt erfasst prospektiv fast alle medizinischen Daten der in Olmsted County lebenden Personen. Die Todesrate an Lebererkrankungen war im Rochester-Projekt viel höher (27/100.000) als die in den entsprechenden offiziellen CDC-Totenscheinen (11/100.000). In Totenscheinen erscheint

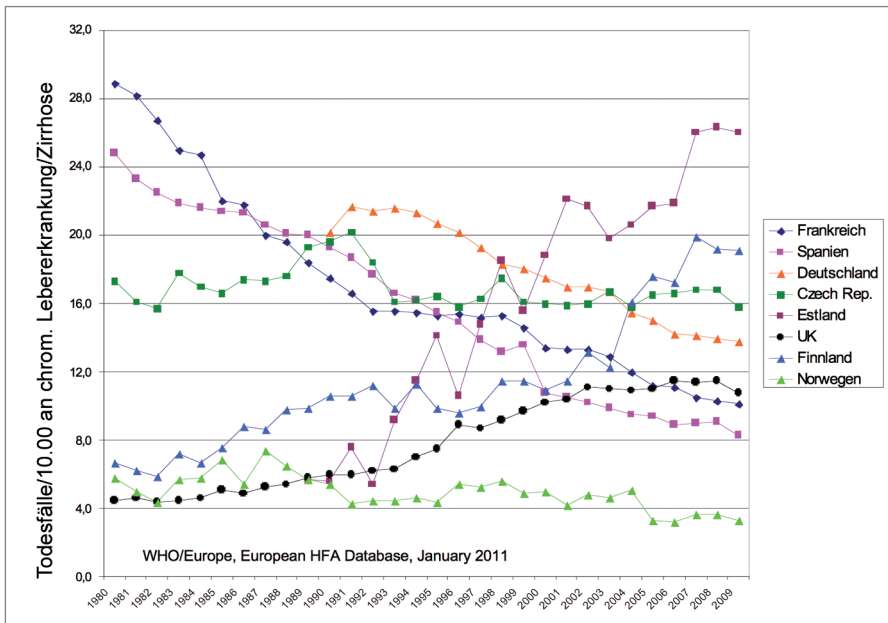


Abb. 4

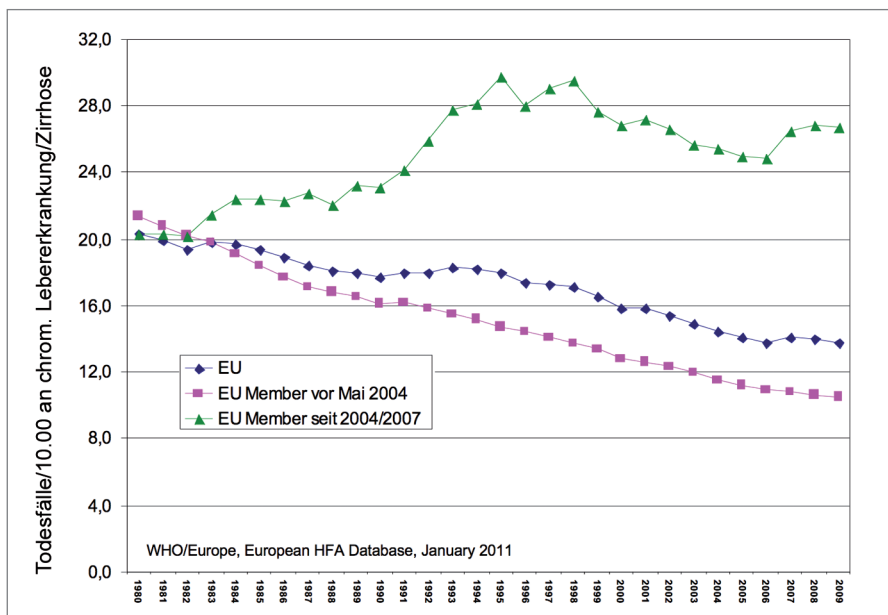


Abb. 5

die Lebererkrankung oft nicht als Todesursache (z.B. Sepsis bei Leberzirrhose, Blutung bei Varizen, etc.) (Asrani SK et al. AASLD 2010, Abstract 312). Auch die deutschen Gesundheitsbehörden geben an, dass chronische Lebererkrankungen und -zirrhose in der Statistik der Todesursachen unterrepräsentiert sind, da ein

