



Die Fettleber interdisziplinär managen: Schnittstelle Diabetologie und Gastroenterologie

Prof. Dr. med. Wolf Peter Hofmann, Berlin; Dr. med. Iris Dötsch, Berlin

Zusammenfassung

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) ist die häufigste Lebererkrankung weltweit – dennoch bleibt sie in der klinischen Praxis häufig unerkannt. Hauptgründe dafür sind vor allem ein mangelndes Bewusstsein für die Erkrankung, das Fehlen von Symptomen in frühen Stadien sowie die verbreitete Fehlannahme, dass keine effektiven Behandlungsoptionen existieren. MASLD ist eng mit metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert, insbesondere mit Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes, die wesentlich zur Krankheitsprogression beitragen. Ein strukturiertes Screening von Risikogruppen sowie ein interdisziplinärer Behandlungsansatz sind von zentraler Bedeutung, um eine frühzeitige Erkennung von MASLD zu ermöglichen und schwerwiegende Spätfolgen zu verhindern oder abzumildern.

Erfahren Sie hier, wie ein leitliniengerechtes, stufenweises Screening von Risikogruppen durchgeführt werden kann und welche Therapiemaßnahmen ergriffen werden können.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ Definition, Risikofaktoren und häufige Komorbiditäten der MASLD,
- ✓ den Stellenwert nicht invasiver Fibrosediagnostik,
- ✓ leitliniengerechtes, stufenweises Screening zur Früherkennung,
- ✓ evidenzbasierte Therapieoptionen gemäß aktuellen Leitlinien.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.



EINLEITUNG

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung („metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease“, MASLD), früher als nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bezeichnet, ist heute die weltweit häufigste chronische Lebererkrankung. Neuere Metaanalysen schätzen die globale Prävalenz von MASLD in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung auf über 30 % [1, 2]. Ein weiterer Anstieg wird erwartet, vor allem im Zusammenhang mit steigender Adipositas- und Diabetesprävalenz sowie anderen metabolischen Risikofaktoren [2].

Dennoch bleibt eine MASLD in der klinischen Praxis häufig unerkannt: Über 70 % der MASLD-Fälle werden nicht diagnostiziert, und nur 3 % der Patienten mit MASLD und einem hohen Risiko für eine fortgeschrittene Fibrose erhalten eine spezielle Behandlung (■ **Abb. 1**) [3]. Um allerdings schwerwiegende Spätfolgen zu verhindern oder abzumildern, ist eine frühzeitige Diagnose entscheidend. Dies gilt insbesondere, da schon heute neben Lebensstil- und Ernährungsmaßnahmen – abhängig von Begleiterkrankungen und Fibrosestadium – medikamentöse Therapien eingesetzt werden können und zudem in naher Zukunft neue spezifische medikamentöse Behandlungsoptionen für die Fettlebererkrankung zur Verfügung stehen werden.

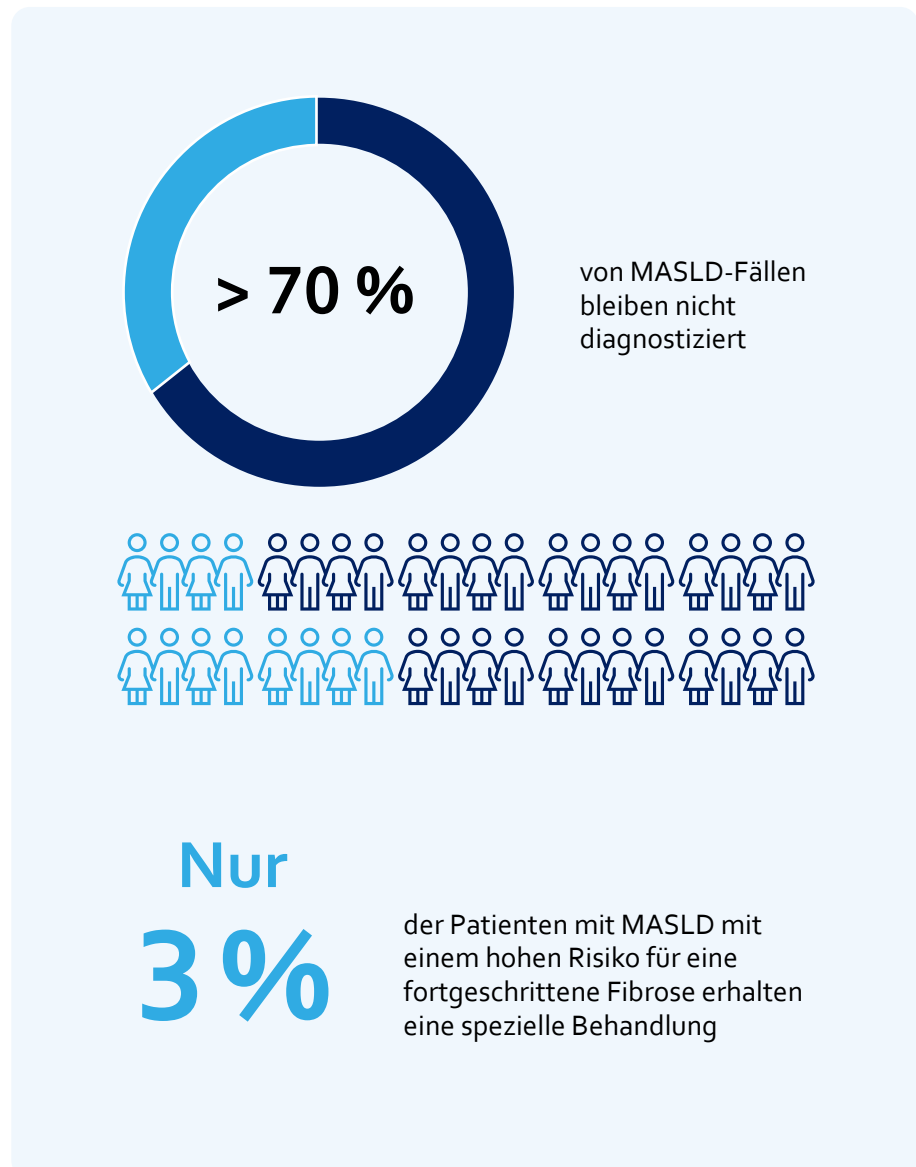


Abbildung 1

Unzureichende Diagnose und Management von MASLD; modifiziert nach [3]

BREITES SPEKTRUM DER STEATOTISCHEN LEBERERKRANKUNGEN

Steatotische Lebererkrankungen umfassen ein breites Spektrum an Erscheinungsformen (■ **Abb. 2**). Hinsichtlich der Nomenklatur wurde in jüngster Zeit unter Mitwirkung internationaler Fachgesellschaften und Patientenorganisationen eine Neubenennung steatotischer Lebererkrankungen initiiert. Ziel war es, stigmatisierende Begriffe wie „nicht alkoholisch“ und „Fett“ zu vermeiden und stattdessen die jeweils zugrunde liegende Pathophysiologie im Krankheitsnamen klarer abzubilden. Die bisher als nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bezeichnete Entität wird daher nun als metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) geführt [2, 4, 5, 6]. Entsprechend wurde auch der Begriff der nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) durch metabolisch-assoziierte Steatohepatitis (MASH) ersetzt.

Darüber hinaus umfasst die neue Klassifikation zusätzlich die MetALD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease with Increased Alcohol Consumption) als eigenständige Kategorie. Diese ist definiert als MASLD bei gleichzeitig erhöhtem Alkoholkonsum (>140 g/Woche bei Frauen bzw. >210 g/Woche bei Männern). Orientierend entspricht dies bei Frauen einem Konsum von mehr als etwa ein bis 1,5 Gläsern Wein pro Tag, bei Männern etwa zwei bis drei Gläsern Wein täglich (jeweils bei einem Konsum an fünf Tagen pro Woche). Die alkoholische Lebererkrankung (ALD) bleibt auch in der neuen Nomenklatur unverändert bestehen. Zusätzlich werden spezifische steatotische Lebererkrankungen abgegrenzt, darunter der medikamenteninduzierte Leberschaden (DILI), Hepatitis C sowie genetische Ursachen. Auch wenn diese Entitäten deutlich seltener auftreten, so sollten sie dennoch als mögliche Ursache im Blick behalten werden, um eine zielgerichtete Behandlung einzuleiten. Kann keine Ursache identifiziert werden, spricht man von einer kryptogenen steatotischen Lebererkrankung.

Abbildung 2

Aktuelle Nomenklatur und Definition steatotischer Lebererkrankungen; modifiziert nach [2, 6]

*Wöchentliche Aufnahme: 140–350 g weiblich, 210–420 g männlich (durchschnittlich täglich: 20–50 g weiblich, 30–60 g männlich)

‡z. B. LALD, Morbus Wilson, Hypobetalipoproteinämie, angeborene Stoffwechselstörungen

‡z. B. Hepatitis-C-Virus, Mangelernährung, Zöliakie, humanes Immunschwächevirus

Abkürzungen

ALD = Alkohol-assoziierte Lebererkrankung

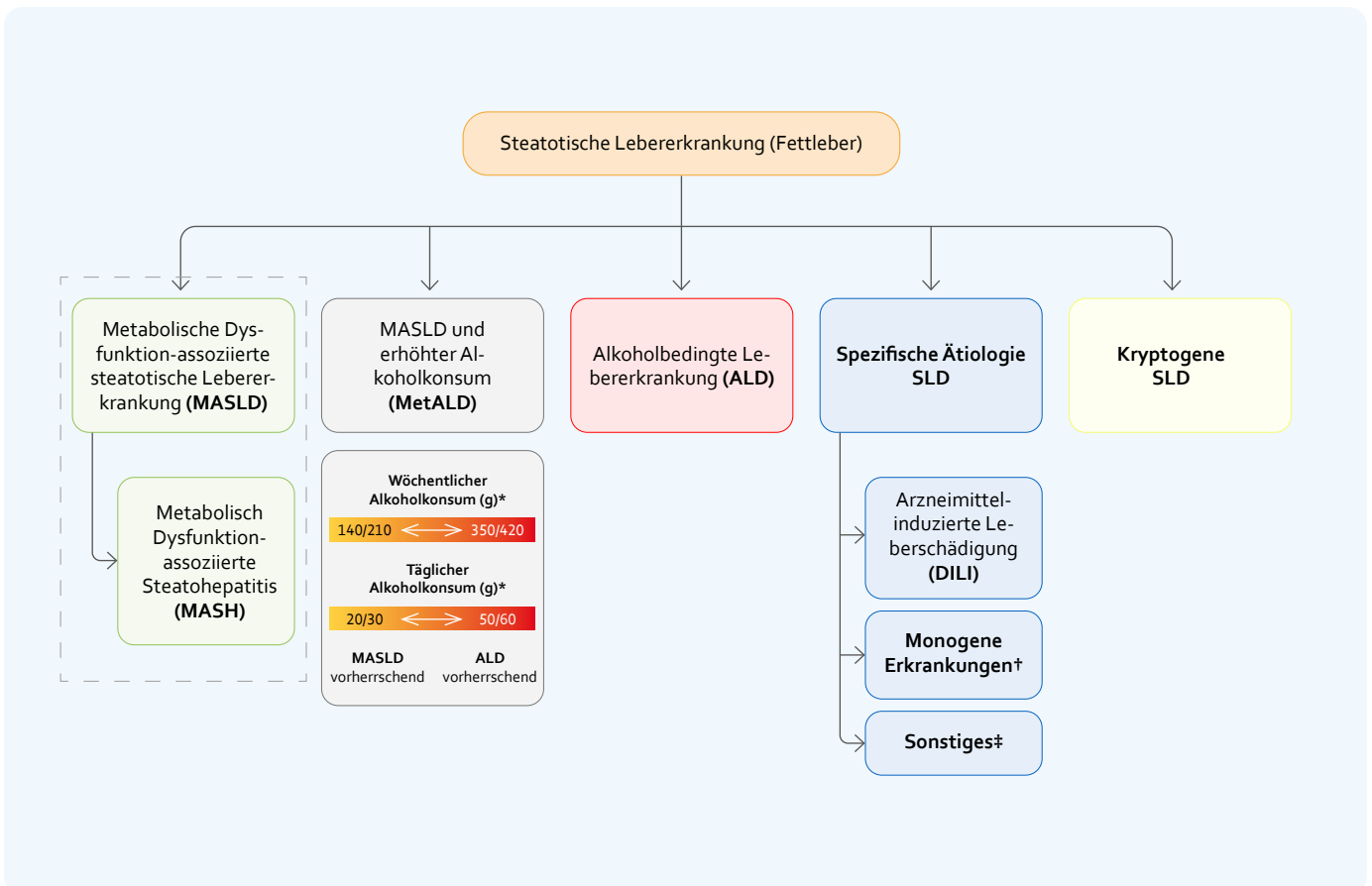
DILI = arzneimittelinduzierte Leberschädigung

