



Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

Prof. Dr. Jörn M. Schattenberg, Mainz; Prof. Dr. med. Wolf Peter Hofmann, Berlin

Zusammenfassung

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) weist eine weltweite Prävalenz von 25 % auf und ist eine der Hauptursachen für Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom. Dennoch bleibt die Erkrankung häufig lange Zeit unentdeckt. Die NAFLD umfasst ein Krankheitskontinuum, das von einer einfachen Steatose (nicht alkoholische Fettleber) bis hin zur nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) reicht, die durch Entzündung und Fibroseprogression gekennzeichnet ist. Die Leberbiopsie bleibt die Referenzmethode sowohl für die Detektion einer Steatose als auch für die Beurteilung der Fibrose. Scores, die mithilfe nicht invasiver Parameter berechnet werden (beispielsweise der FIB-4-Index), erlauben jedoch eine annähernde Einschätzung des histologischen Fibrorestadiums. Ein solches Screening auf fortgeschrittene Fettlebererkrankung kann schnell und ohne Zusatzkosten bereits in der Primärversorgung durchgeführt werden.

Die NAFLD ist eng mit dem metabolischen Syndrom assoziiert und geht daher häufig mit Typ-2-Diabetes (bis zu 80 %) und kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie (bis zu 45 %) einher. Herz-Kreislauf-Erkrankungen und extrahepatische Malignome stellen die häufigsten Todesursachen bei NAFLD-Patienten dar. Eine Lebensstilmodifikation mit Gewichtsreduktion um mindestens 10 % ist die einzige Therapie mit nachgewiesener Wirksamkeit. Dies gelingt allerdings nur wenigen Betroffenen. Derzeit existiert keine zugelassene pharmakologische Therapie für die NAFLD. Allerdings befinden sich aktuell mehrere Wirkstoffe in fortgeschrittenen Teststadien.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die wichtigsten Aspekte der Epidemiologie sowie Definition und Pathogenese der NAFLD,
- ✓ das diagnostische Vorgehen, insbesondere Indikation und Stellenwert der Leberbiopsie,
- ✓ die Aussagekraft nicht invasiver diagnostischer Tests,
- ✓ die Eckpfeiler der lebensstilmodifizierenden Therapie,
- ✓ wichtige Aspekte experimenteller pharmakologischer Therapien.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform 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 D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EPIDEMIOLOGIE

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (engl. non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) stellt weltweit eine der führenden Ursachen für Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom dar [1]. Die globale Prävalenz der NAFLD beträgt etwa 25 %, die Tendenz ist steigend [2]. Die NAFLD gilt als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms, einem Cluster von metabolischen und kardiovaskulären Gesundheitsstörungen [3]. Folgerichtig gehören zu den wichtigsten Komorbiditäten der NAFLD Typ-2-Diabetes (23 % der Betroffenen), Dyslipidämie (69 %) und arterielle Hypertonie (39 %) [2]. Die NAFLD stellt damit eine der führenden globalen Volkskrankheiten dar und ist wahrscheinlich die meist prävalente Lebererkrankung in der Menschheitsgeschichte [4]. Nicht nur Erwachsene, sondern auch Kinder und Jugendliche sind zunehmend häufig von der NAFLD betroffen [5]. Eine Erhebung zur NAFLD in der Primärversorgung weist darauf hin, dass die Erkrankung trotz der wachsenden Prävalenz weiterhin unterdiagnostiziert ist und in ihrer Gefahr häufig unterschätzt wird [6]. Einer der Gründe hierfür ist der zumeist lange Zeit asymptomatische bis oligosymptomatische Verlauf der Erkrankung. Etwa 10 % der Patienten mit einer Steatose entwickeln im Verlauf eine signifikante Fibrose und die mit ihr assoziierten Leberkomplikationen [7]. Eine zentrale Herausforderung besteht darin, unter den vielen betroffenen Individuen diejenigen mit dem höchsten Risiko für ein Voranschreiten der Erkrankung zu identifizieren [8].

DEFINITION

Die NAFLD wird definiert durch

- das Vorliegen einer Steatose (abnorme Fettakkumulation) in >5 % der Hepatozyten (Leberepithelzellen),
- Präsenz metabolischer Risikofaktoren (insbesondere Adipositas und Typ-2-Diabetes),
- bei gleichzeitiger Abwesenheit übermäßigen Alkoholkonsums (<20 g/Tag für Männer und <10 g/Tag für Frauen) [3, 9].

Alkoholkonsum oberhalb dieser Grenzwerte weist differenzialdiagnostisch auf eine alkoholische Lebererkrankung hin [9]. Die Beziehung zwischen Alkohol und Leberschädigung hängt allerdings von mehreren Faktoren ab (Art des alkoholischen Getränkes, Trinkverhalten, Dauer der Exposition, individuelle/genetische Empfänglichkeit), wodurch die Angabe einfacher quantitativer Schwellenwerte problematisch ist. Daraus erklären sich auch die zum Teil abweichenden Grenzwerte zwischen den verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien [3, 9].

Die NAFLD umfasst ein breites Spektrum histopathologischer Befunde. Es liegt ein Krankheitskontinuum vor, das eine Steatose mit allenfalls leichter Entzündung (nicht alkoholische Fettleber, NAFL) und einen nekroinflammatorischen Subtyp (engl. non-alcoholic steatohepatitis, NASH) umfasst, der zusätzlich durch das Vorliegen einer signifikanten hepatozellulären Schädigung gekennzeichnet ist [8].

PATHOGENESE

Die Pathogenese ist komplex und umfasst genetische, metabolische, hormonale und immunologische Faktoren (● **Abb. 1**). Bewegungsmangel in Verbindung mit einer hyperkalorischen Ernährung reich an gesättigten Fettsäuren und raffinierten Kohlenhydraten sowie arm an Ballaststoffen gelten als wesentliche Ursache der Erkrankung [10]. Die daraus resultierende Adipositas ist insbesondere bei viszeral betontem Fettverteilungsmuster ungünstig. Ein hoher Fruktosekonsum scheint ebenfalls eine Fettlebererkrankung zu begünstigen [11]. Zahlreiche prädisponierende genetische Varianten, z.B. im Gen PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3), sind beschrieben worden [10]. Hyperinsulinämie,

