



Kostenlose Teilnahme auf [cme-kurs.de](https://www.cme-kurs.de)

Leberfibrose bei Fettleber/MASLD in der Praxis erkennen – warum und wie

Prof. Dr. Jörn M. Schattenberg, Saarbrücken; Prim. Univ. Prof. Dr. Elmar Aigner, Salzburg

Zusammenfassung

Die Diagnostik der metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) hat durch die breite Verfügbarkeit nicht invasiver Tests (NIT) und durch neue Therapieoptionen an Bedeutung gewonnen. Diese Fortbildung vermittelt ein praxisorientiertes Stufenkonzept zur Risikostratifizierung – von der Identifikation relevanter Risikokollektive über laborbasierte Scores (z. B. FIB-4) bis zur Elastografie. Sie erläutert die Interpretation von Cut-offs und Graubereichen, adressiert die Unterdiagnose und zeigt, warum der Fibrosegrad der zentrale Prognosemarker ist. Zudem wird der Stellenwert der Fibrosestratifizierung für Monitoring, Überweisung und leberspezifische Therapien eingeordnet.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ können Sie Risikokollektive für MASLD/MASH in der hausärztlichen und fachärztlichen Versorgung zielgerichtet identifizieren,
- ✓ kennen Sie ein stufenweises diagnostisches Vorgehen mit nicht invasiven Tests und wissen, wann eine weiterführende Diagnostik indiziert ist,
- ✓ verstehen Sie die Rolle der Elastografie und können Cut-offs sowie Graubereiche in der klinischen Praxis korrekt einordnen,
- ✓ wissen Sie, warum der Fibrosegrad der wichtigste prognostische Marker ist und welche Konsequenzen sich für Monitoring und Überweisung ergeben,
- ✓ sind Sie in der Lage, die Fibrosestratifizierung im Kontext neuer Therapieoptionen für die Versorgungspraxis zu nutzen.

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.



ZWISCHEN ZUFALLSBEFUND UND PROGRESSIONSRISIKO: MASLD IN DER PRAXIS

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) hat sich in den letzten Jahren zu einer der häufigsten chronischen Lebererkrankungen weltweit entwickelt. Getrieben durch die zunehmende Prävalenz von Übergewicht, Adipositas, Typ-2-Diabetes und anderen metabolischen Risikofaktoren betrifft MASLD heute schätzungsweise ein Drittel der erwachsenen Bevölkerung in westlichen Industrienationen [1–3]. Auch im deutschsprachigen Raum stellt sie eine zentrale Herausforderung für die internistische und gastroenterologisch-hepatologische Versorgung dar. Die klinische Relevanz lässt sich exemplarisch an einem typischen Fall aus der Praxis verdeutlichen:

Ein 51-jähriger Krankenpfleger im Schichtdienst stellt sich auf Überweisung seines Hausarztes zur weiteren Abklärung vor. Anlass der Vorstellung ist eine persistierende Hyperferritinämie von etwa 520 µg/l. Zusätzlich zeigen sich seit mehreren Monaten erhöhte Lebertransaminasen, mit einer Alanin-Aminotransferase (ALT) im etwa dreifachen Normbereich (● **Tab. 1**).

Alter/Geschlecht	51 Jahre, männlich
Beruf	Krankenpfleger im Schichtdienst
Relevante Vorerkrankungen	Typ-2-Diabetes, arterielle Hypertonie, Übergewicht
Anthropometrie	97 kg, 183 cm, BMI 29 kg/m ²
Alkoholkonsum	Etwa ein Glas Wein/Woche
Labor	ALT ca. dreifach erhöht, Ferritin ca. 520 µg/l
Medikation	Metformin, Empagliflozin, Losartan, Atorvastatin
Klinischer Status	Keine Zeichen fortgeschrittener Lebererkrankung

In der Anamnese sind ein Typ-2-Diabetes, eine arterielle Hypertonie sowie Übergewicht bekannt. Der Alkoholkonsum wird mit etwa einem Glas Wein pro Woche angegeben. Die aktuelle Medikation umfasst Metformin und Empagliflozin zur Diabetestherapie, Losartan sowie Atorvastatin. Klinisch bestehen keine Hinweise auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung, insbesondere kein Aszites, keine Ikterus-Zeichen und keine Splenomegalie (Tab. 1).

Der beschriebene Patient repräsentiert eine große und wachsende Gruppe von Menschen mit metabolischen Risikofaktoren, bei denen laborchemische Auffälligkeiten der Leber häufig zufällig entdeckt werden. Die zentrale Herausforderung besteht darin, zwischen einer klinisch wenig relevanten Steatose und einer prognostisch bedeutsamen Leberfibrose zu unterscheiden. Genau an dieser Stelle setzt das heutige Verständnis der MASLD und ihrer Diagnostik an.

FIBROSE: PROGNOSE IST DER ENTSCHEIDENDE RISIKOMARKER

Lange Zeit wurde die Fettlebererkrankung primär als benigne Begleiterscheinung des metabolischen Syndroms wahrgenommen. Inzwischen ist jedoch gut belegt, dass MASLD keineswegs eine harmlose Diagnose darstellt. Vielmehr ist sie mit einem erhöhten Risiko für leberbezogene Komplikationen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom (HCC) sowie für extrahepatische Ereignisse, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen und Malignome, assoziiert [4–6]. Entscheidend für die Prognose der betroffenen Patienten ist dabei nicht primär das Ausmaß der Steatose oder das Vorliegen einer Steatohepatitis, sondern der Grad der Leberfibrose [7–9].

Tabelle 1

Fallbeispiel eines Patienten mit metabolischen Risikofaktoren und unklarer Leberbeteiligung

Die Leberfibrose stellt das morphologische Korrelat einer chronischen, über Jahre bis Jahrzehnte persistierenden Leberschädigung dar. Zahlreiche Kohortenstudien und Metaanalysen zeigen übereinstimmend, dass der Fibrosegrad der stärkste unabhängige Prädiktor für leberbezogene Mortalität, Gesamtmortalität und für das Auftreten schwerer klinischer Endpunkte bei MASLD ist [7–9]. Diese Erkenntnis hat zu einem grundlegenden Paradigmenwechsel geführt: weg von der ausschließlichen Fokussierung auf Transaminasen und Steatose, hin zu einer systematischen, nicht-invasiven Identifikation von Patienten mit relevanter Fibrose.

Für die klinische Praxis ergibt sich daraus eine klare Konsequenz: Die frühzeitige Erkennung einer fortgeschrittenen oder progressionsgefährdeten Fibrose ist zentral, um Risikopatienten zu identifizieren, gezielt weiterführend abzuklären und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. In den letzten Jahren wurden hierfür strukturierte diagnostische Algorithmen entwickelt, die auf einer sequenziellen Anwendung einfacher Scores und spezialisierter nicht invasiver Verfahren beruhen und inzwischen Eingang in internationale Leitlinien gefunden haben [10, 11].

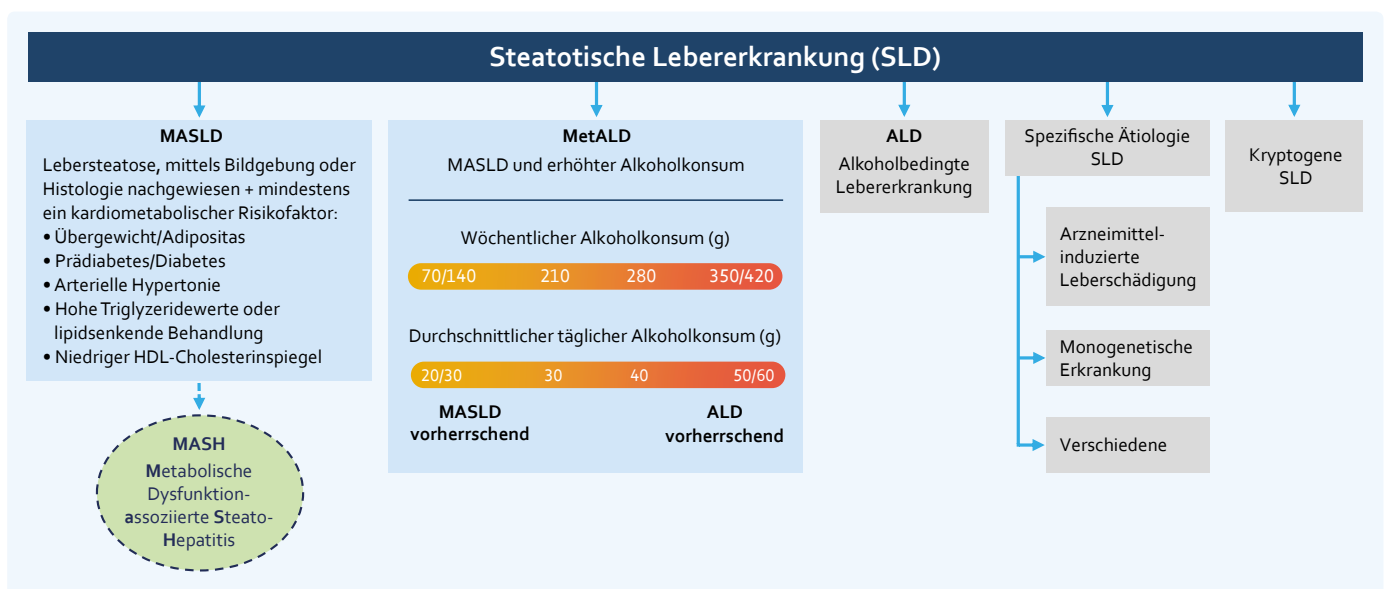
Ziel dieser Fortbildung ist es, den aktuellen Wissensstand zur Bedeutung der Leberfibrose bei MASLD darzustellen, die zugrunde liegenden Krankheitskonzepte zu erläutern und ein praxisnahes Vorgehen zur Fibrosediagnostik zu vermitteln. Dabei wird besonderer Wert auf eine leitlinienbasierte, ausgewogene Darstellung gelegt, die sowohl diagnostische Möglichkeiten als auch deren Limitationen berücksichtigt.

TERMINOLOGIE UND KRANKHEITSKONZEPT DER STEATOTISCHEN LEBERERKRANKUNGEN

Über viele Jahre wurde die metabolisch bedingte Fettlebererkrankung unter dem Begriff der „non-alcoholic fatty liver disease“ (NAFLD) zusammengefasst. Diese Definition beruhte primär auf dem Ausschluss des relevanten Alkoholkonsums und anderer sekundärer Ursachen einer Steatose. Zunehmend wurde jedoch kritisiert, dass dieser Ansatz weder die zugrunde liegende Pathophysiologie adäquat widerspiegelt noch der klinischen Realität vieler Patienten gerecht wird [12].