MASH = metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis

MASLD = metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung

MetALD = metabolische Dysfunktion-assoziierte und Alkohol-assoziierte Lebererkrankung

SLD = steatotische Lebererkrankung



DEFINITION VON MASLD

Ein erheblicher Anteil der steatotischen Lebererkrankungen entsteht infolge von Fehlernährung und Bewegungsmangel und wird als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms verstanden [5]. Dabei kommt es unter dem Einfluss kardiometabolischer Risikofaktoren zu vermehrter Fettablagerung in der Leber. Eine MASLD ist definiert durch das Vorliegen einer Lebersteatose in Assoziation mit mindestens einem kardiometabolischen Risikofaktor (■ **Tab. 1**) ohne schädlichen Alkoholkonsum und bei gleichzeitigem Ausschluss anderer Ursachen einer steatotischen Lebererkrankung [2].

Risikofaktor	Definition/Wert
Adipositas	Adipositas wird definiert als ein BMI ≥ 30 kg/m ² (Übergewicht: BMI ≥ 25 kg/m ²) ODER ein Taillenumfang von >94 cm bei Männern bzw. >80 cm bei Frauen, teilweise Abweichungen je nach ethnischen Hintergrund.
Hyperglykämie/ Insulinresistenz	Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) ODER 2-h-Blutzucker $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) ODER HbA _{1c} $\geq 5,7$ % (39 mmol/mol) ODER Typ-2-Diabetes (T2D) ODER Behandlung für T2DM
Bluthochdruck	Blutdruck $\geq 130/85$ mmHg ODER Behandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten
Hypertriglyceridämie	Plasma-Triglyceride $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) ODER lipidsenkende Behandlung
Niedriges HDL-Cholesterin	Plasma-HDL $\leq 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) (männlich) bzw. $\leq 1,3$ mmol/l (50 mg/dl) (weiblich) ODER lipidsenkende Behandlung

Tabelle 1

Mit MASLD assoziierte kardiometabolische Risikofaktoren; modifiziert nach [2]

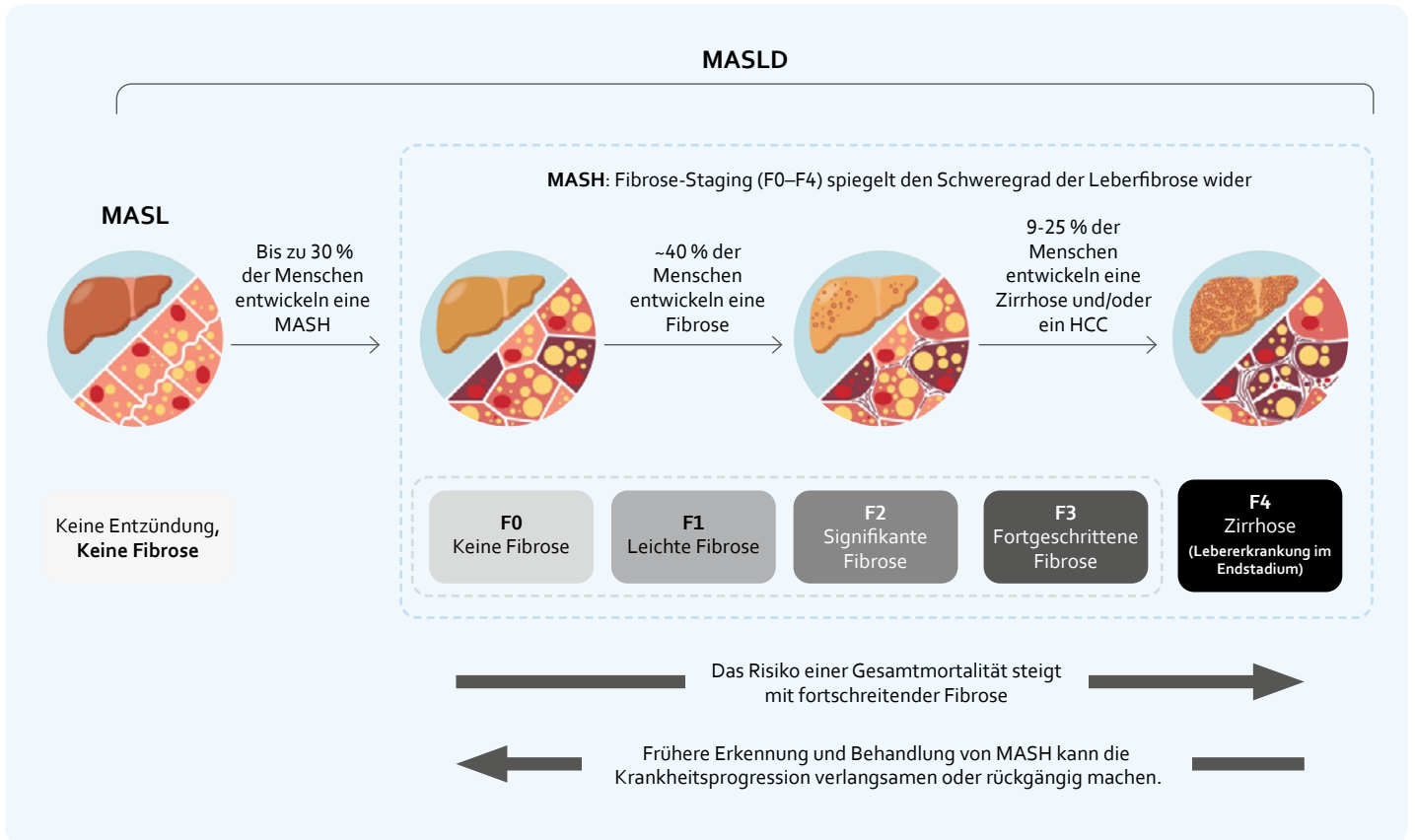
PROGRESSION DER ERKRANKUNG: FRÜHZEITIG ERKENNEN

Wesentlich ist, dass die Erkrankung voranschreiten kann: Initial beginnt die MASLD mit einer einfachen Steatose und kann infolge entzündlicher Veränderungen über eine Steatohepatitis und voranschreitende Fibrose bis hin zur Zirrhose oder sogar zum hepatozellulären Karzinom führen (■ **Abb. 3**). Bei bis zu 30 % der Menschen mit einer einfachen Steatose führen die Fettablagerungen in der Leber zur Aktivierung entzündlicher Prozesse und zur Apoptose von Hepatozyten [7], wodurch sich schließlich die metabolisch-assoziierte Steatohepatitis (MASH) entwickeln kann. Diese kann mit unterschiedlichen Fibrotestadien einhergehen, die den Schweregrad der Fibrose widerspiegeln: F0 bis F1 entspricht keiner oder einer leichten Fibrose, F2 bis F3 beschreibt eine signifikante oder fortgeschrittene Fibrose während F4 gleichbedeutend mit einer Zirrhose ist [2, 8]. Wesentlich ist, dass das Risiko der Gesamtmortalität mit zunehmender Fibrose steigt [5]. Modellierungen zufolge wird die Zahl der MASH-Fälle zwischen 2015 und 2030 voraussichtlich um 63 % steigen, von 16,5 Millionen auf 27,0 Millionen Fälle [9].

Während die Erkrankung in frühen Stadien grundsätzlich vollständig reversibel ist, können chronische oder über längere Zeiträume persistierende Entzündungsprozesse auch zu irreversiblen Leberschäden führen.

Da die Erkrankung allerdings insbesondere in der Frühphase überwiegend asymptomatisch verläuft, bleibt sie häufig über Jahre oder sogar Jahrzehnte unerkannt („stille Erkrankung“) und schreitet unbemerkt fort, bis klinische Komplikationen auftreten. Umgekehrt eröffnet dieser schleichende Verlauf aber auch ein

zeitliches Fenster, in dem die Erkrankung frühzeitig erkannt und therapeutisch adressiert werden kann. Im klinischen Alltag ist es daher wichtig, insbesondere die Patienten mit MASLD und einem hohen Risiko für die Progression hin zu den fortgeschrittenen MASH-Stadien frühzeitig zu erkennen und geeignete therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Dies kann dazu beitragen, die Krankheitsprogression zu verlangsamen oder rückgängig machen.



RISIKOFAKTOREN UND KOMORBIDITÄTEN IM BLICK HABEN

Zwar wird ein Screening der Allgemeinbevölkerung auf MASLD nicht empfohlen, allerdings sollte eine nicht invasive Abklärung dann erfolgen, sofern kardiovaskuläre oder metabolische Risikofaktoren vorliegen. Denn die MASLD-Prävalenz steigt von etwa 30 % in der Allgemeinbevölkerung bei Vorliegen von Risikofaktoren auf etwa 60 bis 75 % [10]. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen Adipositas, Typ-2-Diabetes (T2DM), arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und höheres Lebensalter. Zudem erhöht ein gleichzeitiges Vorliegen mehrerer Faktoren das Risiko für eine Progression zu MASH, Fibrose oder Zirrhose [11]. Zunehmende Evidenz weist zudem darauf hin, dass die metabolische Entzündung als zentraler Pathomechanismus der MASLD wesentlich zur Multiorganmorbidity beiträgt, da die Leber als eines der wichtigsten Stoffwechselorgane sehr intensiv mit anderen Organen im wechselseitigen Austausch steht [12]. Auch wenn die Interaktionen zwischen Leber und anderen Organen noch nicht vollständig verstanden sind, so gilt die von der Fettleber ausgehende metabolische Entzündung als treibender Faktor für zelluläre Dysfunktion, Zelltod und pathologische Veränderungen in verschiedenen anderen Geweben [13, 12]. Entsprechend bestehen enge Assoziationen von MASLD/MASH mit Insulinresistenz, T2DM sowie weiteren metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch mit dem polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) und Hypothyreose (■ Abb. 4) [5, 14, 15, 7, 16–19].