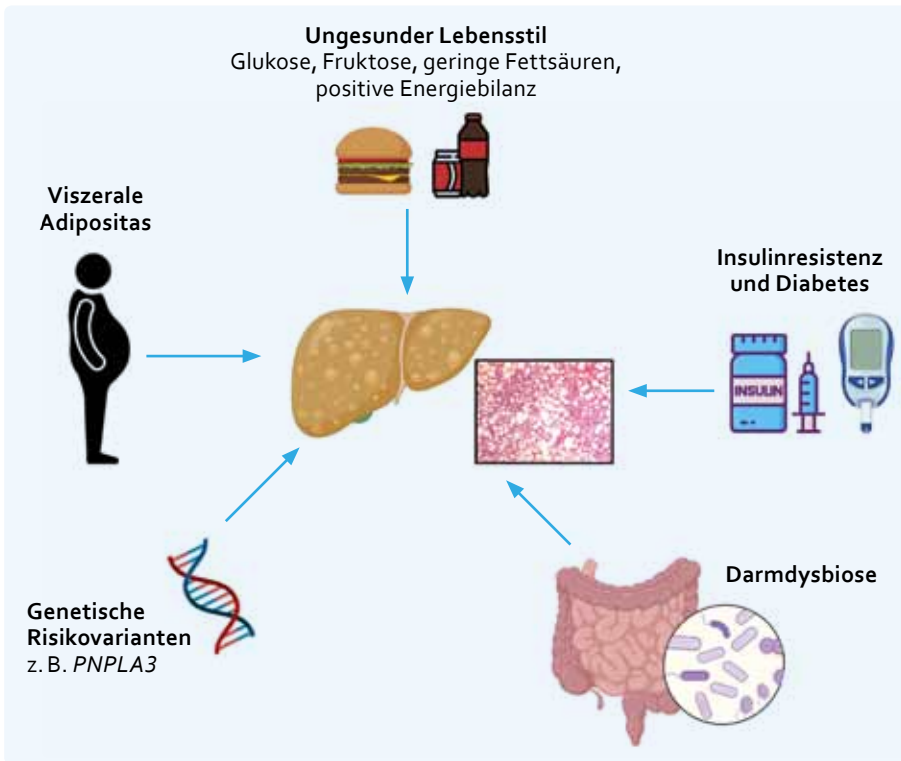


Abbildung 1
Wichtige pathogenetische Faktoren der NAFLD. Hierzu gehören Lebensstilfaktoren, allen voran die Ernährung, Adipositas mit einem erhöhten Anteil viszeralen Fettes, genetische Risikovarianten, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes sowie eine gestörte Darmflora (Dysbiose)

Insulinresistenz und ein toxischer Effekt von Lipiden (Lipotoxizität), die in Hepatozyten akkumulieren, stellen wahrscheinlich Schlüsselfaktoren in der Pathophysiologie dar [10]. Der Einfluss von Störungen der Darmmikrobiota und die Rolle des Gallensäuremetabolismus findet zunehmend Beachtung [12].

BEGLEITERKRANKUNGEN

Die NAFLD ist oft mit Begleiterkrankungen des metabolischen Syndroms verbunden [3]. Zu den typischen Komorbiditäten gehören Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen, Typ-2-Diabetes und das obstruktive Schlafapnoesyndrom (● **Abb. 2**). Obwohl diese Assoziationen aus gemeinsamen Risikofaktoren resultieren können, gibt es Hinweise, dass zumindest für einige der Faktoren ein bidirektionaler Einfluss auf den natürlichen Verlauf der jeweils anderen Erkrankung besteht [13].

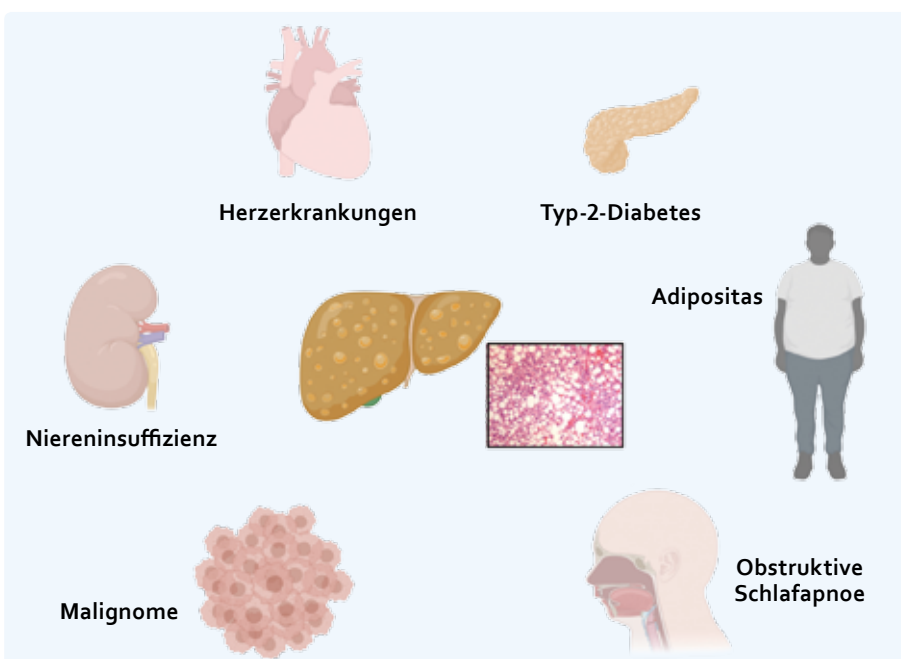


Abbildung 2
NAFLD als Teil einer Multisystemerkrankung

Auch scheint die Prävalenz dieser Komorbiditäten mit dem Stadium der Erkrankung zusammenzuhängen. Während Patienten ohne signifikante Fibrose einen Typ-2-Diabetes und arterielle Hypertonie in jeweils 21 % und 44 % der Fälle aufweisen, betragen die Komorbiditäten bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bereits jeweils 58 % und 79 % [7].

Extrahepatische maligne Tumoren stellen die zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit NAFLD dar [13, 14]. Es könnte auch ein Zusammenhang zwischen NAFLD und dem Verlust kognitiver Leistung bestehen, wobei die aktuelle Literatur eine Assoziation mit Demenz nicht bestätigt [15].

Da die NAFLD vor Eintritt einer fortgeschrittenen Fibrose meist asymptomatisch bleibt, ist es wichtig, bei allen Patienten mit metabolischem Syndrom und seinen Manifestationen an die Möglichkeit einer Fettlebererkrankung zu denken und ein entsprechendes Screening durchzuführen (siehe unten). Dies fällt zumeist in die Verantwortung des Hausarztes oder Diabetologen.

DIAGNOSTIK

Stellenwert der Leberbiopsie

Die Leberbiopsie ist die einzige Methode, die zuverlässig eine einfache Steatose von einer Steatohepatitis unterscheiden kann, trotz einer gewissen diagnostischen Restunsicherheit, die aus der Stichprobenvariabilität resultiert [16].