Im Jahr 2023 wurde daher im Rahmen eines internationalen Multisociety-Delphi-Konsensus unter Beteiligung führender hepatologischer Fachgesellschaften eine neue Nomenklatur eingeführt [3]: Der Begriff der „steatotic liver disease“ (SLD) fungiert seither als übergeordneter Dachbegriff für alle Formen der Lebersteatose (■ **Abb. 1**).

Abbildung 1
Aktualisierte Definition der steatotischen Lebererkrankungen; mod. nach [3, 13, 14]



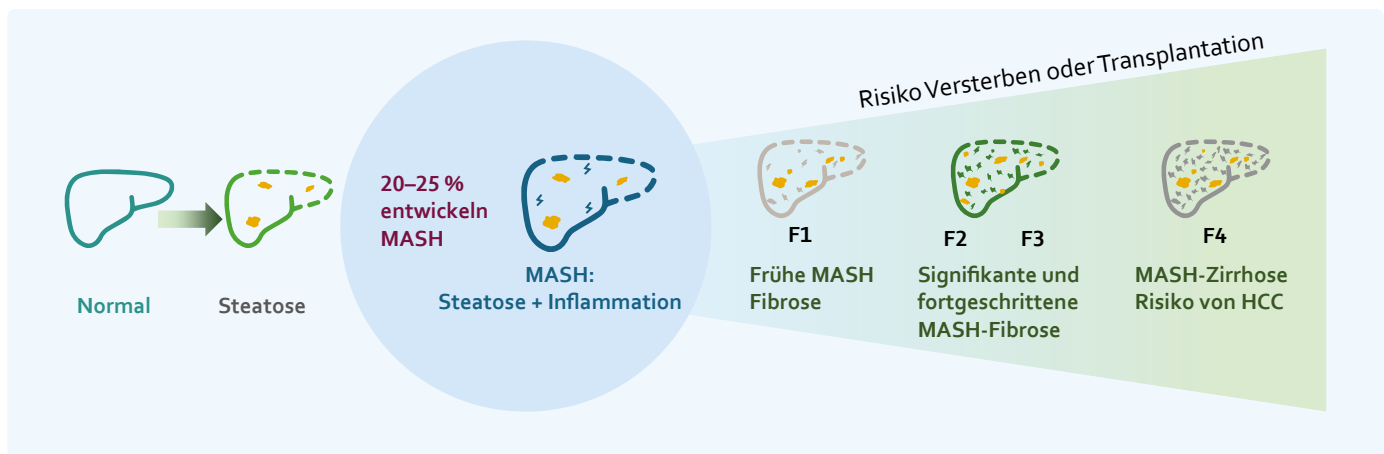
Innerhalb dieses Spektrums beschreibt die „metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease“ (MASLD) jene Form der Steatose, die in Assoziation mit metabolischen Risikofaktoren auftritt. Patienten wie der eingangs beschriebene Fall erfüllen häufig die Kriterien einer MASLD. Diese setzt den Nachweis einer hepatischen Steatose sowie mindestens eines kardiometabolischen Risikofaktors voraus, darunter Übergewicht oder Adipositas, Typ-2-Diabetes, arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie [3]. Damit wird erstmals eine positive, pathophysiologisch begründete Definition verwendet, die den engen Zusammenhang zwischen gestörtem Metabolismus und Lebererkrankung explizit berücksichtigt.

MASH, MetALD UND DAS KONTINUUM DER ERKRANKUNG

Innerhalb der MASLD wird die entzündliche Verlaufsform als „metabolic dysfunction-associated steatohepatitis“ (MASH) bezeichnet. Histologisch ist MASH durch das gleichzeitige Vorliegen von Steatose, hepatozellulärer Ballooning-Degeneration und lobulärer Entzündung gekennzeichnet, mit oder ohne begleitende Fibrose. Der frühere Begriff der „non-alcoholic steatohepatitis“ (NASH) wird im Zuge der neuen Nomenklatur schrittweise aufgegeben, da er inhaltlich weitgehend mit MASH übereinstimmt, jedoch auf einem überholten Ausschlussprinzip basiert [3].

Das Frühstadium der steatotischen Lebererkrankung ist die isolierte Lebersteatose mit minimaler bis keiner entzündlichen Infiltration oder Fibrose; etwa 20 bis 25 % können zu einer MASH fortschreiten [4, 11] (● **Abb. 2**).

Abbildung 2
Das Spektrum der metabolisch bedingten steatotischen Lebererkrankung; mod. nach [4, 14]



Viele Patienten weisen neben metabolischen Risikofaktoren einen relevanten, wenn auch nicht exzessiven Alkoholkonsum auf. Für diese Konstellation wurde der Begriff der „metabolic dysfunction-associated alcohol-related liver disease“ (MetALD) eingeführt, der den additiven oder synergistischen Effekt von Metabolismus und Alkohol auf die Lebererkrankung abbildet [3] (Abb. 1). Diese begriffliche Differenzierung trägt der klinischen Realität Rechnung, in der Lebererkrankungen häufig nicht monokausal, sondern multifaktoriell bedingt sind. Gleichzeitig erleichtert sie eine präzisere Risikostratifizierung und Kommunikation gegenüber Patienten.

MASLD ALS SYSTEMISCHE ERKRANKUNG

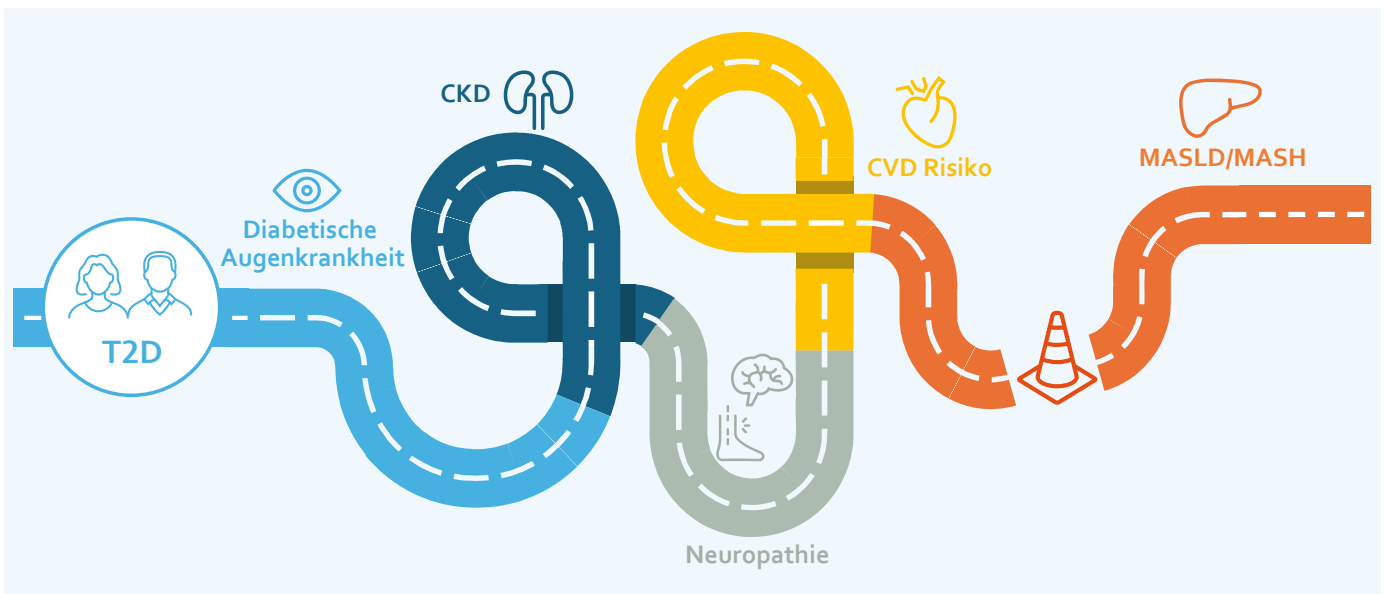
Zunehmend wird MASLD nicht mehr als isolierte Lebererkrankung, sondern als Manifestation einer systemischen metabolischen Dysfunktion verstanden. Pathophysiologische Prozesse wie Insulinresistenz, Lipotoxizität, chronische Inflammation und veränderte Adipokin- und Zytokinprofile wirken nicht nur auf die Leber, sondern auch auf andere Organsysteme [15].

Epidemiologische Studien zeigen konsistent, dass Patienten mit MASLD ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen und verschiedene Malignome aufweisen [5, 6]. Die Leber fungiert in diesem Kontext als sensibles Zielorgan, dessen Schädigung häufig parallel zur Progression anderer metabolisch bedingter Organmanifestationen verläuft. Dieses systemische Krankheitsverständnis hat direkte Implikationen für die klinische Praxis: Die Diagnose einer MASLD sollte stets Anlass sein, das kardiometabolische Gesamtrisiko eines Patienten zu evaluieren und interdisziplinäre Präventions- und Therapiestrategien zu initiieren.

Die enge Verknüpfung von Typ-2-Diabetes mit kardiovaskulären, renalen und neurologischen Komplikationen unterstreicht, dass auch MASLD/MASH als relevante hepatische Komorbidität in die Versorgung integriert werden sollte (● Abb. 3).

Abbildung 3

Einbindung der Leber als Zielorgan in die Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) im Kontext diabetischer Folgeerkrankungen (eigene Darstellung Prof. Schattenberg, mod. nach [16–19])



EPIDEMIOLOGIE UND KLINISCHE RELEVANZ DER MASLD

Die MASLD ist die häufigste chronische Lebererkrankung in westlichen Industrienationen. Aktuelle populationsbasierte Analysen und Modellierungen zeigen, dass in Europa und vergleichbaren Regionen etwa 25 bis 30 % der erwachsenen Allgemeinbevölkerung von MASLD betroffen sind [20, 21, 22]. Die entzündliche Verlaufsform, die metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH), liegt bei etwa 3 bis 6 % der Erwachsenen vor und betrifft damit eine kleinere, jedoch klinisch hochrelevante Subgruppe (● Abb. 4) [20, 21].