Abbildung 3

Möglicher Verlauf und Auswirkungen von MASLD. Eine frühzeitige Erkennung und Einleitung geeigneter Maßnahmen können die Progression verlangsamen oder rückgängig machen; modifiziert nach [5, 8]

Abkürzungen

- F = Fibroestadium
- HCC = hepatozelluläres Karzinom
- MASH = metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis
- MASL = metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Leber
- MASLD = metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung

Viele Menschen, die mit MASH leben, haben auch kardiometabolische Erkrankungen

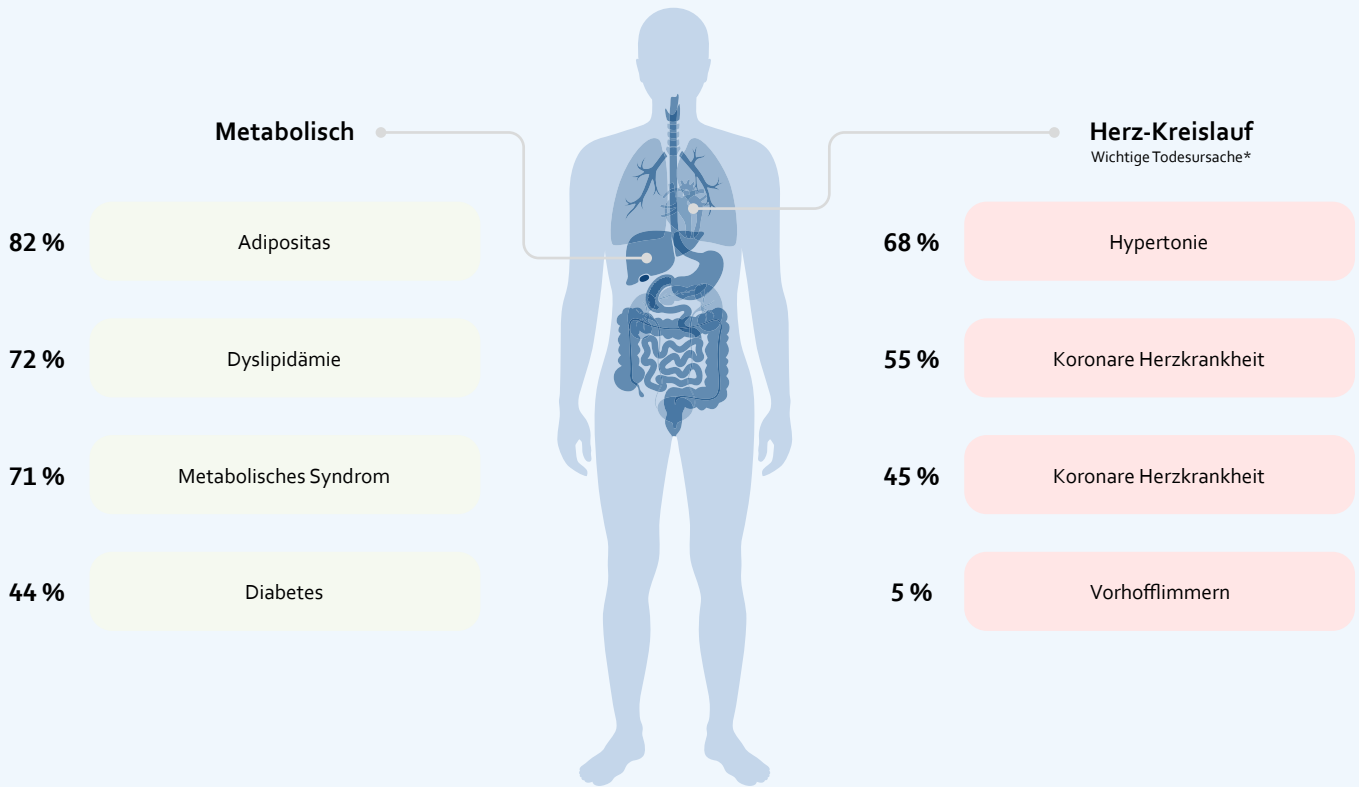


Abbildung 4

Begleiterkrankungen von MASLD/MASH; modifiziert nach [5, 15, 7, 16, 17]

*Die Daten basieren auf Personen, die mit MASLD leben, wobei Daten aus ausgewählten Studien als Beispiele dienen.

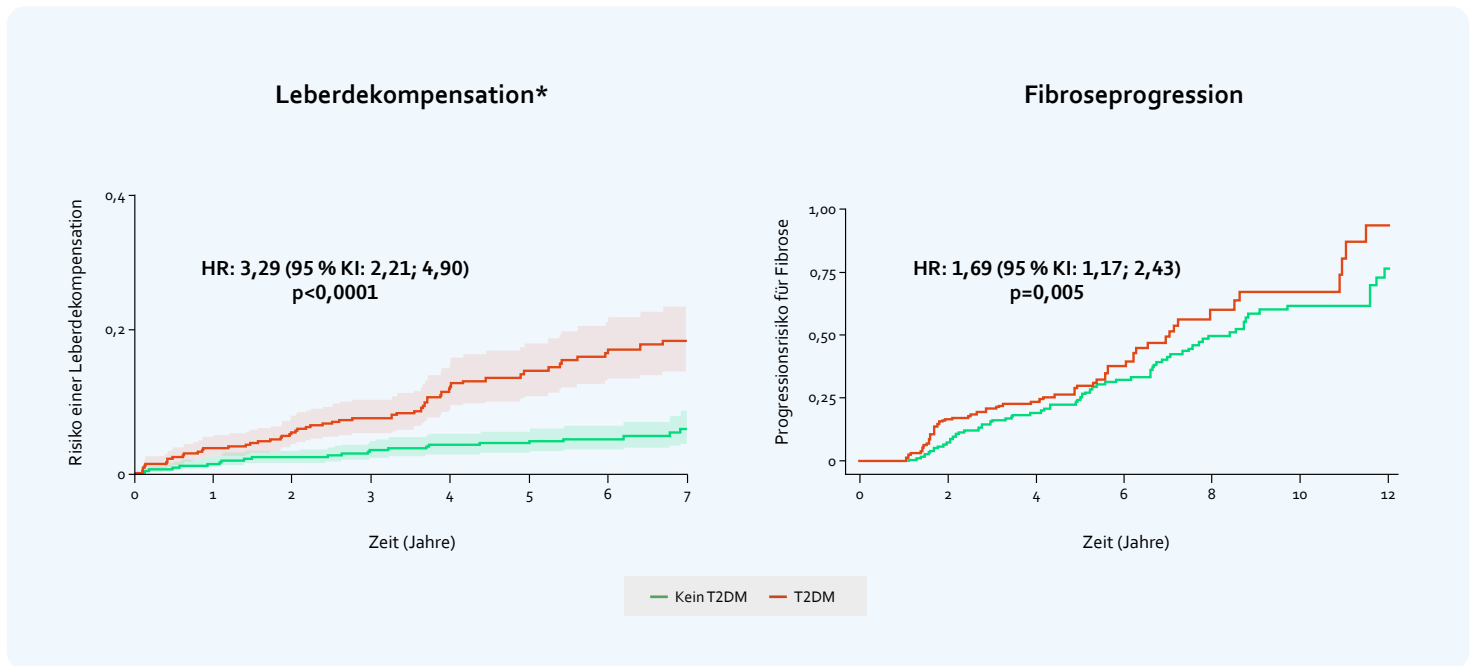
Abkürzungen

MASH = metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis

MASLD = metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung

T2DM UND ADIPOSITAS SIND PROGRESSIONSTREIBER BEI MASLD

Insbesondere die Assoziation von MASLD mit Insulinresistenz und T2DM spielt eine zentrale Rolle, wobei eine bidirektionale Beziehung zwischen diesen Erkrankungen besteht: So erhöht das Vorliegen von MASLD das Risiko für die Entwicklung eines T2DM. Umgekehrt gilt T2DM aber auch als bedeutender Risikofaktor für das Auftreten, die Progression und die Prognose der MASLD [1, 5, 20, 22, 21]. Eine aktuelle Metaanalyse von sechs internationalen Kohorten hat gezeigt, dass Patienten mit MASLD *und* T2DM im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes einem deutlich erhöhten Risiko für eine Leberdekomensation und für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms ausgesetzt sind [21]. So hatten Teilnehmer mit T2DM ein signifikant höheres Risiko für eine hepatische Dekompensation (nach fünf Jahren: 13,85 % mit T2DM gegenüber 3,95 % ohne T2DM) (■ **Abb. 5**). Eine weitere Studie ergab, dass Menschen, die sowohl an MASLD als auch an T2DM leiden, eine signifikant schnellere Fibroseprogression und eine höhere kumulative Inzidenz einer Verschlechterung der Leberfibrose (F3 bis F4) aufweisen als Menschen, die nur an MASLD leiden, selbst nach Berücksichtigung anderer Faktoren (■ **Abb. 5**) [22]. Im Vergleich zu Patienten ohne T2DM hatten Patienten mit MASLD *und* T2DM ein fast doppelt so hohes Risiko, innerhalb von zwölf Jahren eine Progression zu entwickeln (93 % gegenüber 76 %). Dies verdeutlicht eindrücklich die Rolle des T2DM als wesentlichen Risikofaktor für die Progression der MASLD zu fortgeschrittenen Lebererkrankungen und unterstreicht die Relevanz eines frühzeitigen Screenings auf MASLD insbesondere bei Patienten mit T2DM.



RISIKOADAPTIERTER SCREENINGALGORITHMUS

Ziel einer leitliniengerechten Diagnostik ist die frühzeitige Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für eine fortgeschrittene Leberfibrose oder Leberzirrhose, wobei nationale und internationale Leitlinien übereinstimmend ein strukturiertes, risikoadaptiertes Vorgehen befürworten (■ **Abb. 6**) [10, 23, 24]. Dabei kommt dem Screening von Risikogruppen eine besondere Bedeutung zu. Hier können – aufgrund der engen Assoziation von MASLD mit Adipositas, T2DM und Insulinresistenz – neben Hausarztpraxen insbesondere auch diabetologische Schwerpunktpraxen einen entscheidenden Beitrag leisten. Im ersten Schritt erfolgt die Erfassung relevanter Risikofaktoren, darunter vor allem Adipositas, metabolisches Syndrom und T2DM, aber auch arterielle Hypertonie, Dyslipidämie sowie ein Lebensalter über 50 Jahre. Darüber hinaus sollte auch bei assoziierten Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, PCOS, Schlafapnoe, Hypothyreose, Depression oder chronischer Niereninsuffizienz eine MASLD differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden [10]. Weisen Patienten dieser Risikogruppen sonografisch auffällige Leberbefunde, einen Fettleberindex >60 oder anhaltend erhöhte Leberwerte auf, so gilt es zunächst, andere Ursachen oder virale Lebererkrankungen wie insbesondere Hepatitis B oder C auszuschließen oder zu behandeln. Der Fettleberindex setzt sich aus dem Body-Mass-Index (BMI), dem Taillenumfang, der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und den Serum-Triglyceriden zusammen, wobei bei einem Grenzwert >60 mit 86%iger Spezifität eine Leberverfettung angenommen werden kann. Bei Auffälligkeiten auf dieser Stufe sollte in jedem Fall das Risiko einer Leberfibrose weiter abgeklärt werden. Hierzu empfehlen die Leitlinien den Einsatz nicht invasiver Surrogatmarker, wie beispielsweise den FIB-4-Score, zur Abschätzung des Fibrosiserisikos sowie zur Entscheidung über eine weiterführende, spezialisierte Diagnostik oder eine Überweisung in die gastroenterologische Versorgung. Anhand dieser strukturierten Vorgehensweise können Patienten mit erhöhtem Fibrosiserisiko der Leber gezielt identifiziert und – abhängig vom Risikoprofil – weiterführenden diagnostischen Verfahren wie der Elastografie oder Leberbiopsie zugeführt werden. Im klinischen Alltag bietet sich insbesondere bei Menschen mit T2DM die regelmäßige Erhebung von Leberwerten im Rahmen der vierteljährlichen HbA_{1c}-Kontrollen an.