Histologisch kann die NAFLD folgende Befunde umfassen [17]:

- Steatose allein
- Steatose mit lobulärer oder portaler Entzündung, ohne hepatozelluläre Ballonbildung
- Steatose mit Ballonbildung, aber ohne Entzündung

Die Diagnose einer NASH erfordert hingegen das gemeinsame Vorhandensein von Steatose, Ballonbildung und lobulärer Entzündung [9]. Auch das Fibrosestadium kann mittels Leberbiopsie zuverlässig eingeschätzt werden [18].

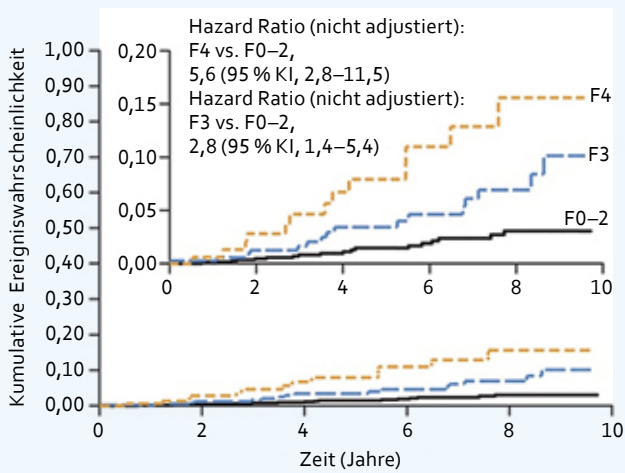
Die Fibrose wird in folgende Stadien unterteilt:

- frühe Fibrose (F0/1)
- signifikante Fibrose (F2)
- fortgeschrittene Fibrose (F3)
- Zirrhose (F4)

Das Fibrosestadium weist den größten Vorhersagewert in Bezug auf die Langzeitprognose des Patienten auf. Patienten mit NASH und Fibrose haben eine signifikant erhöhte Mortalität durch verschiedene Todesursachen (● **Abb. 3**) [19]. Das Vorliegen eines Typ-2-Diabetes zeigt unter allen metabolischen und kardiovaskulären Risikofaktoren den größten Vorhersagewert für eine fortgeschrittene Fibrose [20, 21].

Es besteht ein allgemeiner Konsens, dass eine Leberbiopsie aufgrund des mit ihr verbundenen Risikos nicht bei allen NAFLD-Patienten indiziert ist [22]. In welchen Fällen ist also eine Leberbiopsie erforderlich? Eine Untersuchung mittels Leberbiopsie stellt in der Regel eine Bedingung für den Einschluss in klinische Studien dar [23]. In der klinischen Praxis ist stets die Frage nach der therapeutischen Konsequenz der Biopsie zu stellen [24]. Die Biopsie kommt zum einen zur Differenzialdiagnostik zum Einsatz, wenn eine konkurrierende oder begleitende behandelbare Lebererkrankung nicht anderweitig abgegrenzt werden kann. Zum anderen kann eine Biopsie durchgeführt werden zur genauen Stadieneinteilung der Fibrose, sofern sich hieraus eine therapeutische Konsequenz ergibt. Dies ist insbesondere bei V. a. auf Leberzirrhose (F4) der Fall. Als Konsequenz der diagnostischen Sicherung einer Zirrhose ergibt sich die Notwendigkeit eines regelmäßigen Screenings auf gastroösophageale Varizen und auf das hepatozelluläre Karzinom sowie ggf. Indikation für eine Listung zur Lebertransplantation [25].