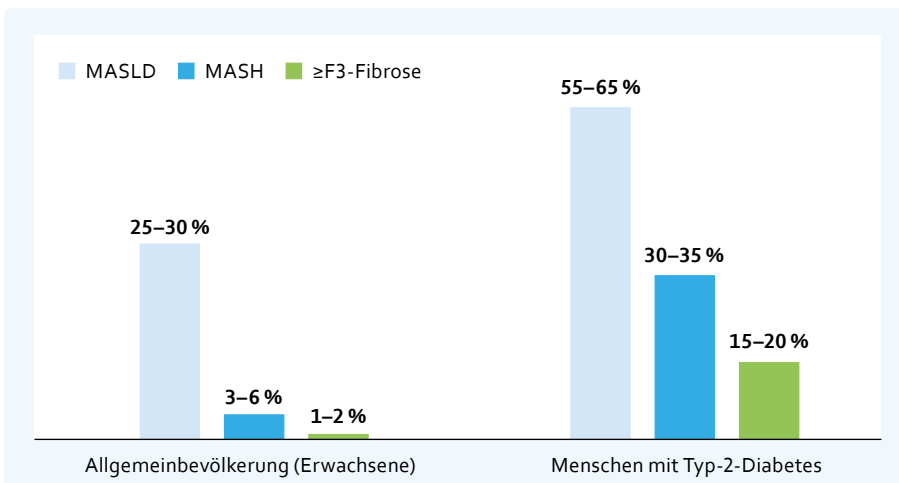


Abbildung 4

Prävalenz von MASLD, MASH und fortgeschrittener Fibrose in der Allgemeinbevölkerung und bei Menschen mit Typ-2-Diabetes [2, 21, 22, 23]*

*Die dargestellten Werte basieren auf aktuellen Metaanalysen und modellbasierten Schätzungen aus europäischen und nordamerikanischen Populationen. Die Angaben unterliegen populationsabhängigen Schwankungen und dienen der Illustration der hohen Krankheitslast in definierten Risikokollektiven.

Diese Durchschnittswerte verdecken eine ausgeprägte Risikokonzentrierung. Insbesondere bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ist die Krankheitslast deutlich erhöht: 55 bis 65 % weisen eine MASLD auf, 30 bis 35 % eine MASH, und bei 15 bis 20 % liegt eine fortgeschrittene Leberfibrose ($\geq F3$) vor [20, 22, 23]. Auch bei Adipositas, metabolischem Syndrom oder Dyslipidämie finden sich deutlich höhere Prävalenzen als in der Allgemeinbevölkerung [23]. Damit konzentrieren sich die prognose-relevanten Stadien der Erkrankung auf klar identifizierbare metabolische Risikokollektive.

UNTERDIAGNOSE: WARUM „CASE FINDING“ NÖTIG IST

Trotz dieser hohen Prävalenz bleibt MASLD in der klinischen Praxis häufig unterdiagnostiziert. Europäische Modellierungen und Schätzungen gehen davon aus, dass ein erheblicher Anteil der Patienten mit MASH und fortgeschrittener Fibrose bislang nicht erkannt wird [13, 24, 25]. Gründe hierfür sind der häufig asymptomatische Verlauf, unspezifische oder fehlende Transaminasenerhöhungen sowie das Fehlen strukturierter, risikoadaptierter Diagnostikstrategien.

Die Prävalenzunterschiede (Abb. 4) liefern somit die epidemiologische Grundlage für ein risikobasiertes diagnostisches Screening, das sich gezielt auf Populationen mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit konzentriert. Eine solche Strategie ist Voraussetzung, um eine signifikante Fibrose frühzeitig zu erkennen und die Effizienz der Versorgung zu verbessern [2, 10, 26].

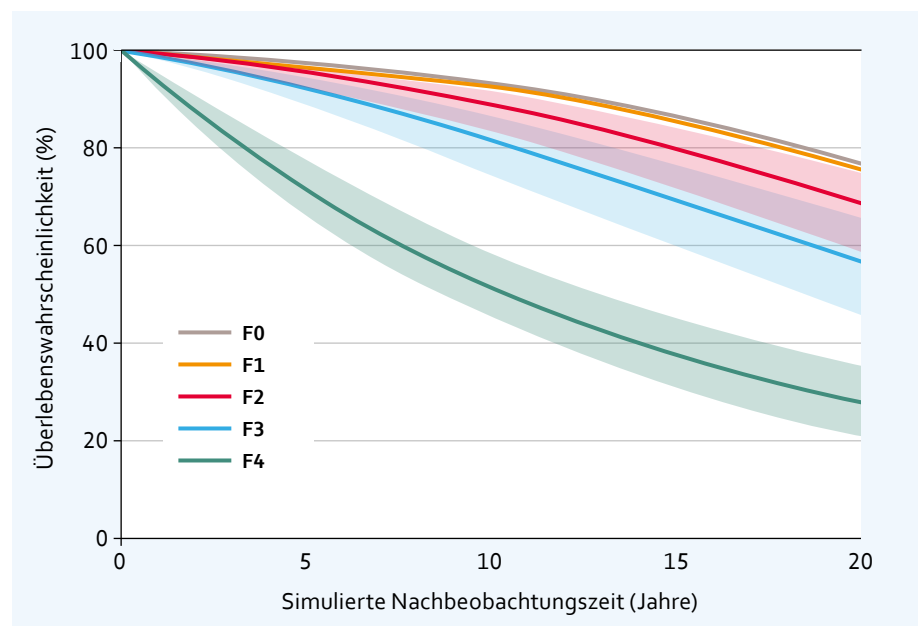
BEDEUTUNG DER FIBROSE FÜR DIE PROGNOSE

Innerhalb des heterogenen Spektrums der MASLD erweist sich der Fibrosegrad als entscheidender prognostischer Marker. Bereits frühe Kohortenstudien zeigten, dass Patienten mit fortgeschrittener Fibrose ($\geq F3$) ein deutlich erhöhtes Risiko für leberbezogene Ereignisse und Mortalität aufweisen [7]. Diese stufenweise Zunahme des Mortalitätsrisikos mit zunehmendem Fibrosegrad wurde in mehreren Metaanalysen und großen longitudinalen Kohorten bestätigt [8, 9, 27].

Die prognostische Relevanz der Fibrose wird besonders anschaulich durch Modellierungsdaten verdeutlicht: In einer populationsbasierten Simulationsanalyse von Chhatwal et al. zeigte sich bei Patienten mit MASLD im mittleren Alter (49 Jahre) eine deutlich reduzierte Langzeitüberlebenschance bereits ab Fibrosestadium F2, mit einer ausgeprägten Verschlechterung bei F3 und F4 (● Abb. 5) [28].

Abbildung 5

Modellierte Wahrscheinlichkeit des Langzeitüberlebens bei MASLD in Abhängigkeit vom Fibrosestadium (F0 bis F4) [28]

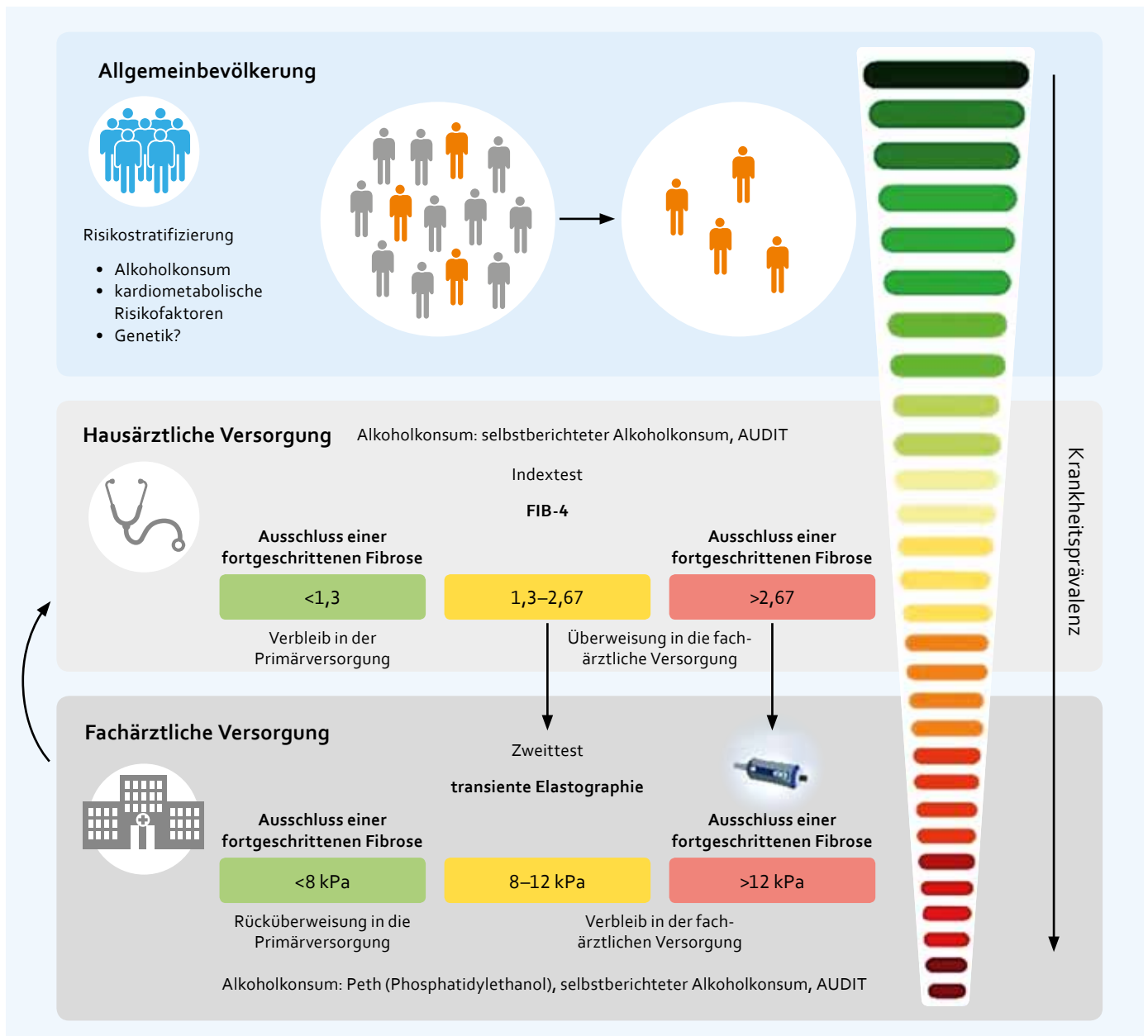


Demgegenüber besitzt das Vorliegen einer Steatohepatitis ohne relevante Fibrose nur einen geringen zusätzlichen prognostischen Wert. Für den Patienten im Fallbeispiel ist daher weniger das Ausmaß der Steatose als vielmehr das mögliche Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose prognoserelevant. Diese Erkenntnisse haben unmittelbare Konsequenzen für diagnostische Strategien und Leitlinienempfehlungen: Der Fokus liegt heute klar auf der frühzeitigen Identifikation, Risikostratifizierung und Verlaufskontrolle fibrotischer Stadien der MASLD.