Abbildung 5

T2DM ist bei Menschen mit MASLD mit einem signifikant höheren Risiko für hepatische Dekompensation und Fibroseprogression assoziiert; modifiziert nach [21, 22]

*Definiert als Aszites, hepatische Enzephalopathie oder Varizenblutung, mit Tod als konkurrierendes Risiko

Abkürzungen

KI = Konfidenzintervall

HR = Hazard Ratio

T2DM = Typ-2-Diabetes

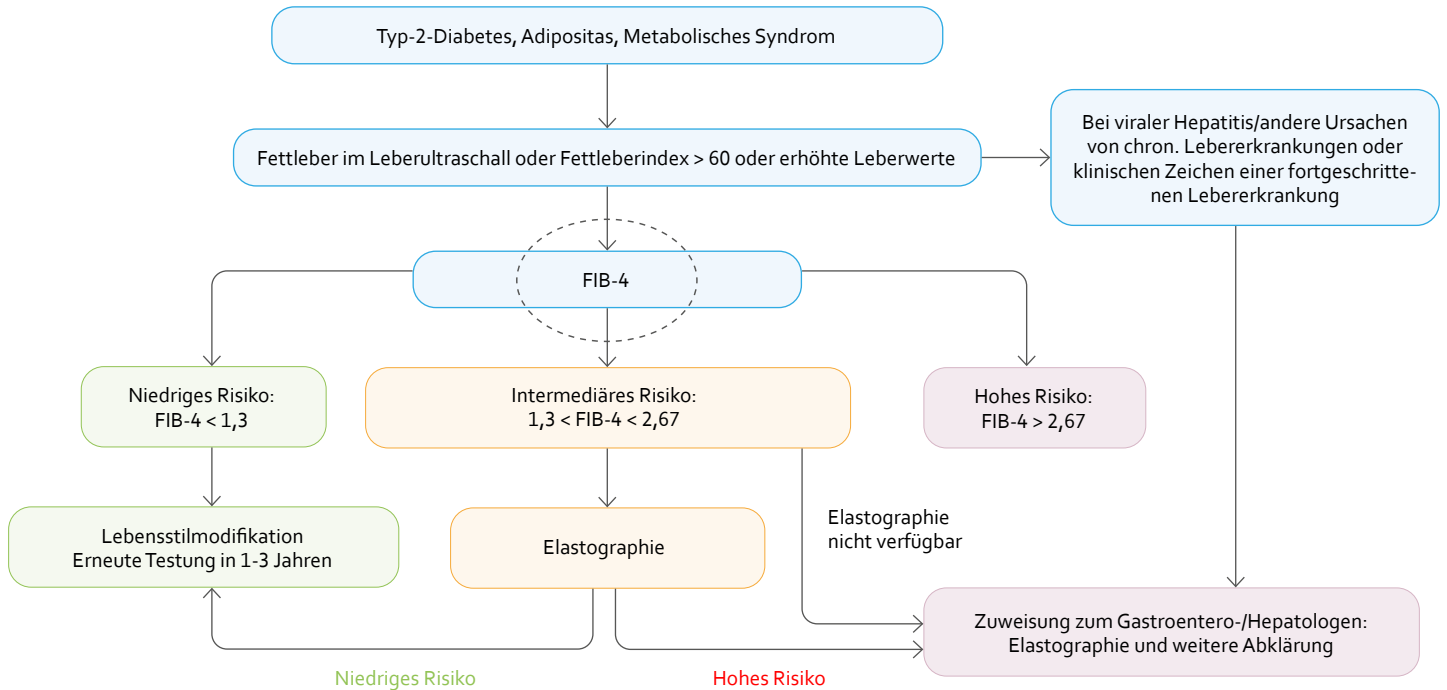


Abbildung 6

Screeningalgorithmus für MASLD; modifiziert nach [24]

Abkürzung
FIB-4 = Fibrose-4-Index

FIB-4-SCORE ZUR RISIKOABSCHÄTZUNG

Der FIB-4-Index basiert auf vier Parametern und kann anhand des Alters, der Werte für die Alanin-Aminotransferase (ALT) sowie die Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Thrombozytenzahl berechnet werden [25]. Damit setzt er sich aus im klinischen Alltag kostengünstig zu erhebenden Routineparametern zusammen, was seine Anwendung in der Praxis erleichtert. Zur Berechnung können im Internet verfügbare Onlinekalkulatoren für den FIB-4-Score herangezogen werden. Zudem stellen bei entsprechender Absprache viele Labore den FIB-4 als automatisiert berechneten Parameter zur Verfügung und bieten oftmals auch einen Ausdruck mit erläuternden Informationen zur Weitergabe an die Patienten an. Dies kann dazu beitragen, das Verständnis der Patienten für die Erkrankung und die Akzeptanz therapeutischer Maßnahmen zu verbessern. Darüber hinaus ist der Score biologisch plausibel, da er mit dem Ausmaß des fibrotischen Gewebes in der Leber korreliert. Zudem ermöglicht er eine rasche Kategorisierung der Patienten und unterstützt damit die Entscheidung, bei welchen Personen eine weiterführende Diagnostik erforderlich ist.

ROLLE VON FIB-4 UND VCTE BEI DER NICHT INVASIVEN RISIKOBEWERTUNG DER FIBROSE

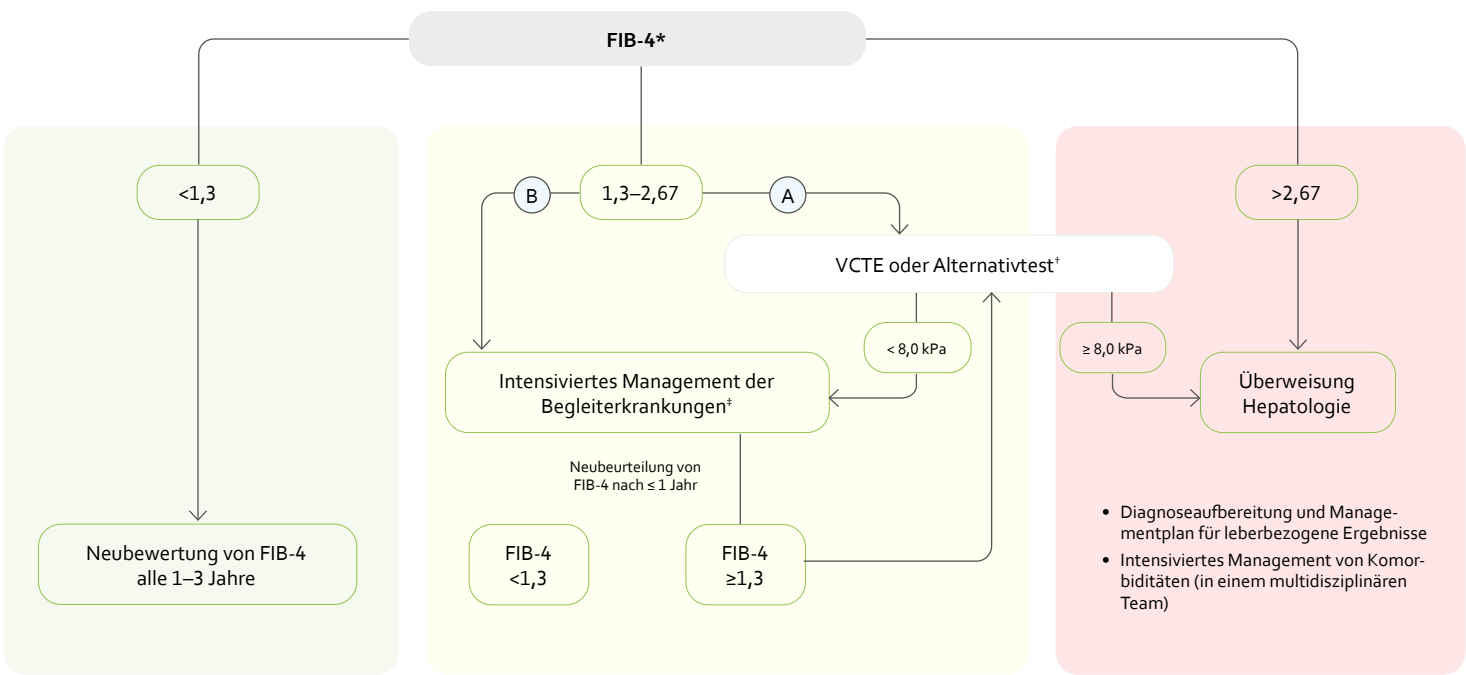
Entwickelt wurde der FIB4-Score, um Patientengruppen mit unterschiedlich hohem Risiko für das Vorliegen einer Leberfibrose rasch unterscheiden zu können [25]. Dabei liegt die wesentliche Stärke des FIB-4-Scores insbesondere im zuverlässigen Ausschluss einer fortgeschrittenen Lebererkrankung. Die Beurteilung erfolgt anhand zweier Grenzwerte: Der untere Cut-off beträgt 1,3 und weist einen hohen negativen prädiktiven Wert von 95 % auf. Liegt der FIB-4-Score unterhalb dieses Wertes (bzw. unter 2,0 bei Patienten >65 Jahren), so ist mit hoher Wahrscheinlichkeit keine fortgeschrittene Lebererkrankung vorhanden. In diesen Fällen wird empfohlen, den FIB-4-Score alle ein bis drei Jahre regelmäßig erneut zu erheben (■ Abb. 7) [26, 10, 2]. Der obere Cut-off liegt bei 2,67, wobei Werte oberhalb dieses Grenzwertes für das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose sprechen [10, 2]. In diesen Fällen sollte eine Überweisung an einen Gastroenterologen oder

an Fachärzte mit hepatologischer Expertise erfolgen, um eine genauere Abklärung und ein intensiviertes Management einzuleiten. Bei Werten zwischen 1,3 und 2,67 wird eine intensivierte Behandlung der assoziierten metabolischen und kardiovaskulären Komorbiditäten empfohlen. Darüber hinaus wird bei diesen Patienten eine vibrationskontrollierte transiente Elastografie („vibration-controlled transient elastography“, VCTE) oder ein gleichwertiges Verfahren zur weiteren Abklärung empfohlen [2, 10]. Zudem kann der FIB-4-Score auch als prognostischer Marker für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität genutzt werden [27, 28]. In einer großen retrospektiven multizentrischen Studie mit >80.000 Patienten war ein FIB-4-Score $\geq 2,67$ ein unabhängiger Prädiktor von Gesamtmortalität, Vorliegen einer MASH, Zirrhose, Lebererkrankung im Endstadium, einem hepatozellulären Karzinom und dem Bedarf einer Lebertransplantation [28].

Abbildung 7

Vorgeschlagene Strategie der EASL-EASD-EASO-Leitlinien zur nicht invasiven Beurteilung des Risikos für fortgeschrittene Fibrose und leberbezogene Folgeerkrankungen bei Personen mit metabolischen Risikofaktoren oder Anzeichen einer steatotischen Lebererkrankung. Nach [2]

T2D oder Adipositas + ≥ 1 kardiometabolischer Risikofaktor oder anhaltend erhöhte Leberenzymwerte



TRANSIENTE ELASTOGRAFIE: LEBERSTEIFIGKEIT UND -STEATOSE ERFASSEN

Bei Patienten, die einen FIB-4-Score-Wert im intermediären Bereich zwischen 1,3 und 2,67 aufweisen, ist eine weiterführende Diagnostik erforderlich. In diesem Kontext kommt insbesondere der bildgebenden Diagnostik eine zentrale Bedeutung zu. Dazu haben sich in der klinischen Routine nicht invasive Verfahren wie die VCTE als kostengünstige Methode bewährt. Diese Technologie ermöglicht eine Beurteilung der Fibrose und ersetzt im klinischen Alltag häufig die invasive Leberbiopsie, die gemäß Leitlinien für Therapieentscheidung nicht unbedingt notwendig ist – auch wenn sie das einzige Diagnosetool zur exakten Bestimmung des Stadiums einer MASH bzw. Fibrose ist und zum Ausschluss anderer Lebererkrankung beitragen kann [2].