A Alle Todesursachen



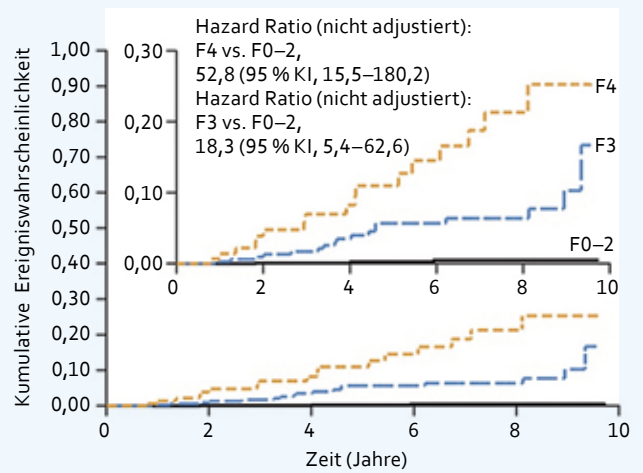
Patienten mit Risiko

F4	167	125	85	51	26	0
F3	369	282	195	142	81	0
F0-2	1237	943	614	422	233	0

Anzahl Ereignisse

F4	4	4	3	2	0	0
F3	4	5	2	3	2	0
F0-2	5	4	5	4	0	0

B Hepatische Dekompensation



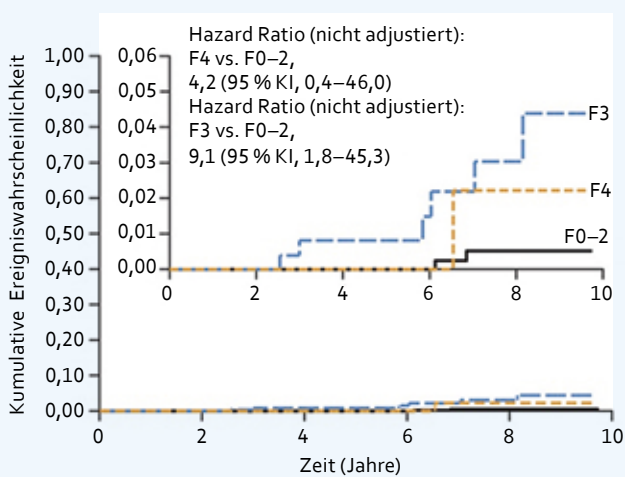
Patienten mit Risiko

F4	153	110	71	42	20	0
F3	362	279	192	135	75	0
F0-2	1230	955	613	421	236	0

Anzahl Ereignisse

F4	5	4	4	3	1	0
F3	3	6	4	1	3	0
F0-2	1	0	2	0	0	0

C Hepatozelluläres Karzinom



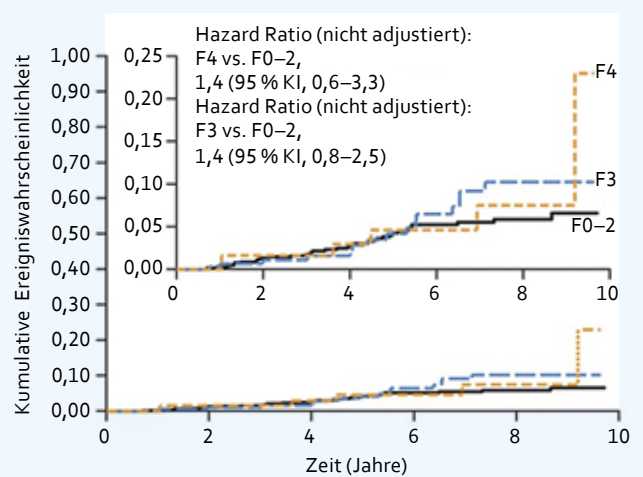
Patienten mit Risiko

F4	165	125	83	51	26	0
F3	364	277	191	140	79	0
F0-2	1232	940	609	420	233	0

Anzahl Ereignisse

F4	0	0	0	1	0	0
F3	0	2	1	2	1	0
F0-2	0	0	0	2	0	0

D Extrahepatische Malignome



Patienten mit Risiko

F4	141	105	68	41	19	0
F3	313	234	162	109	61	0
F0-2	1128	846	547	367	197	0

Anzahl Ereignisse

F4	2	1	1	1	1	0
F3	3	1	7	4	0	0
F0-2	13	9	12	2	1	0

Abbildung 3

Dargestellt ist eine Zeit-Ereignis-Analyse (Kaplan-Meier-Methode) für NAFLD-Patienten mit Früherkrankung (leichte Fibrose im Stadium F0 bis F2), mit fortgeschrittener Fibrose (Stadium F3) und mit Zirrhose (Stadium F4). Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen der Anzahl der Ereignisse innerhalb des angegebenen Zeitintervalls. Angezeigt werden Gesamtmortalität (A), klinische Dekompensationsereignisse (Varizenblutung, Aszites oder Enzephalopathie) (B), hepatozelluläres Karzinom (C) und extrahepatische Tumore (D); nach [19]

Relevanz nicht invasiver Biomarker

Die Leberbiopsie weist folgende Nachteile auf [23]:

- Die Leberbiopsie ist invasiv, teuer und risikobehaftet.
- NAFLD kann sich heterogen in der Leber manifestieren, und das Ergebnis einer einzigen Biopsie kann einer signifikanten Variabilität unterliegen.
- Bei der histologischen Beurteilung kann es zu einer beträchtlichen Inter-rater-Variabilität kommen.
- Eine einzige Biopsie stellt nur eine Momentaufnahme dar und wird dem dynamischen Verlauf der Erkrankung nicht immer gerecht.

In der Klinik routinemäßig verwendete Leberparameter wie die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT; auch Alanin-Aminotransferase, ALT) können allein weder ausreichend zwischen NAFLD und NASH noch zwischen den unterschiedlichen Fibrosestadien differenzieren. Das bedeutet, dass ein einzelner Wert wie die GPT sowohl bei unkomplizierter Steatose als auch bei Leberzirrhose entweder normal oder erhöht sein kann [26]. Es existiert allerdings eine Vielzahl von nicht invasiven Testverfahren, die kombiniert eine annähernde Einschätzung des Krankheitsstadiums und eine Beurteilung der Notwendigkeit der Leberbiopsie erlauben. Hierunter fallen sowohl blutbasierte Marker als auch bildgebende Verfahren.

Zur Diagnose der Steatose ist die abdominelle Ultraschalluntersuchung sehr gut geeignet [25]. Die transiente Elastografie mit dem Modus „controlled attenuation parameter“ (CAP) ist sehr effizient in der Erkennung einer Steatose bereits bei geringer Ausprägung. Der Cut-off für eine Steatose $\geq S1$ (ersten Grades) liegt bei ca. 238 dB/m [27]. Mittels transientser Elastografie kann gleichzeitig die Ausprägung der Fibrose gut eingeschätzt werden [28]. Die Cut-off-Werte der Lebersteifigkeit für die jeweiligen Fibrosestadien bei NAFLD unterscheiden zwischen den Publikationen; der Grenzwert für $F \geq 3$ liegt bei 9,8 bis 14,7 Kilopascal (kPa) [29]. Es ist zu berücksichtigen, dass bei Adipositas, die bei den meisten Fettleberpatienten vorliegt, die Messung oft technisch erschwert ist [30].

Die Protonen-Magnetresonanz-(MR-)Spektroskopie (MRS) und die Magnetresonanztomografie (MRT) sind zuverlässig bei der nicht invasiven Erfassung einer Steatose. Diese Verfahren sind allerdings teuer und nicht in allen Zentren verfügbar und werden daher nicht routinemäßig eingesetzt [31]. Die MR-Elastografie weist bei der Beurteilung des Fibrosestadiums eine hohe Korrelation mit Biopsiebefunden auf [32]. Diese Methode ist jedoch aufwendig und stellt aktuell ebenfalls kein Routineverfahren dar.

Zu den zu bestimmenden routinemäßig verfügbaren Blutmarkern gehören die Transaminasen, Thrombozyten, Gerinnungsparameter (v. a. Prothrombinzeit) und Albumin. Die Parameter können zusammen mit klinischen Merkmalen zu verschiedenen Scores zusammengefasst werden, die die Vorhersagekraft im Hinblick auf das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose (F3 oder F4) im Vergleich zu isoliert betrachteten Parametern erhöhen [25]. Der NAFLD-Fibrose-Score gehört zu den bestvalidierten und meistverwendeten Instrumenten zur nicht invasiven Fibrose-einschätzung (● **Abb. 4**). Er vereint die folgenden sechs unabhängigen Indikatoren für eine fortgeschrittene Fibrose in einer Formel [33]:

- Alter
- Hyperglykämie
- Body-Mass-Index (BMI)
- Thrombozytenzahl
- Albumin
- AST/ALT-Verhältnis