ALKOHOLKONSUM UND PROGNOTISCHE EINORDNUNG: MetALD UND ALD

Auch bei relevantem Alkoholkonsum bleibt der Fibrosegrad der zentrale prognostische Marker. Aktuelle Klassifikationen wie MetALD und ALD tragen der additiven Wirkung von metabolischer Dysfunktion und Alkohol Rechnung und lösen die starre Trennung zwischen MASLD und alkoholassoziierter Lebererkrankung zunehmend ab (Abb. 1). Für die klinische Praxis wird daher empfohlen, den Alkoholkonsum systematisch zu erfassen, z. B. durch den „Alcohol Use Disorders Identification Test“ (AUDIT), und nicht invasive, sequenzielle Teststrategien zur Fibrosestratifizierung unabhängig vom Ausmaß des Alkoholkonsums anzuwenden [29] (● Abb. 6).

Abbildung 6
Patientenpfad mit Einsatz nicht invasiver Tests zur Fibrosestratifizierung bei MASLD, MetALD und alkoholassoziierter Lebererkrankung [29]



STEATOHEPATITIS ALS WENDEPUNKT – ABER NICHT DER ENDPUNKT

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) stellt histologisch den Zustand dar, in dem neben der Steatose auch eine hepatozelluläre Schädigung (Ballooning) und eine lobuläre Entzündung nachweisbar sind [10, 30]. Lange Zeit galt das Vorliegen einer Steatohepatitis als zentraler Treiber der Krankheitsprogression. Inzwischen zeigen jedoch zahlreiche longitudinale Studien, dass die Steatohepatitis zwar ein Marker aktiver Erkrankung, nicht jedoch der entscheidende prognostische Faktor ist. Vielmehr kann sich eine relevante Fibrose auch bei nur milder oder intermittierender Entzündungsaktivität entwickeln [7, 8, 10]. Umgekehrt weisen nicht alle Patienten mit histologisch gesicherter MASH zwangsläufig eine progressive Fibroseentwicklung auf [31]. Diese Erkenntnis ist klinisch bedeutsam, da sie erklärt, warum Transaminasen und Entzündungsmarker nur eingeschränkt zur Risikostratifizierung geeignet sind. Gerade bei Patienten mit metabolischen Risikofaktoren, wie im eingangs beschriebenen Fallbeispiel, können Leberwerte trotz fortgeschrittener struktureller Veränderungen nur moderat erhöht oder sogar normwertig sein [32, 33].

FIBROGENESE: DAS „ZEITINTEGRAL“ DER LEBERSCHÄDIGUNG

Die Leberfibrose ist das Ergebnis einer chronischen Aktivierung fibrogener Signalwege und der zunehmenden Ablagerung von Kollagenen, was langfristig zu strukturellen Umbauprozessen der Leber führt [34]. Für die klinische Praxis ist entscheidend, dass die Fibrose nicht die aktuelle Krankheitsaktivität widerspiegelt, sondern die kumulative Leberschädigung über die Zeit. Damit unterscheidet sie sich grundlegend von dynamischen Parametern wie Transaminasen.

Die Fibroseprogression verläuft kontinuierlich und individuell.
Wichtige Treiber sind [10, 35, 36]:

- Ausprägung der metabolischen Risikofaktoren
- Dauer der Erkrankung
- Genetische Prädisposition (z. B. Polymorphismen im PNPLA3-Gen (Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3))
- Alter der Patienten
- Kofaktoren wie Alkoholkonsum

KLINISCHE IMPLIKATIONEN FÜR DEN PRAXISALLTAG

Für den eingangs beschriebenen Patienten bedeutet dieses Krankheitsverständnis, dass die entscheidende Frage nicht lautet, ob eine Steatose oder eine entzündliche Aktivität vorliegt, sondern ob bereits eine relevante Fibrose entstanden ist. Die Beantwortung dieser Frage erfordert eine gezielte diagnostische Strategie, die über die alleinige Beurteilung von Transaminasenwerten und sonografischen Befunden hinausgeht. Die konsequente Fokussierung auf die Fibrose als prognoserelevanten Endpunkt bildet daher die Grundlage moderner diagnostischer Algorithmen.

LEBERBEZOGENE ENDPUNKTE: ZIRRHOSE, DEKOMPENSATION UND HCC

Mit zunehmendem Fibrosegrad steigt das Risiko für leberbezogene Komplikationen nahezu exponentiell. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder kompensierter Zirrhose haben ein signifikant erhöhtes Risiko für

- hepatische Dekompensation (Aszites, Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie),
- Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms,
- leberbezogene Mortalität [8, 36].

Besonders relevant für die klinische Praxis ist, dass diese Komplikationen häufig erst spät symptomatisch werden. Viele Betroffene verbleiben über Jahre in einem kompensierten Stadium, in dem die Erkrankung klinisch wenig auffällig ist. Gerade in dieser Phase ist die Identifikation von Patienten mit fortgeschrittener Fibrose entscheidend, da hier präventive Maßnahmen und eine engmaschige Überwachung den größten Nutzen entfalten.

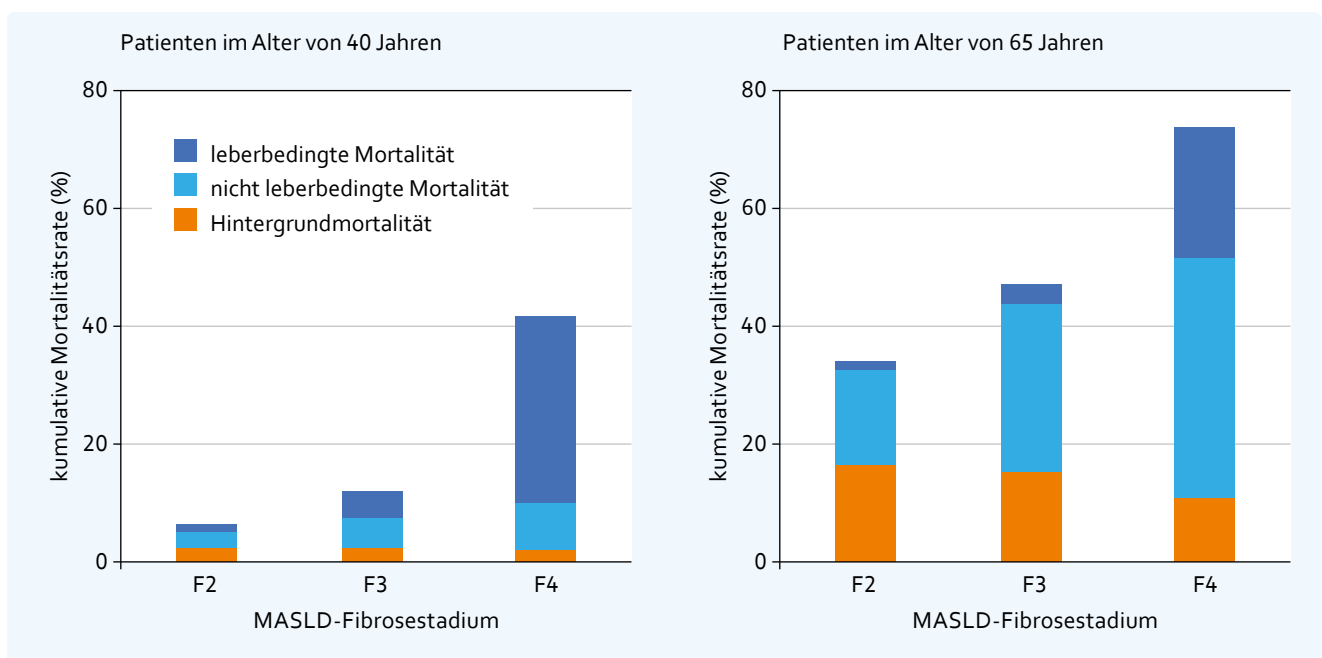
EXTRAHEPATISCHE PROGNOSE: MEHR ALS NUR LEBERERKRANKUNG

Neben leberbezogenen Endpunkten beeinflusst der Fibrosegrad auch die extrahepatische Prognose. Mehrere große populationsbasierte Studien zeigen, dass Patienten mit erhöhtem Fibrosegrad ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine erhöhte Gesamtmortalität aufweisen [37]. Dabei scheint die Fibrose als Marker einer fortgeschrittenen systemischen metabolischen Dysfunktion zu fungieren. Sie identifiziert eine Subgruppe von Patienten, bei denen inflammatorische und fibrotische Prozesse nicht nur in der Leber, sondern auch in anderen Organen eine Rolle spielen. Diese Erkenntnis ist klinisch relevant, da sie erklärt, warum einfache Fibrescores – trotz ihrer Limitationen – auch mit kardiovaskulären Endpunkten korrelieren. Die Fibrose dient somit als integrativer Risikomarker, der über die Leber hinaus prognostische Informationen liefert.

ALTERSABHÄNGIGKEIT DER PROGNOSE

Ein weiterer entscheidender Aspekt ist die Altersabhängigkeit der prognostischen Bedeutung der Fibrose. Modellierungsstudien und longitudinale Analysen zeigen, dass das gleiche Fibrorestadium bei jüngeren Patienten mit einer deutlich höheren lebenszeitlichen Wahrscheinlichkeit leberbezogener Ereignisse einhergeht als bei älteren Personen [28].

Abbildung 7
Zusammenhang zwischen Fibrorestadium und klinischer Prognose bei MASLD [28]



Für einen 40- bis 50-jährigen Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bedeutet dies ein erhebliches kumulatives Risiko im weiteren Lebensverlauf. Bei älteren Patienten rücken hingegen konkurrierende Risiken wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Malignome stärker in den Vordergrund (● **Abb. 7**). Diese altersabhängige Perspektive unterstreicht die Notwendigkeit einer individuellen Risikostratifizierung in allen Altersgruppen. Sie zeigt auch, dass man besonders bei jüngeren Patienten

konsequent nach relevanter Fibrose suchen sollte, da hier das lebenszeitliche Risiko leberbezogener Ereignisse am stärksten kumuliert [28].

Für den eingangs beschriebenen 51-jährigen Patienten mit Typ-2-Diabetes bedeutet das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose eine relevante Veränderung der klinischen Prioritäten. Während eine isolierte Steatose primär Anlass zur Optimierung metabolischer Risikofaktoren ist, erfordert eine fortgeschrittene Fibrose eine strukturierte hepatologische Mitbetreuung, eine Abschätzung leberbezogener Komplikationen und eine engmaschigere Verlaufskontrolle.

Damit wird verständlich, warum moderne Leitlinien die systematische Fibrosediagnostik in den Mittelpunkt des Managements der MASLD stellen und warum nicht invasive Verfahren zur Fibroseabschätzung heute eine zentrale Rolle im klinischen Alltag einnehmen [10].

NICHT INVASIVE FIBROSEDIAGNOSTIK BEI MASLD

Die Fibrose ist der wichtigste prognostische Faktor bei MASLD und bestimmt maßgeblich das Risiko für Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom und leberbezogene Mortalität. Leitlinien empfehlen daher ein stufenweises, nicht invasives Vorgehen zur Identifikation von Patienten mit klinisch signifikanter Fibrose, während die Leberbiopsie ausgewählten Fragestellungen vorbehalten bleibt [10, 13, 19, 38].