Die VCTE ist ein ultraschallbasiertes Verfahren zur Bestimmung der Lebersteifigkeit, bei dem ein perkutan applizierter Transducer niederfrequente mechanische Vibrationen in das Leberparenchym überträgt. Aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit der eingebrachten Scherwellen wird die Lebersteifigkeit („liver stiffness measurement“, LSM) berechnet und in Kilopascal (kPa) angegeben [29]. Der diagnostische Cut-off-Wert zur Identifikation einer fortgeschrittenen Fibrose (Fibrostadium F3/F4) bei MASLD liegt für die VCTE bei etwa 7,1 bis 7,9 kPa [30]. Gemäß den aktuellen Leitlinien sollte bei einem VCTE-Wert $>8,0$ kPa (oder bei einem FIB-4-Index $>2,67$, s.o.) eine Vorstellung bei einem Facharzt mit hepatologischer

A und B sind Optionen, die von der Krankengeschichte, dem klinischen Kontext und den lokalen Ressourcen abhängen.

*FIB-4-Schwellenwerte gelten für ein Alter von ≤ 65 Jahren (für ein Alter von > 65 Jahren: Unterer FIB-4-Schwellenwert ist 2,0); †z. B. MRE, SWE, ELF™ mit angepassten Schwellenwerten ‡z. B. Intervention im Lebensstil, Behandlung von Komorbiditäten (z. B. GLP-1R-Agonist), bariatrische Verfahren

- Abkürzungen
 ELF™ = Enhanced Liver Fibrosis
 FIB-4 = Fibrosis-4
 GLP-1R = Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptor
 MRE = Magnetresonanz-Elastographie
 SWE = Scherwellen-Elastographie
 T2D = Typ-2-Diabetes
 VCTE = vibrationskontrollierte transiente Elastographie

Expertise erfolgen [2]. Zusätzlich zur Fibrosebeurteilung kann die Analyse der Ultraschallsignalabschwächung (Attenuation) mithilfe der „controlled attenuation parameter“- (CAP-) Technologie das Steatoseausmaß quantifizieren. Der Cut-off für die Steatosediagnose liegt bei 248 dB/m [2]. Nach unserer Erfahrung im klinischen Alltag liegt ab einem CAP-Wert >300 dB/m häufig bereits eine MASH vor. Wesentlich ist, dass die Messung nüchtern erfolgt (mindestens drei bis vier Stunden nüchtern), um falsch positive Ergebnisse und unnötige Beunruhigung der Patienten zu vermeiden. Somit stellen Elastografieverfahren eine wertvolle Ergänzung zum semiquantitativen Ultraschall dar und ermöglichen insbesondere bei unklaren Ergebnissen nicht invasiver Surrogatmarker wie des FIB-4-Index eine differenzierte Risikostratifizierung der Patienten [31].

INTERDISZIPLINÄRE NETZWERKE FÜR RASCHEN VERSORGUNGSZUGANG

Insgesamt erscheint eine interdisziplinäre Beurteilung insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien von Lebererkrankungen essenziell. Dabei spielt neben Gastroenterologen und Fachärzten mit hepatologischer Expertise zunehmend auch die Diabetologie eine zentrale Rolle der Versorgung, was den Stellenwert fachübergreifender Strukturen unterstreicht. Ziel sollte daher der Aufbau regionaler Netzwerke sein, in denen sich Hausärzte, Diabetologen und Fachärzte mit hepatologischer Expertise bündeln. Solche Netzwerke ermöglichen einfache Überweisungswege, kurze Kommunikationswege und einen raschen Zugang zu einer spezialisierten Versorgung. Die Einbindung weiterer Fachrichtungen, darunter Gynäkologen, ist dabei entscheidend, um eine frühzeitige Identifikation von Patienten mit hohem Risiko für eine fortgeschrittene Lebererkrankung zu gewährleisten und Versorgungslücken zu vermeiden.

THERAPIESTRATEGIEN: LEBENSSTILMASSNAHMEN WICHTIGE BASIS

Zentrale Basistherapie sind Lebensstiländerungen, die auf eine langfristige und nachhaltige Gewichtsreduktion abzielen (Tab. 2) [10, 2]. Hierzu gehören neben einer (Leber-)gesunden Ernährung vor allem vermehrte körperliche Aktivität und Bewegung sowie Alkoholreduktion und Rauchverbot.

Die Gewichtsreduktion kann als äußerst wirksame Maßnahme die Steatose sowie eine beginnende Fibrose verbessern und die Leberregeneration fördern: Klinische Studien zeigen konsistent, dass eine durch Kalorienrestriktion (mit/ohne körperliche Aktivität) erzielte Gewichtsreduktion mit einer Verbesserung zentraler Biomarker der MASLD (u. a. Leberenzyme, hepatische Steatose, MASH und Fibrose) einhergeht [2]. Dabei besteht ein klarer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Gewichtsabnahme und der Verbesserung der Marker für Leberschädigung. Aktuelle Leitlinien empfehlen für Patienten mit Übergewicht eine Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ zur Reduktion der Steatose und um ≥ 7 bis 10% , um MASH und Fibrose zu reduzieren, während bei normalgewichtigen Patienten mit MASLD eine Gewichtsabnahme von 3 bis 5 % empfohlen wird [32, 2]. Empfohlen werden eine mediterrane Ernährung, Reduktion von Zucker/Fruktose, tierischen Fetten und verarbeitetem Fleisch sowie moderater Kaffeekonsum [10, 2, 33]. Neben der Ernährung ist körperliche Aktivität ein zentraler Therapiebaustein. Empfohlen werden mindestens 150 bis 300 Minuten moderater körperlicher Aktivität pro Woche, ergänzt durch alltagsnahe Maßnahmen wie die Nutzung der Treppe statt des Aufzuges oder ein tägliches Schrittziel von etwa 10.000 Schritten. Zudem sind Nikotinverzicht und eine deutliche Reduktion des Alkoholkonsums essenziell, da aus heutiger Sicht kein risikofreier Alkoholkonsum besteht [34]. Eine verhaltensmedizinische Unterstützung, etwa durch Coaching oder Gruppenprogramme, kann dazu beitragen, Patienten die konsequente Umstellung ihres Lebensstiles zu erleichtern. Auch digitale Tools und Apps können die Adhärenz fördern.

Gewichtsreduktion	<ul style="list-style-type: none"> • 5 bis 10 % des Körpergewichtes reduzieren • 3 bis 5 % haben schon Einfluss auf Steatose • Kaloriendefizit um 500 bis 1000 kcal pro Tag
Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> • Mediterrane Diät • Fruktose und Zuckerreduktion (Softdrinks, Süßes, Fertigprodukte) • Tierisches Fett/verarbeitetes Fleisch reduzieren • Kaffee zwei bis drei Tassen/Tag
Bewegung	<ul style="list-style-type: none"> • 150 bis 300 min pro Woche • „Treppe statt Aufzug“, 10.000 Schritte pro Tag
Genussmittel	<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol reduzieren, Nikotinverzicht
Verhaltensmedizinische Unterstützung	<ul style="list-style-type: none"> • SMART-Ziele* formulieren • Gruppenprogramme • Digitale Tool und Apps zum Selbstmonitoring

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE: KOMORBIDITÄTEN ADRESSIEREN

Für die Mehrheit der Menschen mit MASLD orientiert sich die medikamentöse Therapie (derzeit noch) an den begleitenden metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen. Für die Behandlung der typischen Komorbiditäten von MASLD wie T2DM, Dyslipidämie und Adipositas (Body-Mass-Index, BMI, >30) kommen vor allem orale Antidiabetika, Statine und Inkretinmimetika wie etwa Glucagon-like-Pep-tide-1-(GLP-1-)Rezeptoragonisten zum Einsatz, wobei stets auf spezifische Indika-tionen und Kontraindikationen zu achten ist (■ **Abb. 9**) [10, 2, 35]. Dazu ist – ebenso wie bei der Diagnosestellung – bei der Abstimmung der medikamentösen Therapie eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hausärzten, Internisten, Di-abetologen und Gastroenterologen sowie gegebenenfalls Endokrinologen und Gy-näkologen hilfreich. Bei Patienten mit T2DM und MASLD/MASH in den Stadien F0 bis F3 (d. h. ohne Zirrhose) empfiehlt die aktualisierte deutsche S2k-Leitlinie eine Therapie mit Metformin in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten oder „so-dium glucose-linked transporter 2“- (SGLT-2-)Inhibitoren [10]. Bei Vorliegen einer kompensierten Zirrhose und gleichzeitigem T2DM ist Metformin bei einer glome-rulären Filtrationsrate (GFR) von >30 ml/min indiziert, wobei eine dosisadaptier-te Anwendung entsprechend der Nierenfunktion erforderlich ist. Bei begleitender Dyslipidämie sollten ebenso wie bei kompensierter Zirrhose Statine eingesetzt werden. Patienten mit Adipositas (BMI >30 kg/m²) ohne Zirrhose können zusätzlich mit GLP-1-Rezeptoragonisten oder alternativ mit Orlistat behandelt werden, des-sen klinische Bedeutung aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses jedoch abnimmt. Darüber hinaus sollte grundsätzlich eine Studienteilnahme ge-prüft und bei Zirrhose eine Lebertransplantation evaluiert werden. Hingegen zeig-ten Substanzen wie Ursodeoxycholsäure, Silymarin, Pentoxifyllin sowie Vitamin E und Omega-3-Fettsäuren in Studien negative oder widersprüchliche Ergebnisse. Die aktuelle S2k-Leitlinie rät daher von ihrem Einsatz ab [10].

Tabelle 2

Lebensstiländerungen stehen an erster Stelle bei MASLD. Daten nach [10, 2]

*SMART-Ziele: Methode zur präzisen Zielformulierung, bestehend aus den Kriterien: Spezifisch, Messbar, Attraktiv/Ausführbar, Realistisch und Terminiert

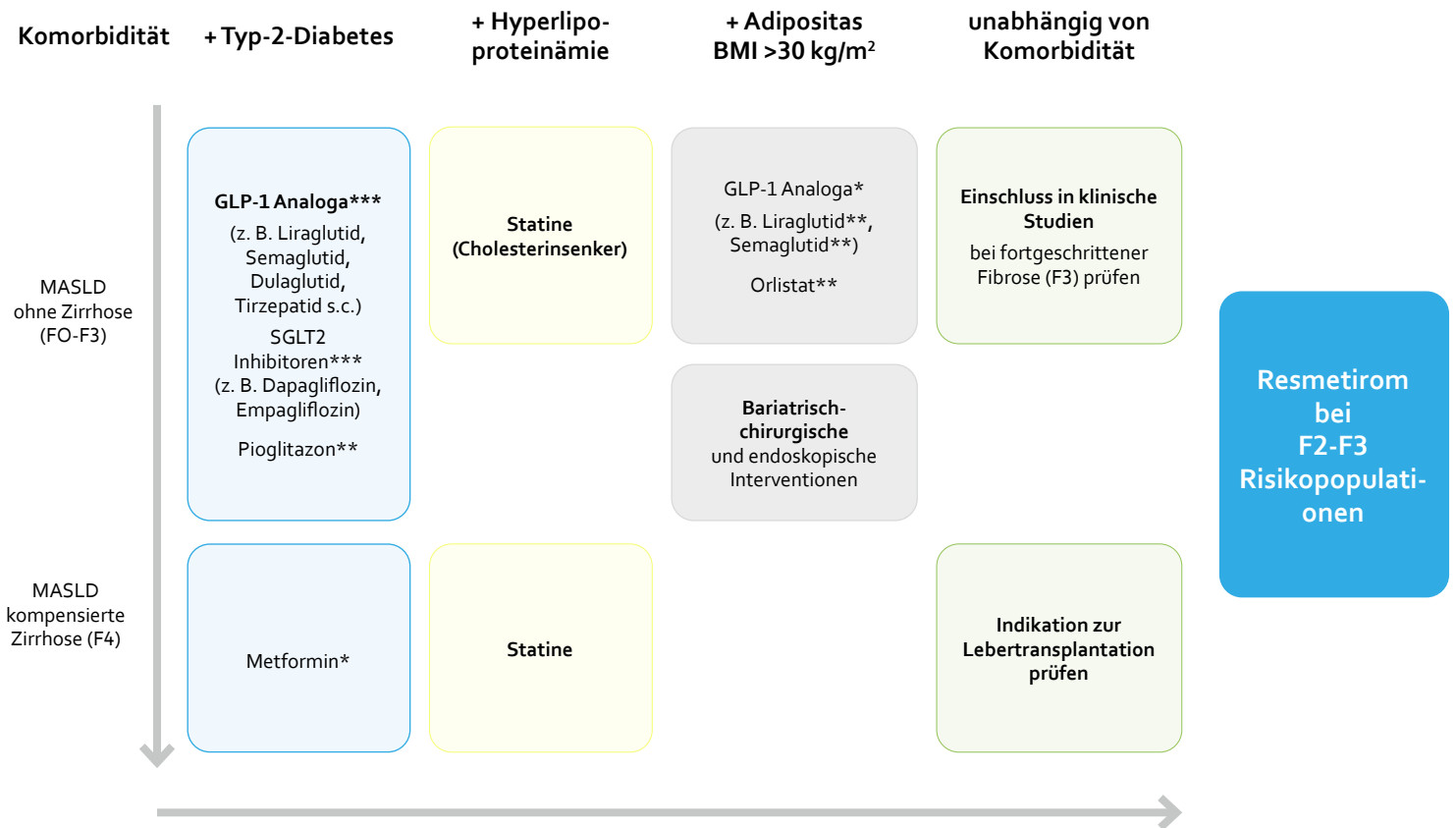


Abbildung 8

Medikamentöse Empfehlungen aktueller Leitlinien bei MASLD; modifiziert nach [10, 35]