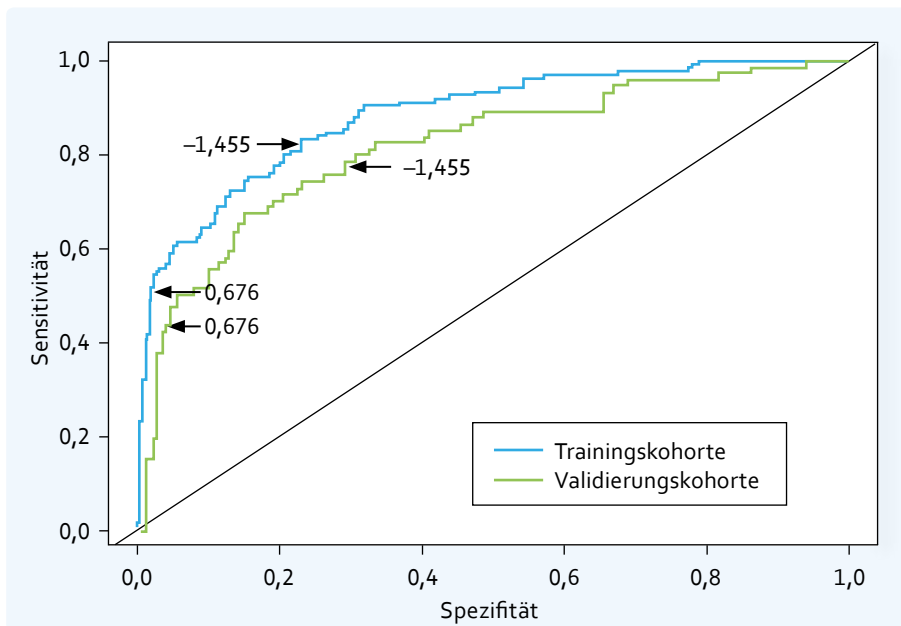


Abbildung 4

ROC-Kurven (ROC: engl.: für receiver operating characteristic bzw. dt.: Operationscharakteristik eines Beobachters) zeigen die diagnostische Performance des NAFLD-Fibrose-Scores bezüglich Identifikation einer fortgeschrittenen Fibrose in der Trainings- (n = 480) und Validierungskohorte (n = 253). Die Fläche unter der ROC-Kurve für die Schätz- und Validierungsgruppen beträgt $0,88 \pm 0,02$ (95 %-Konfidenzintervalle 0,85; 0,92) bzw. $0,82 \pm 0,03$ (95 %-Konfidenzintervalle 0,76; 0,88). Eine Fläche unter der ROC-Kurve von 1,0 entspricht einer perfekten diagnostischen Genauigkeit; nach [35]

Implementierungen zur Berechnung der Scores sind online oder über Applikationen für Mobiltelefone einfach verfügbar.

In der Originalpublikation wies der NAFLD-Fibrose-Score (NFS) hinsichtlich der Präsenz einer fortgeschrittenen Fibrose einen positiven prädiktiven Wert von 90 % in der Population auf, die zur Konstruktion des Scores verwendet wurde, und 82 % in der Validierungskohorte [33]. Diese Ergebnisse weisen auf eine gute, jedoch keinesfalls perfekte diagnostische Performance hin. Deshalb ersetzt der Score nicht die klinische Einschätzung der behandelnden Ärzte, und die Suche nach besseren nicht invasiven Fibrosemarkern wird fortgeführt [34].

Weitere Scores, die zur Identifikation einer fortgeschrittenen Fibrose bei NASH von Nutzen sein können, sind z. B. der APRI, ein einfacher Index, der das Verhältnis zwischen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT; auch Aspartat-Aminotransferase, AST) und Thrombozyten widerspiegelt [36], der FIB-4-Index [37], FibroMeter [38] und eLIFT [39].

In der Praxis ist der FIB-4-Index ein vielverwendeter, einfach zu berechnender Score. Er setzt sich aus den folgenden Parametern zusammen:

- Alter
- GOT
- GPT
- Thrombozytenzahl

Er kann ohne zusätzliche Kosten auch durch den Diabetologen oder in der Hausarztpraxis für eine erste Risikoeinschätzung eingesetzt werden. Hierfür stehen viele kostenfreie Online-Apps zur Verfügung (■ **Abb. 5**). Der FIB-4 weist eine diagnostische Genauigkeit von 80 % für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose auf [3].

Andere Scores beinhalten zudem Blutfibrosemarker. Der HepaScore berücksichtigt neben Alter, Geschlecht, Serumbilirubin und γ -Glutamyltransferasen (GGT) zusätzlich Alpha-2-Makroglobulin und Hyaluronsäure [40]. Der ELF-Test nutzt ein Markerpanel, das aus drei Komponenten besteht: Typ-III-Prokollagenpeptid (PIIINP), Hyaluronsäure (HA) und Gewebeinhibitor der Metalloproteinase-1 (TIMP1). Dieser Test weist eine gute Sensitivität von >90 % bei allerdings wesentlich geringerer Spezifität auf [41].