WEN UNTERSUCHEN? INDIKATIONEN FÜR EINE FIBROSEDIAGNOSTIK

Leitlinien und Konsensusempfehlung raten von einem Screening der Allgemeinbevölkerung ab, betonen aber ein gezieltes „case finding“ bei Personen mit erhöhtem Risiko.

Dazu gehören vor allem [10, 13, 19, 38]

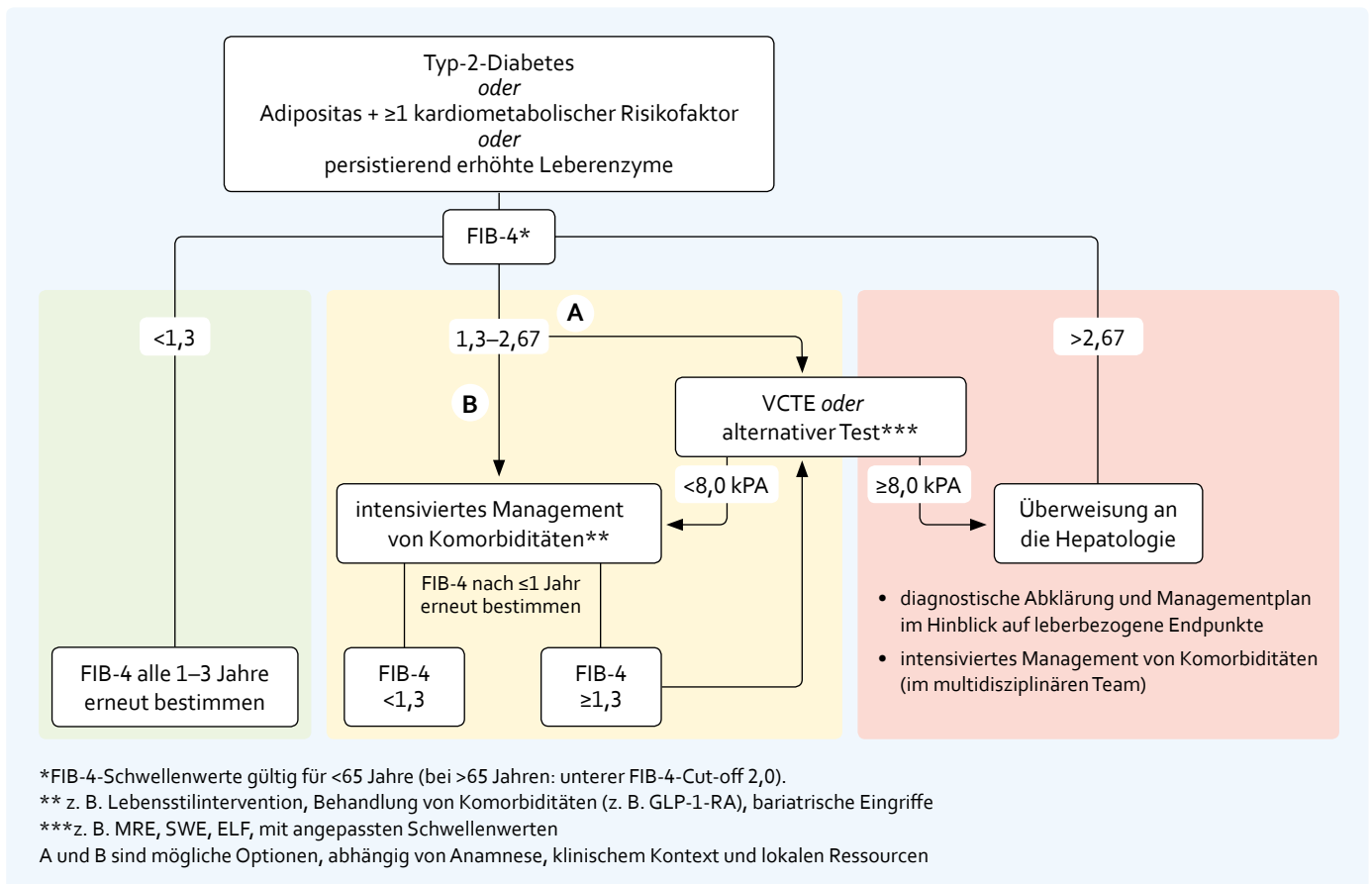
- Personen mit Typ-2-Diabetes oder Prädiabetes,
- Personen mit Adipositas plus mindestens einem kardiometabolischen Risikofaktor,
- Betroffene mit persistierend erhöhten Lebertransaminasen, nachdem andere Ursachen abgeklärt sind.

In diesen Gruppen wird eine systematische, nicht invasive Fibrosiserisikostratifizierung empfohlen, da hier die Prävalenz fortgeschrittener Fibrose deutlich erhöht ist [10, 13, 19, 38] (● **Abb. 8**).

Als erster diagnostischer Schritt innerhalb dieses Algorithmus haben sich einfache, laborbasierte Scores etabliert. Sie dienen weniger der Diagnosestellung als der Identifikation von Patienten mit niedrigem Risiko, bei denen auf weiterführende Diagnostik verzichtet werden kann [10].

DER FIB-4-INDEX ALS „RISIKOSCHÄTZER“

Der FIB-4-Index ist der am besten validierte und am häufigsten eingesetzte Score zur initialen Abschätzung des Fibrosiserisikos bei MASLD. Er basiert auf vier Parametern, die im klinischen Alltag in der Regel verfügbar sind: Alter, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Thrombozytenzahl [39] (Tab. 2). Metaanalysen und Kohortenstudien zeigen, dass FIB-4 bei MASLD einen hohen negativen prädiktiven Wert für den Ausschluss fortgeschrittener Fibrose besitzt, insbesondere im hausärztlichen und diabetologischen Setting. Damit eignet er sich besonders gut als „Risikoschätzer“ in der ersten diagnostischen Stufe [40, 41].



Für Erwachsene unter 65 Jahren werden in den meisten Empfehlungen folgende Risikobereiche unterschieden:

- <1,3: geringes Risiko für fortgeschrittene Fibrose
- 1,3 bis 2,67: intermediäres Risiko
- >2,67: hohes Risiko für fortgeschrittene Fibrose

Bei Patienten über 65 Jahren werden höhere Untergrenzen vorgeschlagen, weil das Alter den Score anhebt und sonst das Risiko überschätzt würde [42].

Die Aussagekraft von FIB-4 ist eng an die Vortestwahrscheinlichkeit gebunden: In Kollektiven der Primärversorgung erlaubt ein niedriger FIB-4-Wert mit hoher Sicherheit den Ausschluss fortgeschrittener Fibrose, während in selektionierten hepatologischen Kollektiven trotz identischer Werte häufiger relevante Fibrose vorliegt [24]. FIB-4 ist damit ein pragmatisches Filterinstrument, dessen Ergebnis stets im klinischen Kontext interpretiert werden muss [10].

Für die Praxis bedeutet dies: Ein niedriger FIB-4-Wert erlaubt in der Regel ein konservatives Vorgehen mit Verlaufsbeobachtung. Ein intermediärer oder erhöhter Wert stellt keine Diagnose dar, sondern eine klare Indikation zur zweiten diagnostischen Stufe [10].

In Übereinstimmung mit der aktuellen EASL-Leitlinie stehen bei intermediären FIB-4-Werten (1,3 bis 2,67; bei Personen >65 Jahren: 2,0 bis 2,67) zwei Vorgehensweisen zur Verfügung: Entweder wird direkt eine Elastografie als zweiter Schritt zur präziseren Fibrotestufung durchgeführt, insbesondere bei Werten nahe 2,67 oder bei zusätzlichen Hochrisikokonstellationen. Alternativ kann zunächst über etwa ein Jahr eine intensivierete Lebensstilintervention und Behandlung der kardiometabolischen Risikofaktoren erfolgen, gefolgt von einer erneuten FIB-4-Bestimmung und ggf. anschließender Elastografie [10].

Abbildung 8

Stufenweises, risikoadaptiertes Vorgehen zur nicht invasiven Fibrodiagnostik bei MASLD [10]

Vorgeschlagener Algorithmus zur Abschätzung des Risikos für fortgeschrittene Leberfibrose bei Personen mit metabolischen Risikofaktoren oder persistierend erhöhten Leberenzymen. Die initiale Risikostratifizierung erfolgt mithilfe einfacher laborbasierter Scores (FIB-4), gefolgt von elastografischen oder alternativen nicht invasiven Verfahren bei intermediärem oder hohem Risiko; mod. nach [10]

Abkürzungen

ELF = Enhanced Liver Fibrosis

FIB-4 = Fibrosis-4-Index

GLP-1-RA = Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonist

kPa = Kilopascal

MRE = Magnetresonanz-Elastografie

SWE = Scherwellenelastografie

VCTE = vibrationskontrollierte transiente Elastografie

ZWEITE STUFE: ELASTOGRAFIE

Bei intermediären oder hohen FIB-4-Werten empfehlen die Fachgesellschaften in Leitlinien und Konsensuspapieren eine bildgebende Elastografie, in erster Linie die vibrationskontrollierte transiente Elastografie (VCTE) (Abb. 8). Die VCTE misst die Lebersteifigkeit quantitativ. Sie ist für den Nachweis fortgeschrittener Fibrose diagnostisch genauer als einfache serumbasierte Scores und eignet sich auch für Verlaufskontrollen [10, 13, 19, 38].

Zur praktischen Einteilung haben sich folgende Schwellenwerte etabliert:

- <8 kPa: geringes Risiko einer signifikanten Fibrose ($\geq F2$)
- 8 bis 12 kPa: intermediärer Bereich („Graubereich“)
- >12 kPa: hohes Risiko einer fortgeschrittenen Fibrose ($\geq F3$)

VCTE-GRAUBEREICH: REKLASSIFIKATION MIT CAP UND LSM

Allerdings verbleibt ein beträchtlicher Anteil der Patienten im Graubereich (8 bis 12 kPa) – in einer großen Real-World-Studie waren es etwa ein Drittel der untersuchten MASLD-Patienten [43]. Für die Patienten im Graubereich wandten die Autoren einen sequenziellen Algorithmus an, der die Messung der Lebersteifigkeit („liver stiffness measurement“, LSM) und den „controlled attenuation parameter“ (CAP) aus derselben VCTE-Messung kombiniert [43]. Die LSM ist ein nicht invasiver Surrogatparameter zur Abschätzung des Fibrosegrades, da die Lebersteifigkeit mit dem Ausmaß der Fibrose zunimmt. CAP ist ein in Dezibel pro Meter (dB/m) angegebener quantitativer Surrogatparameter für eine Lebersteatose.