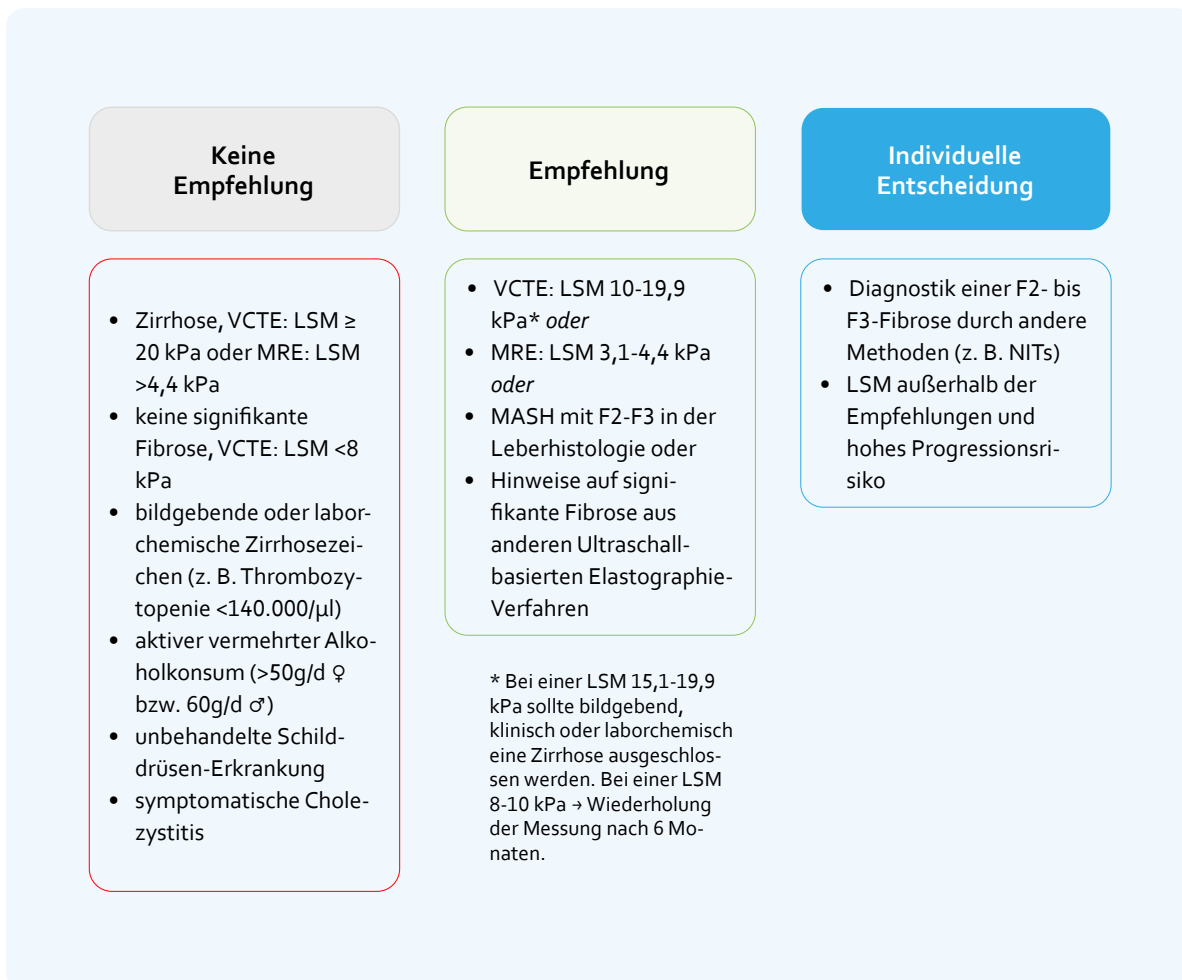
*sofern GFR > 30ml/min
 **derzeit nicht erstattungsfähig in der gesetzlichen Krankenversicherung
 ***Zulassung in Kombination mit Metformin

Abkürzungen
 GLP-1 = Glucagon-like-Peptid-1
 F = Fibrosegrad
 MASLD = Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung)

RESMETIROM FÜR AUSGEWÄHLTE PATIENTEN

Erstmals wurde in der EU und in Deutschland im August 2025 mit Resmetirom ein spezifisches Medikament für Menschen mit schweren Fettlebererkrankungen zugelassen [35]. Der Wirkstoff aktiviert selektiv den in Hepatozyten exprimierten Schilddrüsenhormonrezeptor-β (THR-β) und steigert dadurch den Abbau von Triglyceriden sowie die mitochondriale β-Oxidation von Fettsäuren in der Leber [36]. In der Folge kommt es zu einer Reduktion der hepatischen Steatose, der Steatohepatitis und der Leberfibrose. Resmetirom ist in Kombination mit Diät und körperlicher Aktivität zur Behandlung Erwachsener mit MASH und mittelschwerer bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) indiziert. In der Zulassungsstudie zeigte es eine Wirksamkeit gegen Fettleberentzündung und Leberfibrose [37]. Nach zwölf Monaten erreichten rund 30 % der Patienten mit 100 mg und rund 26 % der Patienten mit 80 mg des Medikamentes eine Auflösung ihrer MASH (vs. rund 10 % in der Placebogruppe). Zudem verbesserte sich auch die Fibrose um mindestens ein Stadium bei rund 26 % beziehungsweise 24 % der Patienten mit dem neuen Medikament. Entsprechend der zugelassenen Indikation definierte eine Leitliniengruppe Kriterien zur Patientenselektion für eine Resmetirom-Therapie bei MASH mit Fibrosestadium F2 bis F3 (■ Abb. 10) [35]. Ein zentrales Selektionsinstrument ist die nicht invasive Lebersteifigkeitsmessung (LSM) durch transiente Elastografie. Eine Therapie mit Resmetirom sollte bei Steifigkeitswerten von etwa 10 bis 19,9 kPa in Erwägung gezogen werden, dies entspricht einer moderaten bis fortgeschrittenen Fibrose. Patienten ohne erhöhte Lebersteifigkeit und ohne fortgeschrittene Fibrose, etwa mit isolierter Steatose, sind nicht therapiegeeignet. Bei Anwendung von Resmetirom sollte nach zwölf Monaten eine erneute Beurteilung erfolgen. Im Falle von fehlendem Ansprechen, signifikanten Nebenwirkungen oder einer Progression zur Zirrhose sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei nachweislich verbesserter Fibrose und guter Verträglichkeit

sowie keiner Progression zur Zirrhose sollte die Therapie fortgesetzt werden, ebenso bei einer Abnahme der Lebersteifigkeit in der transienten Elastografie um 25 % oder unter 10 kPa [35]. Zudem zeigte eine Phase-III-Studie kürzlich, dass der GLP-1-Rezeptoragonist Semaglutid die Lebergesundheit positiv beeinflusst [38]. Der kombinierte Endpunkt aus Auflösung der Fettleber und Reduktion der Fibrose wurde bei 32,7 % (vs. 16,1 % unter Placebo) der Probanden erreicht. In den USA ist Semaglutid seit August 2025 für MASH (F2 bis F3) zugelassen; in der EU ist es seit April 2026 zur Behandlung von MASH F2-F3 zugelassen.



AUSBLICK: DUALER GLUCAGON/GLP-1 REZEPTORAGONIST

Darüber hinaus ist mit Survotid derzeit ein neuartiger dualer Glukagon/GLP-1-Rezeptoragonist zur Behandlung von Lebererkrankungen im Fokus der Forschung. Zusätzlich zum GLP-1-Rezeptor aktiviert der duale Agonist auch den Glucagon-Rezeptor – und damit zwei Pfade zur Steuerung metabolischer Funktionen (● **Abb. 11**). Die Glucagon-Rezeptoragonist-Komponente hat das Potenzial, den Energieverbrauch zu erhöhen, und wirkt direkt auf die Leber, während die GLP-1-Rezeptoragonist-Komponente den Appetit verringert und gleichzeitig das Völle- und Sättigungsgefühl erhöht [39, 40]. Somit beeinflusst der duale Agonist die Leber über mehrere direkte und indirekte Mechanismen und kann zu Verbesserungen bei MASLD, MASH und Fibrose beitragen [41, 42, 43].

Abbildung 9

Empfehlungen zur leitliniengerechten Patientenselektion zum Einsatz von Resmetirom; modifiziert nach [35]

Abkürzungen

LSM = Liver Stiffness Measurement
 VCTE = vibrationskontrollierte transiente Elastographie
 MRE = Magnetresonanz-Elastographie