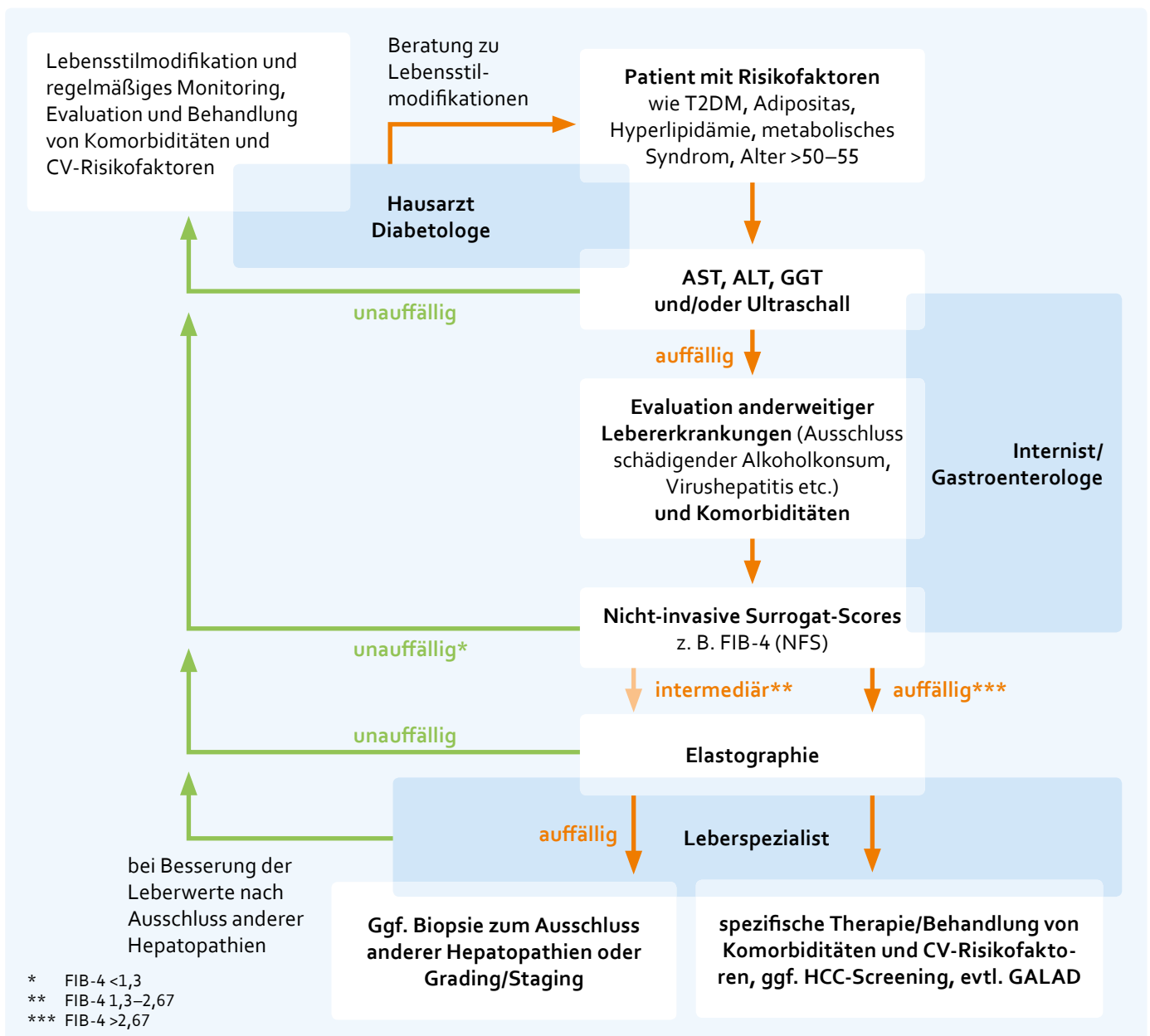
The screenshot shows a mobile application interface for calculating the FIB-4 score. On the left, there are input fields for 'Units: US' (with a toggle switch), 'Age' (51), 'BMI' (31) with a 'Calculate BMI' button, and a section for 'Diabetes or impaired glucose tolerance?' where 'Yes' is selected with a checkmark. Below these are lab values: ALT (383), AST (206), Platelets (158), and Albumin (3.8). At the bottom left are 'Reset' and 'Calculate' buttons. On the right, the 'Results' section displays: NAFLD Fibrosis Score = 0.226, FIB-4 Score = 3.398, and BARD Score = 2. The 'Interpretation' section features a gauge chart with a yellow segment and a grey segment, and text stating: 'NAFLD Fibrosis Score = 0.226. This NAFLD Fibrosis Score suggests that the risk of significant fibrosis (Kleiner ≥ 3) is indeterminate. This is not in concordance with the FIB-4 score (3.398), however, which suggests that significant fibrosis is more likely.' The bottom section is titled 'Discussion & Recommendations'.

Abbildung 5
Beispiel für die Kalkulation des FIB-4 mittels Smartphone-App

Der Mehrzahl der genannten Scores ist gemeinsam, dass sie einen deutlich höheren negativ prädiktiven Wert im Vergleich zum positiv prädiktiven Wert aufweisen [25, 41]. Das bedeutet, dass sie Patienten mit Hinweis auf geringe Fibrose (F1 und F2) eine unnötige Biopsie ersparen können. Bei einem Ergebnis, das für Fibrose im höheren Stadium spricht (F3 oder F4), kommt es hingegen häufiger zu einer Diskrepanz mit dem histologischen Befund. Daher kann die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose nicht mit letzter Sicherheit durch diese Scores festgestellt werden. Die Scores können allerdings in Zusammenschau mit den klinischen Befunden helfen, die Indikation für eine Leberbiopsie zu stellen [3].

RISIKOSTRATIFIZIERTES PATIENTENMANAGEMENT

Die unterschiedlichen Leitlinien unterscheiden sich zum Teil in ihren Empfehlungen im Hinblick auf Screening und Diagnostik der NAFLD. Das folgende Vorgehen kann in Übereinstimmung mit der Leitlinie European Association for the Study of the Liver (EASL) angewandt werden (● **Abb. 6**) [9]: Patienten mit metabolischen Risikofaktoren wie metabolisches Syndrom, Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie und Alter >50 Jahre sollten regelmäßige Untersuchungen der Leberenzyme und eine abdominelle Ultraschalluntersuchung (sofern verfügbar) auf Steatose durch den Hausarzt oder diabetologisch tätigen Arzt erhalten. Bei erhöhten Leberenzymen oder Steatose sollte eine Überweisung zum Internisten oder Gastroenterologen/Hepatologen erfolgen zur ausführlichen Evaluation des Patienten. Hierzu gehören eine umfassende Anamnese (einschließlich Familienanamnese), der Ausschluss möglicher sekundärer Ursachen einer Steatose und eine metabolische Diagnostik, die alle Komponenten des metabolischen Syndroms berücksichtigen muss (● **Tab. 1**). Durch den Facharzt erfolgt das nicht invasive Screening auf Steatose, NASH und



Fibrose mittels erweiterter Laboruntersuchungen, Sonografie, transienter Elastografie und Kalkulation eines Fibrose-Scores. Die Entscheidung zur Abklärung weiterer hepatologischer Differenzialdiagnosen erfolgt, sofern sich auf der Basis der genannten Untersuchungen ein entsprechender Verdacht ergibt. Wenn sich hieraus Hinweise auf eine Fibrose im fortgeschrittenen Stadium ergeben (F3 oder F4), sollte eine spezifische Versorgung erfolgen. Bei unklaren Befunden und Verdacht auf Zirrhose kann eine Leberbiopsie helfen, die weitere Behandlung des Patienten zu steuern. Der Patient sollte über die verschiedenen Optionen aufgeklärt werden. Alle Patienten mit Glukosetoleranzstörung oder Diabetes sollten durch einen diabetologisch tätigen Arzt mitbetreut werden [9]. Patienten mit Übergewicht oder erhöhtem Diabetesrisiko sollte der Einschluss in strukturierte Programme zur Lebensstilmodifikation angeboten werden (siehe unten).

Über die Nachsorge von Patienten mit NAFLD besteht noch kein allgemeiner Konsens. Die Nachsorge sollte die routinemäßige klinische Chemie, Screening auf Komorbiditäten und die nicht invasive Überwachung der Fibrose umfassen.