größerer Teil der Zirrhotiker an Komplikationen wie z.B. einer Lungenentzündung verstirbt, obwohl die chronische Lebererkrankung entscheidender Wegbereiter war. Dies gilt insbesondere für Personen mit Alkoholzirrhose (Gesundheitsbericht für Deutschland

1998: Kapitel 5.22; <http://www.gbe-bund.de/gbe10>).

### ÄTIOLOGIE

Alkohol, Hepatitis C und B sowie zunehmend auch die NASH (Nicht Alkoholische Steato-Hepatitis) verursachen in vielen Ländern den Großteil der Leberzirrhosen. Andere Ursachen (Hämochromatose, PBC, PSC, Autoimmunhepatitis, Wilson,  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel, Medikamente etc.) sind vergleichsweise selten (Tab. 1). Bei vielen Zirrhosepatienten findet man gleichzeitig mehrere Risikofaktoren wie z.B. Hepatitis C + Alkohol oder Alkohol + Übergewicht [(N)ASH].

Aus den Angaben von Gesundheits-surveys sind in Deutschland 4 - 6 Mio. Menschen von Fettleber und Leberentzündung betroffen. Nach Angaben der Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (DHS) wird die Zahl der Personen mit alkoholbedingter Lebererkrankung in Deutschland auf 2 - 3 Mio. geschätzt; 80 % davon sind Männer. Die Zahl der Personen mit fortschreitender alkoholbedingter Lebererkrankung, d. h. Alkoholzirrhose wird auf 0,6 - 1 Mio. geschätzt.

Zwischen der Häufigkeit von alkoholbedingten Lebererkrankungen und dem Alkoholkonsum der Bevölkerung besteht ein enger Zusammenhang. Dieser Zusammenhang erklärt zum Teil auch die unterschiedlichen Tendenzen in der Sterblichkeit an chronischen Lebererkrankungen/-zirrhose in Europa (Abb. 4) (WHO/Europe, European HFA Database, January 2011). In vielen Ländern mit traditionell hohem Alkoholkonsum wie Frankreich und Spanien sind Alkoholkonsum und Sterblichkeit an Lebererkrankungen/Zirrhose seit vielen Jahren deutlich rückläufig. Ein ähnlicher Trend besteht seit einigen Jahren auch für Deutschland. In einigen



## FÜR PATIENTEN

### DAS LEBER-BUCH DER DEUTSCHEN LEBERSTIFTUNG

Mit dem Leber-Buch möchte die Deutsche Leberstiftung Patienten die Leber auf unterhaltsame Weise nahebringen. Verständlich und anschaulich erläutert „Das Leber-Buch“ die lebenswichtigen Aufgaben sowie mögliche Erkrankungen der Leber und die entsprechenden Behandlungen.

Wofür brauche ich meine Leber? Was passiert, wenn meine Leber krank ist? Was kann man dagegen tun? sind Fragen, die in diesem Buch beantwortet werden. Dabei werden die verschiedenen Krankheiten und ihre Ursachen genauso erläutert wie die entsprechenden Diagnose- und Therapiemöglichkeiten. Außerdem gibt es Kapitel zu Lebertransplantationen und zum Thema Lebererkrankungen und Ernährung.