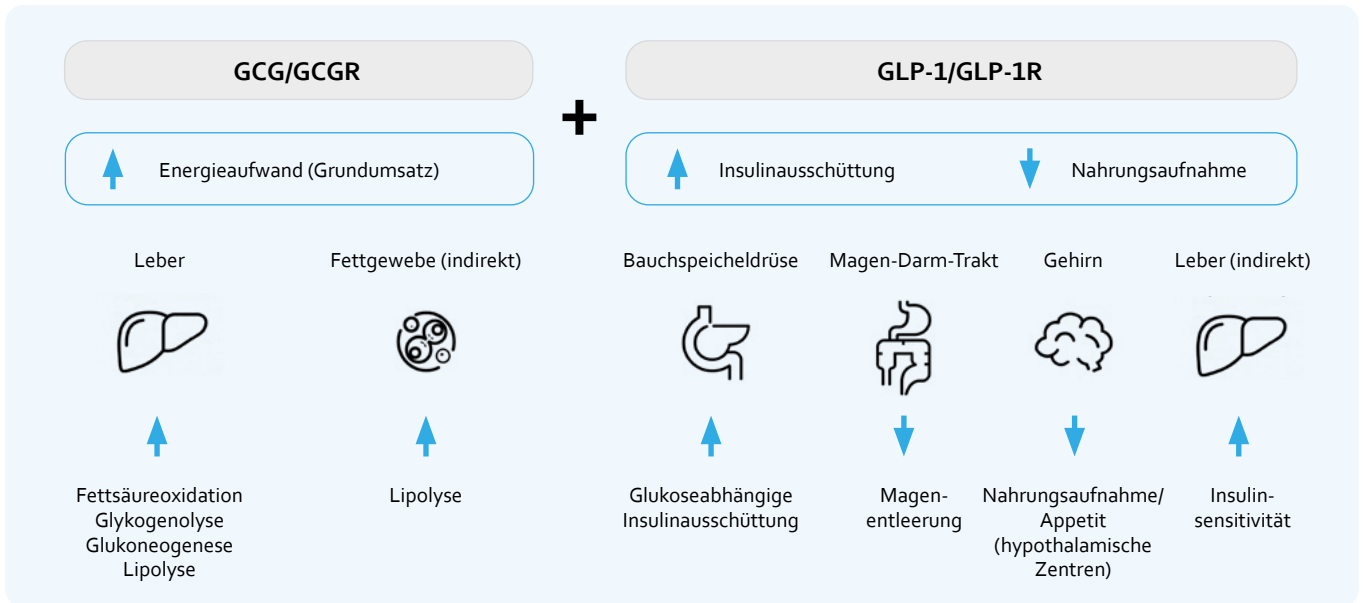


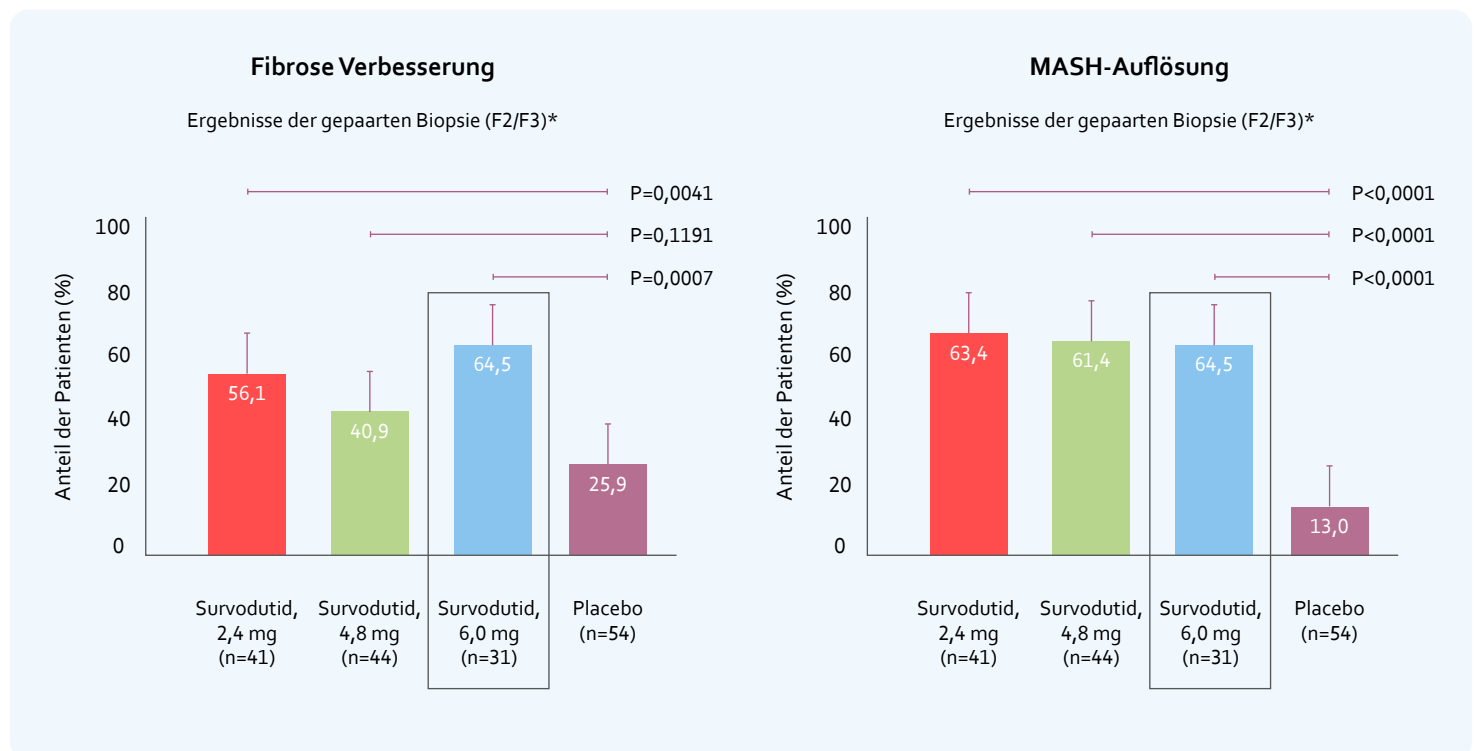
Abbildung 10

Direkte und indirekte Wirkmechanismen des dualen Glucagon/ GLP-1-Rezeptoragonisten auf die Leber; modifiziert nach [39, 40]

Abbildung 11

Ergebnisse einer Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit des dualen Glucagon/GLP-1-Rezeptoragonisten bei Patienten mit MASH [43]

Studien zeigen positive Ergebnisse. So wurden in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit MASH nach 48-wöchiger Behandlung gegenüber Placebo der primäre und alle sekundären Endpunkte erreicht [43]. Unter Survodutid erzielten bis zu 65 % der Erwachsenen mit Fibrosestadien F2 und F3 eine signifikante Verbesserung der Fibrose (durch Leberbiopsie bestätigt) ohne Verschlechterung der MASH. Zudem erreichten auch bis zu 65 % der Probanden eine Auflösung der MASH ohne eine Verschlechterung der Fibrose (● **Abb. 11**) [43]. Der Wirkstoff hat in den USA und in Europa den Status für beschleunigte Zulassung erhalten. Ein weltweites Phase-III-Studienprogramm, das den Wirkstoff bei Patienten mit MASH und Fibrose (F2 bis F3) sowie bei Patienten mit kompensierter MASH-Zirrhose weiter untersucht, ist bereits gestartet [44, 45]. Insgesamt zeichnen sich somit neue medikamentöse Therapieoptionen ab, die die Aussicht eröffnen, fortgeschrittene Lebererkrankungen künftig spezifisch behandeln zu können.



*Sensitivitätsanalyse basierend auf Probanden mit gepaarten Biopsieergebnissen zu Beginn und am Ende der Behandlung. Die Fehlerbalken stellen 95 %-Konfidenzintervalle dar.

FÄLLE AUS DER KLINISCHEN PRAXIS

Die folgenden zwei Fallbeispiele zeigen exemplarisch, wie ein leitliniengerechtes, risikoadaptiertes Vorgehen in Diagnostik und Therapie der Fettlebererkrankung im klinischen Alltag umgesetzt werden und dazu beitragen kann, Patienten mit MASLD und weiteren Risikofaktoren zu identifizieren, zu behandeln und nachzuverfolgen.

FALL 1:

Eine 56-jährige Patientin mit Adipositas (BMI 32 kg/m²) weist mit einer arteriellen Hypertonie, Hyperlipidämie und T2DM zahlreiche kardiometabolische Risikofaktoren auf. Die medikamentöse Therapie umfasst seit 24 Monaten Semaglutid sowie Metformin, ein Statin, Candesartan und Amlodipin. Im Rahmen des leitliniengerechten Screenings für Risikopatienten hatte die transiente Elastografie initial eine Lebersteifigkeit von 11,8 kPa sowie einen CAP-Wert von 345 dB/m ergeben, vereinbar mit einer signifikanten bis fortgeschrittenen Fibrose (F2 bis F3) und einer ausgeprägten Steatose. Laborchemisch bestanden erhöhte Transaminasen (ALT 78 U/L, AST 62 U/L) bei Thrombozyten von 150 Giga/l. Unter der Semaglutid-Therapie wurde ein Gewichtsverlust von 12 kg erreicht. In der Verlaufskontrolle nach 24 Monaten zeigte sich eine Lebersteifigkeit von 12,6 kPa bei rückläufigem CAP von 309 dB/m. Auch wenn bei dieser Patientin unter Semaglutid ein Gewichtsverlust und eine gewisse Verbesserung der Steatose erreicht wurde, so hat sich die Lebersteifigkeit tendenziell dennoch weiter verschlechtert. Aufgrund der Elastografiewerte und der zahlreichen kardiometabolischen Risikofaktoren besteht bei dieser Patientin ein hohes Risiko für eine Zirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom. Aus unserer Sicht ist daher eine sorgfältige weitere Abklärung angezeigt. Dazu zählen neben der (erneuten) Nachfrage nach Alkoholkonsum und anderer hepatotoxischer Substanzen auch die Abklärung anderer Ursachen der Lebererkrankung wie z. B. Hepatitiden oder auch kryptogene Ursachen. Darüber hinaus könnte die Patientin möglicherweise auch von den neuen Substanzklassen nach deren Zulassung profitieren.

FALL 2:

Ein männlicher Patient stellte sich mit seit zwei Jahren bekanntem T2DM, Adipositas (BMI 32 kg/m²), arterieller Hypertonie und Dyslipidämie in unserer Praxis vor (ID). Der Alkoholkonsum lag bei ca. 20 g an drei bis vier Tagen pro Woche im risikoarmen Bereich. Unter bestehender Therapie mit Metformin, Antihypertensivum und Statin betrug der HbA_{1c}-Wert initial 8,2 %. Aufgrund eines erhöhten FIB-4-Index von 2,1 erfolgte eine weiterführende Leberdiagnostik durch transiente Elastografie, die eine ausgeprägte Steatose (CAP 302 dB/m) sowie eine erhöhte Lebersteifigkeit (LSM 8,5 kPa) zeigte. Nach ausführlicher Befundbesprechung wurde ein multimodales Therapiekonzept aus strukturierter Schulung, begleitetem Leberfasten unter ärztlichem und ernährungstherapeutischem Coaching, Lebensstilintervention und medikamentöser Therapie etabliert. Zentrale Grundlage war eine strukturierte Schulung, um Krankheitsverständnis, Adhärenz und Eigenverantwortung zu fördern. Zudem wurde der Patient zu regelmäßiger körperlicher Aktivität motiviert (mindestens dreimal wöchentlich), was er u. a. durch regelmäßiges Schwimmen umsetzte. Die Metformin-Therapie wurde weiter fortgesetzt und um Tirzepatid (initial 2,5 mg bis 10 mg s. c. wöchentlich) ergänzt. Nach etwa 18 Monaten zeigte sich eine Normalisierung der Leberverfettung und der Lebersteifigkeit. Parallel kam es zu einer deutlichen Verbesserung der metabolischen Parameter (Gewichtsreduktion, verbesserte glykämische Kontrolle). Besonders hervorzuheben ist der hohe Motivationsgewinn des Patienten durch das Visualisieren der

objektiv messbaren Therapieerfolge der Lebergesundheit. Insbesondere dieser Fall demonstriert eindrucksvoll, wie effektiv ein risikoadaptiertes Screening gefolgt von einem multimodalen Therapiekonzept aus strukturierter Schulung, Lebensstilintervention und medikamentöser Therapie sein kann, um Patienten mit einem hohen Risiko für fortgeschrittene Lebererkrankungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

FAZIT:

- Etwa ein Drittel der Allgemeinbevölkerung ist von MASLD/MASH betroffen, allerdings ist die Erkrankung häufig unterdiagnostiziert.
- Die fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung sind mit erhöhter kardiovaskulärer und leberbezogener Mortalität assoziiert.
- Leitlinien empfehlen ein regelmäßiges Screening für Patienten mit Risikofaktoren wie T2DM, Übergewicht oder Bluthochdruck.
- Nicht invasive Tests ermöglichen eine risikostratifizierte Diagnose.
- Wesentlich für die Prognose ist das Ausmaß der Leberfibrose; der FIB-4-Score ist ein einfaches und effizientes Instrument zur Beurteilung des Fibrosesrisikos.
- Die transiente Elastografie und die Scherwellenelastografie ermöglichen eine Bestimmung des Fibrosestadiums.
- Ein interdisziplinäres, multimodales Behandlungsmanagement aus risikoadaptierter Diagnostik, strukturierter Schulung, Lebensstilintervention und medikamentöser Therapie ermöglicht eine frühzeitige Erkennung und trägt dazu bei, schwerwiegende Spätfolgen zu verhindern oder abzumildern.