Ein CAP-Cut-off von 280 dB/m diente dabei zur weiteren Unterteilung:

- Bei CAP <280 dB/m konnte ein LSM von 8,0 bis 9,0 kPa eine signifikante Fibrose mit 93 % Sensitivität und einem negativen prädiktiven Wert von 91 % ausschließen.
- Bei CAP ≥ 280 dB/m identifizierte ein LSM von 10,3 bis 12,0 kPa eine signifikante Fibrose mit 91 % Spezifität.

Durch Anwendung dieses Algorithmus konnten 36 % der zunächst unbestimmten Patienten reklassifiziert werden – ca. 16 % in ein niedriges und 20 % in ein hohes Risiko (● **Abb. 9**). Die reklassifizierte Hochrisikogruppe wies eine Prävalenz von 86 % signifikanter Fibrose auf und entspricht damit einer klinisch relevanten Zielpopulation für antifibrotische/krankheitsspezifische Therapieansätze. Die verbleibenden nicht klassifizierten Patienten haben ein mittleres Risiko für eine signifikante Fibrose. Für diese Gruppe sind Biopsien oder weitere Tests erforderlich [43].

Höhere Schwellenwerte im Bereich von etwa 16 bis 20 kPa werden in Konsensuspapieren für die Abgrenzung einer möglichen Zirrhose diskutiert, insbesondere wenn fibrosespezifische Therapien wie Resmetirom in Betracht gezogen werden. Messwerte im Graubereich oder unter potenziell verfälschenden Bedingungen (z. B. ausgeprägte Entzündung, Cholestase, Adipositas) sollten stets zusammen mit FIB-4 und dem individuellen Risikoprofil bewertet werden. In diesen Konstellationen können ergänzende serumbasierte Tests wie der „Enhanced Liver Fibrosis Test“ (ELF) sinnvoll sein [10, 38]. Weitere Elastografieverfahren wie Scherwellenultraschall oder Magnetresonanz-Elastografie weisen eine vergleichbare oder höhere diagnostische Genauigkeit auf, sind aber weniger verfügbar und werden vor allem in spezialisierten Einrichtungen eingesetzt. Der CAP liefert primär Informationen zum Steatosegrad und ersetzt keine Fibrosediagnostik [10, 38, 44]. Bei indeterminierten LSM-Werten kann CAP jedoch, wie in der Studie gezeigt, die Einordnung zusätzlich unterstützen [43].

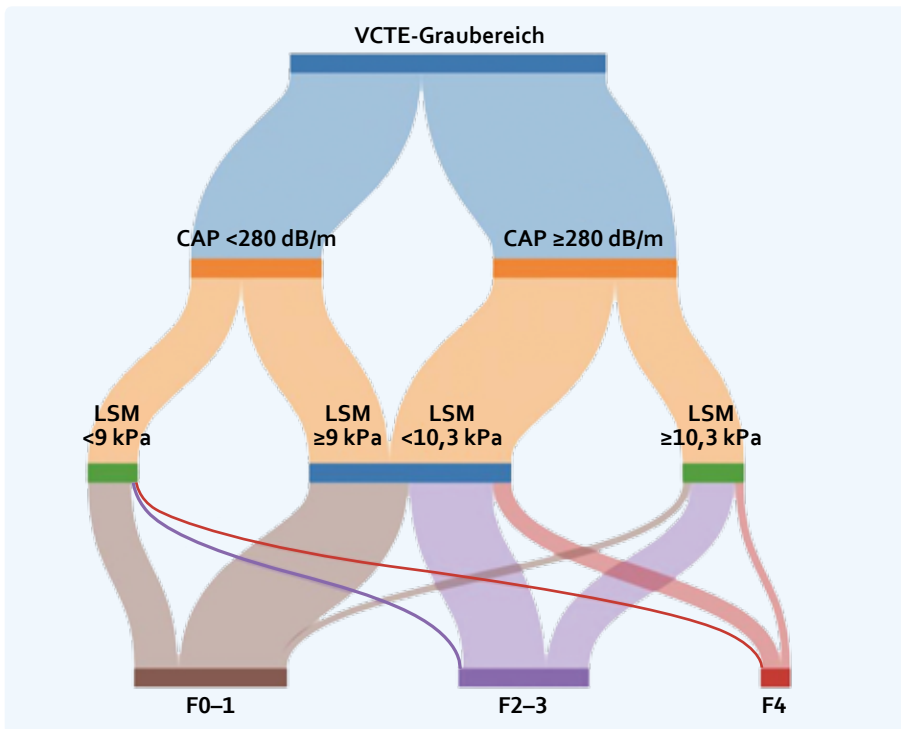


Abbildung 9
Verteilung der Patienten im VCTE-Graubereich (8 bis 12 kPa) bei Anwendung kombinierter Schwellenwerte von CAP und LSM [43]

ERWEITERTE NICHT INVASIVE DIAGNOSTIK

Mit FIB-4 und Elastografie lassen sich die meisten Patienten mit MASLD adäquat stratifizieren; dennoch bleiben Konstellationen mit unsicheren oder widersprüchlichen Ergebnissen, in denen erweiterte serumbasierte Tests und kombinierte Algorithmen einen Zusatznutzen bieten. Zu diesen nicht invasiven Tests (NIT) gehören auch Risikoscorings, die auf Komponenten der Kollagenbildung basieren, wie der ELF-Test oder der ADAPT-Score [10]. Leitlinien und Konsensuspapiere sehen diese bislang nicht als Screeninginstrumente der ersten Linie, sondern als Ergänzung in speziellen Situationen, insbesondere in Hochrisikokollektiven oder vor leberspezifischen Therapien [19, 38, 44].

„ENHANCED LIVER FIBROSIS TEST“ (ELF)

Der ELF-Test kombiniert drei direkte Marker des extrazellulären Matrixumsatzes – Hyaluronsäure, Prokollagen-III-N-terminales Propeptid (PIIINP) und „tissue inhibitor of metalloproteinase-1“ (TIMP-1) – zu einem Score (Tab. 2). In Metaanalysen und Leitlinienauswertungen zeigt ELF eine hohe diagnostische Genauigkeit für das Erkennen signifikanter und fortgeschrittener Fibrose sowie Zirrhose, mit AUROC-Werten im Bereich um 0,8 bis 0,9 [10, 44–47].

Zur praktischen Einordnung werden u. a. folgende Grenzwerte verwendet [10, 19]:

- ELF <7,7: sehr geringes Risiko einer fortgeschrittenen Fibrose
- 7,7 bis <9,8: intermediäres Risiko
- ≥9,8: erhöhtes Risiko einer fortgeschrittenen Fibrose
- >11,3: spricht mit hoher Spezifität für Zirrhose [48].

Ein ELF-Test kann insbesondere bei limitierten/fehlenden Elastografiemöglichkeiten, bei diskordanten Befunden (z. B. FIB-4 vs. Elastografie) oder zur zusätzlichen Risikostratifizierung bei intermediären Ergebnissen hilfreich sein [10, 19, 49].

AUROC = „Area under receiver operating characteristic curve“; Maß für die Trennschärfe eines Tests; 1,0 entspricht perfekter, 0,5 keiner Diskrimination

„ALGORITHM FOR DIAGNOSTIC ASSESSMENT OF PROGRESSION IN MASLD“-(ADAPT)-SCORE

Der ADAPT-Score kombiniert PRO-C3, einen Biomarker für die Bildung von Typ-III-Kollagen und die Fibroblastenaktivität, mit den allgemein verfügbaren Parametern Alter, Diabetesstatus und Thrombozytenzahl [50, 51, 52] (● Tab. 2). In tertiären hepatologischen Zentren zeigte ADAPT eine hohe Genauigkeit zur Identifikation von MASLDPatienten mit fortgeschrittener Fibrose, während in Niedrigrisikokollektiven vor allem der hohe negative Vorhersagewert zur Ausschlussdiagnostik von Bedeutung ist [10, 44]. ADAPT identifizierte Patienten mit MASLD und fortgeschrittener Fibrose zuverlässig und war dem APRI (Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index), FIB-4 und NFS überlegen [52].

Score	Komponenten	Cut-offs*	Hauptvorteile	Limitationen
FIB-4	Alter, AST, ALT, Thrombozyten	<1,3 >2,67	Breit verfügbar, geringe Kosten, geeignet für erstes Screening, einfach zu berechnen	Mittlere Genauigkeit; niedriger positiver prädiktiver Wert; beeinflusst u. a. durch Alter; daher Kombination mit anderen Methoden zur weiteren Abklärung sinnvoll
NFS	Alter, BMI, Diabetesstatus, AST/ALT-Ratio, Thrombozyten, Albumin	<-1,455 >0,675	Breit verfügbar, geringe Kosten, einfach zu berechnen	Begrenzte Genauigkeit; Kombination mit anderen Methoden erforderlich
ELF	Hyaluronsäure, TIMP-1, PIIINP	<7,7 >9,8	Hohe Sensitivität und Spezifität für Ausschluss und Bestätigung bei Anwendung dualer Cut-offs	Höhere Kosten, begrenzte Verfügbarkeit, reduzierte Spezifität in Settings mit niedriger Prävalenz, Risiko falsch-positiver Ergebnisse
ADAPT	Alter, Diabetes, PRO-C3, Thrombozyten	<4,46 >7,15	Durch die Kombination von PRO-C3 mit klinischen Parameter verbessert der ADAPT-Algorithmus die Diagnosegenauigkeit erheblich.	Komplexität und Kosten des PRO-C3-Biomarkers; eingeschränkte Anwendung

*Einschluss ≥F3, Ausschluss ≥F3

Tabelle 2

Auswahl serumbasierter, nicht invasiver Tests (NIT) zur Risikostratifizierung fortgeschrittener Leberfibrose bei MASLD; mod. nach [53]

Abkürzungen

- ADAPT = Algorithm for diagnostic assessment of progression in MASLD
- ALT = Alanin-Aminotransferase
- AST = Aspartat-Aminotransferase
- BMI = Body-Mass-Index
- ELF = Enhanced Liver Fibrosis
- FIB-4 = Fibrosis-4-Index
- NFS = NAFLD Fibrosis Score
- PIIINP = N-terminales Propeptid von Typ-III-Prokollagen
- PRO-C3 = Biomarker der Typ-III-Kollagenbildung
- TIMP-1 = Tissue inhibitor of metalloproteinases 1

KLINISCHE KONSEQUENZEN DER FIBROSEDIAGNOSTIK BEI MASLD

Die nicht invasive Fibrosediagnostik bei MASLD dient nicht der formalen Stadieneinteilung allein, sondern soll konkrete klinische Entscheidungen unterstützen. Abhängig vom Ergebnis der Risikostratifizierung ergeben sich unterschiedliche Konsequenzen für Monitoring, Überweisung und therapeutisches Vorgehen. Ziel ist es, Patienten mit signifikanter Fibrose frühzeitig zu identifizieren und gleichzeitig unnötige Diagnostik bei Niedrigrisikokonstellationen zu vermeiden [10, 11].