Aufgelockert wird das Buch durch „Text-Boxen“ mit interessanten Beiträgen zum Thema Leber, über die sachlichen Informationen hinaus – da geht es u. a. um Prometheus, den Leberfleck, Großbritanniens bekanntesten Lebertransplantierten und die Leberzirrhose Beethovens. Dazu kommen zahlreiche Abbildungen und speziell für „Das Leber-Buch“ entwickelte Cartoons.

Für jedes verkaufte Buch erhält die Stiftung € 1,- als Spende.

Für jedes verkaufte Buch erhält die Stiftung € 1,- als Spende.

Ländern mit traditionell sehr niedrigem Alkoholkonsum wie z.B. Norwegen ist die Sterblichkeit seit 30 Jahren niedrig geblieben. Finnland ist eine Ausnahme unter den skandinavischen Ländern. Auch hier war ähnlich wie in Norwegen der Alkoholkonsum traditionell niedrig. In Finnland wurde der Alkohol dann wegen der Öffnung der Grenzen zu den baltischen Ländern aber so preiswert, dass der Konsum deutlich stieg und damit auch die leberbedingte Sterblichkeit (Abb. 4). Auch in Großbritannien ist ein solcher Trend zu sehen. Mit dem Wegfall des „Eisernen Vorhangs“ sind der Alkoholkonsum und damit die Sterblichkeit an Lebererkrankungen/Zirrhose in den meisten der nun „freien“ Ländern erheblich angestiegen; als Beispiel sind die Daten aus Estland angegeben (Abb. 4). Alkoholkonsum und damit die Sterblichkeit an Lebererkrankungen/Zirrhose sind auch im Mittel in allen „neuen“ EU-Ländern angestiegen, während sie in den „alten“ EU-Ländern gesunken sind.

Die Inzidenz an HBV- und HCV-Infektionen ist in Deutschland weiter rückläufig. Trotzdem sind weiter je etwa 500.000 Personen chronisch infiziert. Die Prävalenzen werden erst allmählich zurückgehen und die Häufigkeit der Folgekomplikationen wird wohl erst um 2020 den Gipfel erreichen. Von den chronisch HBV-Infizierten sind etwa 2/3 Migranten, so dass die Entwicklung der Prävalenzdaten hier wesentlich auch von der Entwicklung der Migration abhängen wird.

Mit der Epidemie der Adipositas wird auch die Zahl der Personen mit Fettleber und NASH in allen Industrieländern dramatisch ansteigen. Es ist absehbar, dass die Zirrhose als Folge der Fettlebererkrankungen in den nächsten Jahrzehnten deutlich an Bedeutung zunehmen wird.

Prof. Dr. Claus Niederau  
Katholische Kliniken Oberhausen gGmbH,  
St. Josef Hospital und Marien-Hospital,  
Klinik für Innere Medizin, Akademisches Lehrkranken-  
haus der Universität Duisburg-Essen  
Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen  
Telefon: 0208 8374501; Telefax: 0208 837309; E-  
mail: c.niederau@kk-ob.de

#### Häufige Ursachen der Leberzirrhose:

- Alkoholabusus (ca. 30 - 40%)
- chronische Virushepatitis B, C und D (ca. 30%)
- nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) (ca. 10%)
- kryptogene Leberzirrhose (ca. 10%)

#### Seltene Ursachen der Leberzirrhose (ca. 10%):

- primär biliäre Zirrhose (PBC)
- primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
- Autoimmunhepatitis (AIH)
- Hämochromatose
- $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel
- Morbus Wilson
- toxische Lebererkrankungen (Methotrexat, INH, Coumadine, u.a.)
- kardiale Zirrhose (chronische Rechtsherzinsuffizienz, Pericarditis constrictiva)
- Budd-Chiari-Syndrom
- Gallengangsatresie und -stenose
- Mukoviszidose, Tyrosinämie
- Glykogenosen, Galaktosämie
- Prophyrien
- M. Niemann-Pick, M. Gaucher
- Tropenerkrankungen (Bilharziose, Leberegel)

Tab. 1