Abbildung 6

Rationales Vorgehen bei Patienten mit metabolischem Risiko-profil im Hinblick auf Screening und Diagnostik einer NAFLD (modifiziert nach J. Schattenberg, 2021)

Tabelle 1

Protokoll zur ausführlichen Diagnostik bei Verdacht auf NAFLD; modifiziert nach [9].
 *Entscheidung zur Diagnostik basiert auf Einschätzung der a priori Wahrscheinlichkeit bzw. klinischem Verdachtsmoment

Abkürzungen:

BMI = Body-Mass-Index

ALT = Alanin-Aminotransferase

AST = Aspartat-Aminotransferase

GGT Gamma-Glutamyltransferase

HbA_{1c} = Hämoglobin A_{1c}

oGTT = oraler Glukosetoleranztest

HDL = high-density lipoprotein

LDL = low-density lipoprotein

Stufen	Messwerte
initial	1. Alkoholkonsum: <10 g/Tag Frauen, <20 g/Tag Männer
	2. Persönliche und Familienanamnese, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Risikofaktoren
	3. Medikamentenanamnese (potenzielle Steatose-induzierende Wirkstoffe oder Toxine)
	4. BMI, Taillenumfang, Gewichtsveränderungen
	5. Virushepatitis B und C
	6. Leberenzyme (ALT, AST, GGT)
	7. Nüchternblutzucker, HbA _{1c} , oGTT, ggf. Nüchterninsulinspiegel
	8. Blutbild
	9. Serumgesamtcholesterol, HDL- und LDL-Cholesterol, Triglyzeride, Harnsäure
	10. Abdominelle Sonographie
erweitert*	1. Ferritin und Transferrinsättigung
	2. Test auf Zöliakie, Schilddrüsenerkrankungen, polyzystisches Ovarsyndrom
	3. Tests auf seltene Lebererkrankungen (Morbus Wilson, autoimmune Lebererkrankungen, Alpha1-Antitrypsin-Mangel)

NAFLD-Patienten ohne Verschlechterung der metabolischen Risikofaktoren können sicher in Abständen von zwei bis drei Jahren überwacht werden. Bei Patienten mit NASH und fortgeschrittener Fibrose bzw. Präzirrrose sollten jährlich, Patienten mit NASH-Zirrrose alle sechs Monate Kontrollen durchgeführt werden, um Komplikationen der Zirrrose frühzeitig zu erkennen [9].



PATIENTENFALL 1

Patient mit bekanntem Typ-2-Diabetes und Transaminasenanstieg

Ein männlicher Patient, 51 Jahre alt, stellte sich in der hepatologischen Ambulanz vor. Die Überweisung erfolgte durch den Hausarzt. Der Patient ist als Schichtarbeiter bei einem großen Hersteller technischer Geräte beschäftigt, er ist verheiratet und hat zwei Kinder. Die Familienanamnese war unauffällig. Bei der ärztlichen Vorstellung wurde eine Adipositas festgestellt (BMI von 31 kg/m²). Darüber hinaus war die körperliche Untersuchung unauffällig. Ein moderater Alkoholkonsum (<30 g/Tag) an zwei Tagen pro Woche wurde berichtet. Als Vorerkrankungen waren eine arterielle Hypertonie, Typ-2-Diabetes sowie eine Dyslipidämie bekannt. Der Patient befand sich zu dem Zeitpunkt seit fünf Jahren in diabetologischer Behandlung. Bei diabetologischer Erstvorstellung 2015 lagen die ALT und AST noch im Normbereich (jeweils <50 U/l). Bereits 2017 war ein Anstieg der ALT und AST auf 141 und 107 U/l zu beobachten. Der HbA_{1c} lag zu der Zeit noch bei 6,3 % (Normwert <6 %). Bei der Vorstellung im Jahr 2020 fiel eine Verschlechterung des Diabetes auf mit einem Anstieg des HbA_{1c} auf 10,8 %; ALT und AST stiegen hierbei deutlich an auf 257 und 145 U/l. Die Thrombozyten lagen hierbei bei 167.000/Nanoliter und das Serumalbumin bei 3,8 g/dl (normal 3,5 bis 5,4 g/dl). Der Diabetologe hatte eine Behandlung mit Metformin eingeleitet. Es bestand der Verdacht auf eine nicht alkoholische Fettlebererkrankung. Zur Einschätzung, ob eine fortgeschrittene Fibrose vorliegt, wurden der NAFLD-Fibrose-Score sowie der FIB-4-Score berechnet. Der NAFLD-Fibrose-Score lag bei 0,23 (indeterminiert). Der FIB-4-Score zeigte ein diskrepantes Ergebnis mit 3,4, was für eine signifikante Fibrose spricht. Eine Oberbauchsonografie wurde veranlasst, diese zeigte eine hyperechogene („weiße“) Leber mit beginnender dorsaler Schallauslöschung, die Leber war

vergrößert, die Lebervenen rarefiziert. Der Längsdurchmesser der Milz betrug 12,5 cm (normal ca. 11 cm). Es wurde zudem eine transiente Elastografie durchgeführt, die einen CAP von 268 dB/m (normal <200 dB/m) und eine Lebersteifigkeit von 12,0 kPa ergab, was für ein Fibroestadium F3 spricht. Eine Virushepatitis B oder C konnte serologisch ausgeschlossen werden.

Zusammen sprachen die Befunde für eine NASH im präzirrhotischen Stadium (<F4).

Unter Metforminbehandlung kam es im weiteren Verlauf zu einer Senkung des HbA_{1c} auf 6,2 %, zur Therapie der Dyslipidämie wurde zudem ein Statin verschrieben. Der Patient erhielt eine Beratung zur Lebensstilmodifikation und Ernährungsumstellung. Aufgrund des guten Ansprechens der metabolischen Parameter auf die Umstellung der Therapie und des Fehlens eines harten Verdachtsmomentes auf eine Leberzirrhose wurde nach Diskussion mit dem Patienten zunächst auf eine Leberbiopsie verzichtet. Diese Entscheidung wird im Rahmen der Nachsorge in spätestens einem Jahr neu evaluiert.