WAS FOLGT AUS WELCHEM BEFUND?

Bei einem **niedrigen Fibrosesrisiko**, z. B. FIB-4 <1,3 und unauffälliger Elastografie, ist in der Regel kein unmittelbarer weiterer hepatologischer Abklärungsbedarf gegeben. In diesen Fällen steht die Behandlung der metabolischen Grunderkrankung im Vordergrund, ergänzt durch eine strukturierte Verlaufskontrolle [10].

Bei **intermediären Befunden**, z. B. FIB-4-Werten zwischen 1,3 und 6,7 oder Elastografiemessungen im Graubereich, ist eine differenzierte Betrachtung erforderlich. In der Primär- und nicht-hepatologischen Sekundärversorgung kann bei intermediärem FIB-4 aufgrund der relevanten Rate falsch positiver Befunde zunächst ein zweiter blutbasierter Test (z. B. ELF oder ein PRO-C3-basierter Score wie ADAPT) zur weiteren Risikostratifizierung herangezogen werden; bildgebende Elastografieverfahren bleiben dann spezialisierten Zentren vorbehalten [10].

Bei **hohem Risiko für fortgeschrittene Fibrose** oder entsprechenden elastografischen Befunden ist eine spezialisierte hepatologische Mitbetreuung indiziert.

Ziel ist die weitere Abklärung, das Monitoring leberbezogener Komplikationen sowie die Koordination einer multidisziplinären Versorgung [10].

MONITORING UND ÜBERWEISUNG

Das Monitoring richtet sich nach dem individuellen Risikoprofil. Bei niedrigem Risiko genügt häufig eine erneute nicht invasive Risikostratifizierung im Abstand von ein bis drei Jahren. Bei erhöhtem oder unklarem Risiko sind kürzere Intervalle angezeigt. Eine Überweisung in eine hepatologische Spezialambulanz sollte erfolgen, wenn Hinweise auf fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose bestehen oder die nicht invasive Diagnostik widersprüchliche Ergebnisse liefert [10, 11].

LEBENSSTILINTERVENTION ALS BASIS THERAPIE

Unabhängig vom Fibrosestadium bildet die Lebensstilintervention die Grundlage jeder Therapie bei MASLD. Eine nachhaltige Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Aktivität und eine ausgewogene Ernährung können sowohl die Steatose als auch die Progression der Fibrose günstig beeinflussen. Bereits moderate Gewichtsverluste sind mit einer Verbesserung histologischer Parameter assoziiert und sollten allen Patienten empfohlen werden [54, 55].

OPTIMIERUNG DER METABOLISCHEN THERAPIE

Die konsequente Behandlung metabolischer Begleiterkrankungen ist zentral für den Krankheitsverlauf der MASLD. Eine gute glykämische Kontrolle, die Behandlung der arteriellen Hypertonie und der Dyslipidämie tragen nicht nur zur kardiovaskulären Risikoreduktion bei, sondern wirken sich auch günstig auf den Verlauf der Lebererkrankung aus [10, 13]. Antidiabetische Therapien mit zusätzlichem Nutzen auf das Körpergewicht können dabei eine wichtige Rolle spielen.

STELLENWERT LEBERSPEZIFISCHER THERAPIEN

Mit der Entwicklung leberspezifischer Therapieoptionen wird die präzise Identifikation von Patienten mit fortgeschrittener Fibrose zunehmend wichtiger. Diese Therapien kommen nicht für alle Betroffenen infrage, sondern richten sich an klar definierte Risikokollektive. Damit wird die nicht-invasive Fibrosediagnostik zur zentralen Grundlage sowohl für künftige Therapieentscheidungen als auch für die Auswahl geeigneter Patienten in Studien [10, 38]. Ein Beispiel ist Resmetirom, das gemäß Indikationsstellung bei Patienten mit MASH und mindestens moderater Fibrose (typischerweise F2 bis F3) eingesetzt wird [56], wodurch eine verlässliche Fibrosegraduierung klinisch nochmals an Bedeutung gewinnt.

AUFLÖSUNG UNSERES FALLBEISPIELES

Für den eingangs beschriebenen 51-jährigen Patienten mit Typ-2-Diabetes und persistierend erhöhten Leberwerten ergibt sich ein strukturiertes, leitliniengerechtes Vorgehen. Die initiale Zuweisung erfolgte aufgrund einer Hyperferritinämie im Bereich von etwa 500 µg/l. Eine solche Konstellation ist im klinischen Alltag häufig und stellt bei Patienten mit metabolischer Dysfunktion in vielen Fällen keinen Hinweis auf eine primäre Eisenüberladung dar, sondern reflektiert vielmehr inflammatorische Prozesse und eine hepatozelluläre Schädigung im Rahmen der MASLD (dysmetabolische Hyperferritinämie). Bei moderat erhöhtem Ferritin und fehlenden Hinweisen auf eine relevante Eisenüberladung – etwa deutlich erhöhte Ferritinwerte >1000 µg/l oder eine pathologisch erhöhte Transferrinsättigung – steht daher nicht die invasive Eisenabklärung, sondern die Einschätzung des Fibrosesrisikos im Vordergrund.

Vor diesem Hintergrund erfolgt zunächst die Identifikation der metabolischen Risikokonstellation, gefolgt von einer laborbasierten Risikostratifizierung mit FIB-4-Index. Bei einem intermediären oder erhöhten Ergebnis schließt sich leitliniengerecht eine weiterführende Abklärung an, in der Regel durch Elastografie, alternativ mit sekundärem blutbasierten Test (z. B. ELF oder ADAPT). Abhängig vom Befund kann entweder eine strukturierte Verlaufskontrolle mit Optimierung der metabolischen Therapie erfolgen oder eine weiterführende hepatologische Abklärung eingeleitet werden.

Der Fall verdeutlicht exemplarisch, dass einzelne Laborauffälligkeiten wie eine Hyperferritinämie oder erhöhte Transaminasen isoliert betrachtet nur eine begrenzte Aussagekraft besitzen. Entscheidend für die Prognose und das weitere Management ist vielmehr die strukturierte, nicht-invasive Einschätzung des Fibrosegrades. Die sequenzielle Fibrosediagnostik ermöglicht es, prognoserelevante Verläufe frühzeitig zu erkennen und diagnostische wie therapeutische Maßnahmen gezielt einzusetzen [10].

LIMITATIONEN DER AKTUELLEN FIBROSEDIAGNOSTIK UND ZUKÜNFTIGE PERSPEKTIVEN

Trotz erheblicher Fortschritte in der nicht invasiven Diagnostik bleibt die Beurteilung der Leberfibrose bei MASLD mit Unsicherheiten behaftet. Kein einzelnes Verfahren bildet die komplexen pathophysiologischen Prozesse vollständig und fehlerfrei ab. Serumbasierte Marker und daraus abgeleitete Scores sowie elastografische Verfahren erfassen unterschiedliche Aspekte der Erkrankung und sind in ihrer Aussagekraft abhängig von Population, Vortestwahrscheinlichkeit und klinischem Kontext.

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass die Fibrosediagnostik bei MASLD kein statischer Prozess ist, sondern Gegenstand kontinuierlicher Weiterentwicklung. Zukünftige Ansätze zielen darauf ab, diagnostische Informationen stärker zu integrieren, longitudinale Verläufe besser abzubilden und klinische Entscheidungsprozesse gezielter zu unterstützen. Damit sollen Graubereiche weiter reduziert, Risikopatienten präziser identifiziert und Versorgungsprozesse effizienter gestaltet werden.

FAZIT

MASLD/MASH ist häufig, bleibt jedoch oft unerkannt. Für die Versorgung ist deshalb eine standardisierte, risikobasierte Abklärung bei Patienten mit metabolischen Risikofaktoren zentral. Ein praxistaugliches Stufenkonzept kombiniert einfache nicht invasive Scores (z. B. FIB-4) mit weiterführender Elastografie. Multimodale Algorithmen wie ADAPT können dabei helfen, Befunde konsistent zu integrieren und Entscheidungen zu unterstützen. Der Fibrosegrad ist der wichtigste Prognosemarker und steuert Monitoring, Überweisung und die Auswahl leberspezifischer Therapiestrategien (z. B. Resmetirom). Klare Cut-offs, der bewusste Umgang mit Graubereichen und eine nachvollziehbare Dokumentation erhöhen die diagnostische Sicherheit und fördern eine leitliniengerechte Versorgung.

LITERATUR

1. Younossi ZM et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023;77(4):1335–1347
2. Younossi ZM et al. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22(10):1999–2010.e8
3. Rinella ME et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;78(6):1966–1986
4. Estes C et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67(1):123–133
5. Labenz C et al. Impact of NAFLD on the Incidence of Cardiovascular Diseases in a Primary Care Population in Germany. *Dig Dis Sci* 2020;65(7):2112–2119
6. Huber Y et al. Tumor Incidence in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117(43):719–724
7. Angulo P et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149(2):389–97.e10
8. Dulai PS et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65(5):1557–1565
9. Taylor RS et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020;158(6):1611–1625.e12
10. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81(3):492–542
11. Chalasani N et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328–357
12. Eslam M et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73(1):202–209
13. Stefan N, Roden M. Diabetes und Metabolische Dysfunktion-assozierte Steatotische Lebererkrankung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2024;19(S 02):S290–S296
14. Huang DQ et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults. *Nat Rev Dis Primers* 2025;11(1):14
15. Gehrke N, Schattenberg JM. Metabolic Inflammation-A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology* 2020;158(7):1929–1947.e6
16. S3-Leitlinie. Spezielle Diagnostik und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes. Version 1.0. 2025;. https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2025/045-024l_S3_Spezielle-Diagnostik-Therapie-Netzhautkomplikationen-Diabetes_2025-08.pdf. Letzter Zugriff März 2026
17. Trindade M et al. Ocular Manifestations and Neuropathy in Type 2 Diabetes Patients With Charcot Arthropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585823
18. Kale A et al. Diabetes and Cardiorenal Complications: A Clinical Review of Existing Therapies and Novel Combinations, Focusing on SGLT2 Inhibitors. *Curr Diabetes Rev* 2023;19(8):e160822207546
19. Cusi K et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2025;48(7):1057–1082
20. Younossi ZM et al. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2025;31(Suppl):S32–S50
21. Feng G et al. Global burden of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, 2010 to 2021. *JHEP Rep* 2025;7(3):101271
22. Kim Y et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis Diagnosis and Management in Germany: Insights From an Expert Consensus Panel. *Liver Int* 2025;45(8):e70225
23. Kan C et al. Global burden and future trends of metabolic dysfunction-associated Steatotic liver disease: 1990-2021 to 2045. *Ann Hepatol* 2025;30(2):101898
24. Semmler G et al. Prevalence of Fibrosis and Applicability of Lab-based Noninvasive Tests From Primary to Tertiary Care. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;16:S1542-3565 (25)00798-0.