REFERENZEN:

1. Younossi ZM et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023;77:1335–1347
2. Tacke F et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81:492–542
3. Kouvari M et al. Liver biopsy-based validation, confirmation and comparison of the diagnostic performance of established and novel non-invasive steatotic liver disease indexes: Results from a large multi-center study. *Metabolism* 2023;147:155666
4. EASL. Multinational liver societies announce new "Fatty" liver disease nomenclature that is affirmative and non-stigmatising. 2023
5. Rinella M et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023:S0168-8278(23)00418-X
6. Amendment „Neue Nomenklatur zur MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease; metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung)“ zur S2k-Leitlinie „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ (v.2.0/April 2022) der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); März 2024 – AWMF-Registernummer: 021-025
7. Younossi ZM et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84
8. Honda Y et al. Elastography Techniques for the Assessment of Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2020;21:4039
9. Estes C et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123–133
10. Roeb E et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) April 2022 – AWMF-Registernummer: 021-025
11. Ampuero J et al. General Overview About the Current Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Drug Invest* 2022;42:39–45
12. Gehrke N, Schattenberg J. Metabolic Inflammation-A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology* 2020;158:1929–1947.e6

13. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol* 2014;4:177–197
14. Mantovani A et al. Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2018;28:1270–1284
15. Povsic M et al. A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Ther* 2019;36:1574–1594
16. Tom JZK et al. A Meta-Analysis on the Global Prevalence, Risk factors and Screening of Coronary Heart Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2462–2473
17. Whitset M et al. Atrial fibrillation is highly prevalent yet undertreated in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2019;39:933–940
18. Huang DQ et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults. *Nat Rev Dis Primers* 2025;11:14
19. Francque SM et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Reports* 2021;3:100322
20. Younossi ZM et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793–801
21. Huang DQ et al. Type 2 diabetes, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:829–836
22. Huang DQ et al. Fibrosis Progression Rate in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among People With Diabetes Versus People Without Diabetes: A Multicenter Study. *Gastroenterology* 2023;165:463–472.e5
23. Kanwal F et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2021;161:1657–1669
24. Stefan N et al. Diabetes und Fettleber. *Diabetol Stoffwechs* 2023;18 (Suppl 2):S324–S329
25. Sterling RK et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317–1325
26. McPherson S et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265–1269
27. Anstee QM. Prognostic utility of Fibrosis-4 Index for risk of subsequent liver and cardiovascular events, and all-cause mortality in individuals with obesity and/or type 2 diabetes: a longitudinal cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2023;36:100780
28. Vieira Barbosa J et al. Fibrosis-4 Index as an Independent Predictor of Mortality and Liver-Related Outcomes in NAFLD. *Hepatol Commun* 2022;6:765–779
29. Sandrin L et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–1713
30. Chon YE et al. Optimal cut-offs of vibration-controlled transient elastography and magnetic resonance elastography in diagnosing advanced liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol* 2024;30:S117–133
31. Armandi A et al. Emerging concepts in the detection of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease *Expert Rev Mol Diagn* 2023;23:771–782
32. Vilar-Gomez E et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367.78.e5
33. Ouyang X et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48
34. Richter M et al. on behalf of the German Nutrition Society (DGE): Alcohol consumption in Germany, health and social consequences and derivation of recommendations for action – Position statement of the German Nutrition Society (DGE). *Ernährungs Umschau* 2024;71:125–139 eSupplement
35. Roeb E et al. Amendment „Resmetirom“ zur S2k-Leitlinie „Metabolische Lebererkrankungen“ (vormals „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung v.2.0 / April 2022) der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 2.3) November 2025 – AWMF-Registernummer: 021-025
36. Ratzliff V et al. Thyroid hormone receptor-β analogues for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). *J Hepatol* 2025;82:375–187
37. Harrison SA et al. MAESTRO-NASH Investigators. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390:497–509
38. Sanyal AJ et al. ESSENCE Study Group. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2025;392:2089–2099
39. Del Prato et al. The incretin/glucagon system as a target for pharmacotherapy of obesity. *Obes Rev* 2022;23:e13372
40. Sánchez-Garrido et al. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. *Diabetologia* 2017;60:1851
41. Rosenstock J et al. *ObesityWeek®* 2022; presentation 063
42. Boehringer Ingelheim, 2024. Survodutide phase II MASH results. <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/metabolic-diseases/survodutide-top-line-results-mash-fibrosis> (Zugriff: Januar 2026)
43. Sanyal AJ et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *New Engl J Med* 2024;391:311–319
44. [ClinicalTrials.gov/study/NCT06632444](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06632444)
45. [ClinicalTrials.gov/study/NCT06632457](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06632457)

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firmen treten als Sponsor auf: Echosens Deutschland GmbH mit 17.950 €, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG mit 17.950 €.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 39.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. med. Wolf Peter Hofmann erhielt Honorare und Forschungsunterstützung von Abbvie, Boehringer Ingelheim, Gilead, Falk Pharma, Madrigal, Ipsen, Mirum, Novo Nordisk, Echosens.

Dr. med. Iris Dötsch erhielt Honorare und Forschungsunterstützung von Astra-Zeneca, Eli Lilly, Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Berlin Chemie, Echosens, Abbott, MSD, Santis, FIDAM, Bayer, Oviva.

Referenten

Prof. Dr. med. Wolf Peter Hofmann
Gastroenterologie am Bayerischen Platz
Innsbruckerstrasse 58
10825 Berlin

Dr. med. Iris Dötsch
Joachim-Friedrich-Str. 46
10711 Berlin-Wilmersdorf

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag
für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: ©wahyuprt – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Die globale Prävalenz von MASLD in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung liegt bei:

- 3 %
- 10 %
- 30 %
- 50 %
- 70 %

? Welche Aussage zur MASLD ist korrekt?

- Sie hat keine Effekte auf andere Organe.
- Sie ist mit weiteren Erkrankungen wie Adipositas, Typ-2-Diabetes, polyzystischem Ovarsyndrom und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert.
- Sie führt zwangsläufig zur Leberzirrhose.
- Sie wird nur durch erhöhten Alkoholkonsum verursacht.
- Sie kann nicht behandelt werden.

? Welche Aussage zum Fibrosescreening bei MASLD trifft zu?

- Der FIB-4-Index kann als einfaches und kosteneffizientes Instrument zur Beurteilung des Fibrosesrisikos auch in der Primärversorgung eingesetzt werden.
- Leitlinien empfehlen ein Fibrosescreening nur bei Patienten mit pathologisch erhöhten Leberwerten.
- Eine Fibrosescreening sollte in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt werden.
- Eine Leberfibrose lässt sich bereits in frühen Stadien anhand klinischer Symptome diagnostizieren.
- Nicht invasive Screeningstests wie der FIB-4-Score werden in den Leitlinien nicht empfohlen.

? Welche Aussage zum FIB-4-Score ist richtig?

- Er basiert auf teuren Speziallaborparametern und ist in der Praxis nur schwer anwendbar.
- Er muss standardmäßig bei jedem Patienten einmal jährlich erhoben werden.
- Bei einem FIB-4-Score zwischen 1,3 und 2,67 ist eine sofortige Leberbiopsie erforderlich.
- Bei einem FIB-4-Score <1,3 liegt sicher keine Lebererkrankung vor, weitere Kontrollen sind nicht erforderlich.
- Bei einem FIB-4-Index zwischen 1,3 und 2,67 werden weitere Bildgebung und intensiviertes Management der Komorbiditäten empfohlen.

? Welche Aussage zur vibrationskontrollierten transienten Elastografie (VCTE) ist korrekt?

- VCTE ermöglicht eine nicht invasive, differenzierte Beurteilung der Leberfibrose.
- Leitlinien raten von dem Einsatz der VCTE ab.
- Die VCTE ist eine teure und aufwendige Spezialdiagnostik, die sich im klinischen Alltag nicht bewährt hat.
- Die VCTE wird erst ab einem FIB-4-Score von >3,0 empfohlen.
- Die VCTE ersetzt die Leberbiopsie.

? Welche Informationen hinsichtlich Steatose und Fibrose können mit VCTE erfasst werden?

- Mit VCTE kann nur der Status der Steatose beurteilt werden.
- Mit VCTE lässt sich ausschließlich das Fibrosestadium erfassen.
- Ein CAP-Wert von 248 dB/m gilt als Schwellenwert der Steatosediagnose; bei einem Lebersteifigkeitswert >8,0 kPa wird eine Überweisung zum Gastroenterologen empfohlen.
- Ein CAP-Wert von 100 dB/m gilt als Schwellenwert der Steatosediagnose; bei einem Lebersteifigkeitswert <6,0 kPa wird eine Überweisung zum Gastroenterologen empfohlen.
- VCTE ist nur zur initialen Beurteilung von Steatose und Fibrose geeignet, nicht zum Monitoring unter Therapie.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zu medikamentösen Therapieoptionen ist korrekt?

- Empfohlen werden Medikamente zur Optimierung der kardiometabolischen Risikofaktoren; für bestimmte Patienten kann Resmetirom erwogen werden.
- Es stehen keine medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung.
- Medikamentöse Therapien und Lebensstilmaßnahmen sollten nicht gemeinsam angewandt werden.
- Statine dürfen bei diagnostizierter Lebererkrankung nicht eingesetzt werden.
- GLP-1-Rezeptoragonisten sind bei bekannter Lebererkrankung kontraindiziert.

? Welche Aussage zur Gewichtsreduktion bei MASLD/MASH ist korrekt?

- Eine Gewichtsreduktion kann Steatose und Fibrose nicht positiv beeinflussen.
- Normalgewichtige und Menschen mit Adipositas müssen den gleichen prozentualen Anteil an Gewicht verlieren, um Effekte zu erzielen.
- Für Patienten mit Übergewicht wird eine Gewichtsreduktion von 7 bis 10 % empfohlen, um MASH und Fibrose zu reduzieren.
- Eine Gewichtsreduktion von >10 % ist erforderlich, um eine Steatose zu verbessern.
- Leitlinien geben keine Empfehlungen zur Gewichtsreduktion bei MASLD/MASH.

? Welche Aussage zum Einsatz des Glucagon/GLP-1 Rezeptoragonisten bei Patienten mit MASH und Fibrose (F2 bis F3) ist korrekt?

- Das Studienprogramm wurde aufgrund erhöhter Nebenwirkungen eingestellt.
- Die Mehrheit der Patienten erreichte eine Auflösung der MASH, allerdings bei verschlechterter Fibrose.
- Bis zu 65 % der Probanden erreichten eine signifikante Verbesserung der Fibrose zu Woche 48, ohne Verschlechterung der MASH.
- Die Phase-II-Studie ergab keine Hinweise auf Überlegenheit gegenüber Placebo.
- Bis zu 31 % der Probanden erreichten eine signifikante Verbesserung der Fibrose zu W48, ohne Verschlechterung der MASH.

? Fall: 65-jährige Frau mit Typ-2-Diabetes, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und Adipositas (BMI 31 kg/m²). Welche weitere Diagnostik ist empfohlen?

- Eine sofortige Überweisung zum Gastroenterologen ist erforderlich.
- Es sollte primär eine Leberbiopsie durchgeführt werden.
- Mangels Therapieoptionen ist keine weiterführende Leberdiagnostik empfohlen.
- Stufenweises Vorgehen mit Bestimmung von Leberwerten und Sonografie; bei Auffälligkeiten Einsatz blutbasierter Fibrosemarker (z. B. FIB-4) und bei unklarem Befund spezialisierte Bildgebung bzw. Überweisung zum Gastroenterologen.
- Da die Patientin nicht zur Risikogruppe für MASLD zählt, ist keine weiterführende Diagnostik empfohlen.