25. Labenz C et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(10):1109–1116
26. Xiao TG et al. Identifying and Linking Patients At Risk for MASLD with Advanced Fibrosis to Care in Primary Care. *J Gen Intern Med* 2025;40(3):629–636
27. Hagström H et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67(6):1265–1273
28. Chhatwal J et al. Analysis of a Simulation Model to Estimate Long-term Outcomes in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open* 2022;5(9):e2230426
29. Johansen S et al. Non-invasive tests for MetALD and alcohol-related liver disease. *JHEP Rep* 2025;7(11):101569
30. Geier A, Roeb E. MASLD / MASH. In: Wedemeyer H, Mauss S, Berg T, Keitel V, Rockstroh J, Sarrazin C, editors. *Hepatology – A clinical textbook*. 11th ed. 2024–2025. Verfügbar unter: https://www.hepatologytextbook.com/book/chapter_09.php. Letzter Zugriff März 2026
31. Ampuero J et al. Definite and indeterminate nonalcoholic steatohepatitis share similar clinical features and prognosis: A longitudinal study of 1893 biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease subjects. *Liver Int* 2021;41(9):2076–2086
32. Scoditti E et al. Hunting for Progressive NAFLD in Type 2 Diabetes: Do Not Trust Liver Enzymes! *Diabetes Care* 2023;46(7):1332–1334
33. Condon S et al. ALT poorly predicts Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and liver fibrosis as determined by vibration-controlled transient elastography in adult National Health and Nutrition Examination Survey 2017–2018. *Am J Med Sci* 2024;367(5):310–322
34. Schuppan D. Liver fibrosis: Common mechanisms and antifibrotic therapies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39 Suppl 1:S51–559
35. Rinella ME et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77(5):1797–1835
36. 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. *Z Gastroenterol* 2022;60(9):1346–1421
37. Anstee QM et al. 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* 2024;36:100780
38. Younossi ZM et al. Global Consensus Recommendations for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2025;169(5):1017–1032.e2
39. Sterling RK et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43(6):1317–1325
40. Shah AG et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(10):1104–1112
41. Lee J et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver International* 2021;41(2):261–270
42. McPherson S et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112(5):740–751
43. Marti-Aguado D et al. Identification of Candidates for MASLD Treatment With Indeterminate Vibration-Controlled Transient Elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;23(7):1183–1193.
44. Dawod S, Brown K. Non-invasive testing in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Front Med (Lausanne)* 2024;11:1499013
45. Parkes J et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59(9):1245–1251
46. Kjaergaard M et al. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. *J Hepatol* 2023;79(2):277–286
47. Younossi ZM et al. Performance of the Enhanced Liver Fibrosis Test to Estimate Advanced Fibrosis Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open* 2021;4(9):e2123923
48. Abeysekera KWM et al. Implementation of a liver health check in people with type 2 diabetes. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9(1):83–91

49. Lam BP et al. Focused Recommendations for the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH) by Advanced Practice Providers in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2025;59(4):298–309
50. Madsen BS et al. PRO-C3 and ADAPT algorithm accurately identify patients with advanced fibrosis due to alcohol-related liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(5):699–708
51. Tang L-J et al. Among simple non-invasive scores, Pro-C3 and ADAPT best exclude advanced fibrosis in Asian patients with MAFLD. *Metabolism* 2022;128:154958
52. Daniels SJ et al. ADAPT: An Algorithm Incorporating PRO-C3 Accurately Identifies Patients With NAFLD and Advanced Fibrosis. *Hepatology* 2019;69(3):1075–1086
53. Feng G et al. Non-invasive tests of fibrosis in the management of MASLD: revolutionising diagnosis, progression and regression monitoring. *Gut* 2025;74(10):1741–1750
54. Vilar-Gomez E et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2):367-78.e5; quiz e14-5
55. Romero-Gómez M et al. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829–846
56. Aktuelle Fachinformation Rezdiffra (Stand: August 2025)

Transparenzinformation

Die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung 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 den Referenten und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung von Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf:
Roche Diagnostics Deutschland GmbH
mit 17.400 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 21.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. Jörn M. Schattenberg erhielt Honorare von AbbVie, Akero, Alexion, Altimmune, Astra Zeneca, 89Bio, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GSK, Ipsen, Inventiva Pharma, Madrigal Pharmaceuticals, Merck Kriya Therapeutics, Echosens, Eli Lilly, E-Therapeutics, Merck, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novo Nordisk, Roche, Vantage Biosciences Ltd

Prim. Univ.-Prof. Dr. Elmar Aigner erhielt Honorare von Sanofi-Aventis, Gilead, Eli Lilly, Boehringer, Bayer, Falk Pharma, Amicus, Takeda, Roche sowie Forschungsunterstützung von Alnylam, Sanofi-Aventis, Takeda

Referenten

Prof. Dr. Jörn M. Schattenberg
Direktor der Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Str. 100
Gebäude 41
D-66421 Homburg

Prim. Univ. Prof. Dr. Elmar Aigner
Vorstand, Vizerektor für Lehre PMU Salzburg
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Uniklinikum Salzburg/Landeskrankenhaus
Müllner Hauptstraße 48
AT-5020 Salzburg

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: MdAbdullahAl – 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).

? Was kennzeichnet die Diagnose MASLD nach aktueller Nomenklatur am ehesten?

- Steatose plus zwingend histologischer Nachweis einer Hepatitis
- Steatose plus Ausschluss jeder Alkoholaufnahme
- Steatose plus mindestens ein kardiometabolischer Risikofaktor
- Erhöhte Transaminasen plus metabolische Risikofaktoren, auch ohne Steatosenachweis
- Steatose plus positive Virusserologie

? Welcher Parameter ist bei MASLD der wichtigste unabhängige Prädiktor für leberbezogene Endpunkte und Mortalität?

- Ausmaß der Steatose
- Höhe des ALT-Wertes
- Vorliegen einer MASH (Entzündung)
- Fibrosegrad
- Ferritinwert

? Welche Aussage zur Diagnostik und Risikostratifizierung bei MASLD ist *nicht* korrekt?

- Ein stufenweises Vorgehen mit einem einfachen Serumscore (z. B. FIB-4) als Erstlinie ist praxistauglich.
- Bei erhöhtem oder unklarem Risiko im Serumscore ist eine Elastografie zur weiteren Einordnung sinnvoll.
- Der Fibrosegrad ist für die Prognose und Managemententscheidungen zentral.
- Graubereiche in serumbasierten nicht invasiven Tests sollten kontextbezogen bewertet und ggf. durch Kombination mehrerer Tests aufgelöst werden.
- Normale Transaminasen schließen eine relevante Fibrose zuverlässig aus.

? Welche Parameter gehen in den FIB-4-Index ein?

- Alter, AST, ALT, Thrombozyten
- Alter, GGT, INR, Albumin
- AST/ALT-Quotient, Bilirubin, INR, Kreatinin
- BMI, HbA_{1c}, AST, Albumin
- Thrombozyten, Cholesterin, Harnsäure, CRP

? Welche Interpretation ist für FIB-4 <1,3 in der Regel korrekt?

- Hohe Wahrscheinlichkeit einer Zirrhose
- Hinweis auf MASH, Therapieindikation gegeben
- Geringes Risiko fortgeschrittener Fibrose; Verlaufskontrolle ausreichend
- Sofortige Indikation zur Leberbiopsie
- Aussage nicht möglich ohne MR-Elastografie

? Ein Patient mit metabolischen Risikofaktoren hat einen FIB-4-Wert von 1,9. Was ist leitlinien-nah der nächste Schritt?

- Keine weitere Abklärung, da FIB-4 nicht validiert ist
- Elastografie (z. B. VCTE) oder alternativ ein kollagenbasierter Bluttest (z. B. ELF/PRO-C3-basierter Score wie ADAPT) zur weiteren Risikostratifizierung
- Direkter Beginn einer leberspezifischen Therapie
- HCC-Screening beginnen
- ERCP zur Abklärung

? Welche Aussage zur vibrationskontrollierten transienten Elastografie (VCTE) trifft zu?

- VCTE dient ausschließlich der Steatosebeurteilung und ersetzt CAP.
- VCTE ist unabhängig von entzündlichen Aktivitätsschwankungen und Cholestase.
- VCTE ist als Erstlinientest in der Primärversorgung dem FIB-4 grundsätzlich überlegen.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

- VCTE-Werte zwischen 8 und 12 kPa („Graubereich“) sollten im klinischen Kontext bewertet und ggf. mit weiteren Tests ergänzt werden.
- VCTE kann eine fortgeschrittene Fibrose sicher ausschließen, auch wenn die Messqualität unzureichend ist.

? Welche Aussage zum „controlled attenuation parameter“ (CAP) ist korrekt?

- CAP liefert v. a. Informationen zum Steatosegrad und kann im VCTE-Graubereich ergänzen.
- CAP misst primär den Fibrosegrad und ersetzt LSM.
- CAP ist ein direkter Ersatz für den FIB-4.
- CAP ist nur bei Zirrhose interpretierbar.
- CAP ist ein histologischer Score.

? Welche Aussage zum ELF-Test ist *nicht* zutreffend?

- Ein ELF-Wert $<7,7$ spricht für ein sehr geringes Fibrosierisiko.
- 7,7 bis 9,8 ist ein intermediärer Bereich beim ELF-Test, der kontextabhängig interpretiert wird.
- Ein ELF-Wert $\geq 9,8$ kann auf eine fortgeschrittene Fibrose oder ein erhöhtes Progressionsrisiko hinweisen.
- Ein ELF-Wert $>11,3$ ist mit einem hohen Risiko für hepatische Dekompensation assoziiert.
- ELF ist ein Screeningtest der ersten Linie in der Primärversorgung.

? Welche Aussage zum ADAPT-Score ist korrekt?

- ADAPT kombiniert ausschließlich Routinelaborparameter.
- ADAPT kombiniert PRO-C3 mit Alter, Diabetesstatus und Thrombozytenzahl und dient v. a. als Ergänzung in speziellen Situationen.
- ADAPT dient nur zur Steatosegraduierung.
- ADAPT kann die Elastografie grundsätzlich ersetzen.
- ADAPT ist als alleiniger Erstlinientest für die Allgemeinbevölkerung empfohlen.