PATIENTENFALL 2

Patientin mit grenzwertigem Alkoholkonsum und erhöhten Transaminasen

Eine Patientin im Alter von 65 Jahren stellte sich in der hepatologischen Ambulanz vor. Die Patientin war in der Vergangenheit als Allgemeinärztin tätig und zum Zeitpunkt der Vorstellung seit einem Jahr in Ruhestand. Sie berichtete, dass seit 2009 leichtgradig erhöhte Leberwerte bekannt waren. Bei der ersten Messung sei eine Infektion mit dem Cytomegalovirus diagnostiziert worden, die bald darauf folgenlos ausgeheilt sei. Zum Zeitpunkt der Vorstellung war als Komorbidität lediglich eine geringgradige arterielle Hypertonie bekannt, die mit Candesartan behandelt wurde. Die Familienanamnese war unauffällig. Das Körpergewicht war im oberen Grenzbereich mit einem BMI von 25,0 kg/m², sie trank regelmäßig abends ein bis zwei Gläser Wein (≥20 g Alkohol/Tag). Zum Zeitpunkt der Vorstellung hatte die Patientin seit ca. drei Monaten keine alkoholischen Getränke mehr konsumiert. Die körperliche Untersuchung war unauffällig. Mitgebrachte Laborwerte aus dem letzten Jahr zeigten die folgenden Ergebnisse: ALT 78 U/l, AST 85 U/l, Gamma-GT 98 U/l (Normwert Frauen <40 U/l), Thrombozyten 156.000/Nanoliter, Gesamtcholesterin 267 mg/dl (Referenzbereich Frauen ≥60 Jahre 195 bis 270 mg/dl), Ferritin 1200 µg/l (Referenzbereich Frauen ≥60 Jahre 13 bis 651 µg/l). Virushepatitis B und C wurden zuvor bereits ausgeschlossen, die antinukleären Antikörper (ANA) wiesen einen niedrigen Titer auf (1 : 80) bei normwertigem Serum-IgG, was gegen eine Autoimmunhepatitis sprach. Aufgrund des erhöhten Serumferritins ist zuvor auch eine genetische Diagnostik auf hereditäre Hämochromatose erfolgt, die negativ ausfiel (C282T Wild-Typ und heterozygote H63D-Mutation). Die in der hepatologischen Ambulanz durchgeführte Oberbauchsonografie sprach für eine Steatose Grad 2. Der FIB-4-Index lag bei 4,01 (fortgeschrittene Fibrose wahrscheinlich), und die transiente Elastografie sprach mit einer Lebersteifigkeit von 11,6 kPa für eine Fibrose F3. Der HbA_{1c} war grenzwertig bei 6,0 %, was für eine Glukosetoleranzstörung sprach.

Zusammenfassend suggerierten die Befunde eine NASH im präzirrhotischen Stadium. Allerdings konnte eine zumindest partielle alkoholische Genese nicht ausgeschlossen werden. Der Patienten ist eine strikte Alkoholkarenz empfohlen worden. Es erfolgte eine Beratung bezüglich Lebensstilmodifikation und auch die Empfehlung zu einer in diesem Fall moderaten



Gewichtsreduktion von ca. 5 %. Eine diabetologische Beratung ist ebenfalls veranlasst worden. Nach Diskussion mit der Patientin wurde auf eine Leberbiopsie zunächst verzichtet. Diese Entscheidung wird im Rahmen der Nachsorge neu evaluiert.

THERAPIE

Eine Lebensstilmodifikation steht bei der Behandlung der NAFLD und ihren metabolischen und kardiovaskulären Begleiterkrankungen unabhängig von Grad und Stadium der Erkrankung stets an erster Stelle [3]. Die Wirksamkeit der Lebensstilmodifikation hängt allerdings stark mit dem Ausmaß der erzielten Gewichtsreduktion zusammen. Bei einem Gewichtsverlust von ≥ 10 % zeigt sich bei 90 % aller Patienten mit NASH eine histologische Resolution der Leberentzündung und bei 45 % eine Regression der Fibrose [42]. Wobei allerdings eine ausreichende Gewichtsreduktion lediglich maximal 10 % der im Rahmen von Programmen intensiv betreuten Patienten gelingt [43]. Darüber hinaus ist nicht nur die Gewichtsabnahme allein, sondern auch die Nährstoffzusammensetzung wichtig. Eine Reduzierung des Verzehrs von schnell resorbierbaren Kohlenhydraten, insbesondere von fruktosehaltigen Produkten (z. B. in Softdrinks), und von gesättigten Fettsäuren sollte angestrebt werden. Vor allem die Umstellung der Ernährung auf eine mediterrane Diät hat sich bei der Behandlung der NAFLD als vorteilhaft erwiesen [31]. Moderates körperliches Training hat sich ebenfalls als effektiv erwiesen [44]. Wobei hier wiederum die Therapieadhärenz eine Herausforderung darstellt.

In Anbetracht der Schwierigkeiten in der konsequenten Durchführung einer Lebensstilmodifikation wird deutlich, dass medikamentöse anti-entzündliche und antifibrotische Therapien dringend benötigt werden. Jedoch ist bis heute keine medikamentöse Therapie zur Behandlung der NAFLD zugelassen. Wirkstoffe wie Ursodesoxycholsäure (UDCA), Silymarin oder Nahrungsergänzungsmittel wie Vitamin E werden in der Deutschen Leitlinie explizit nicht empfohlen [3]. Die Evidenz zur Wirksamkeit von Medikamenten, die die Insulinresistenz reduzieren, hat sich in den letzten Jahren verbessert. Dazu gehört Thiazolidindione, das für die Diabetestherapie zugelassen ist. Dieses Medikament sollte allerdings aktuell primär für den häufig begleitend auftretenden Typ-2-Diabetes zum Einsatz kommen und ist im Hinblick auf die NAFLD als experimentell zu betrachten [44]. Eine weitere interessante Behandlungsmodalität stellt die bariatrische Chirurgie dar. Diese kann eine signifikante und nachhaltige Gewichtsreduktion und damit Regression der Steatose und Fibrose bewirken [45]. Allerdings bestehen noch keine ausreichenden Daten, um dieses Verfahren für Patienten mit NAFLD ohne weitere Indikatoren einer morbidem Adipositas zu empfehlen. Zudem ist die Durchführung einer solchen chirurgischen Intervention bei Patienten, bei denen bereits eine Leberzirrhose besteht, aufgrund des chirurgischen Risikos problematisch [44].

Die NAFLD ist Gegenstand intensiver Forschung, und das verbesserte Verständnis der Pathophysiologie hat zahlreiche potenzielle molekulare Therapieangriffspunkte und neue Wirkstoffkandidaten hervorgebracht. Diese fallen verallgemeinert in vier Hauptkategorien [46]:

- metabolisch und antidiabetisch: zielen v. a. auf Insulinresistenz und die Fettstoffwechselstörung
- antiinflammatorisch: blocken Immunzellaktivierung und Entzündungskaskaden
- gerichtet auf die Darm-Leber-Achse: modulieren die enterohepatische Zirkulation von Gallensäuren und Gallensäuresignale
- antifibrotisch: verringern die Kollagendeposition und erhöhen die Fibrinolyse

Derzeit laufen jedoch zahlreiche klinische Phase-II- und Phase-III-Studien, deren Schwerpunkt auf der Unterbrechung mehrerer fehlregulierter molekularer Signalwege und neuartiger therapeutischer Ziele liegt (■ Abb. 7). Neuen und kosteneffektiven Interventionen muss im Bereich der öffentlichen Gesundheit Priorität eingeräumt werden, um die enorme Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung zu verbessern.

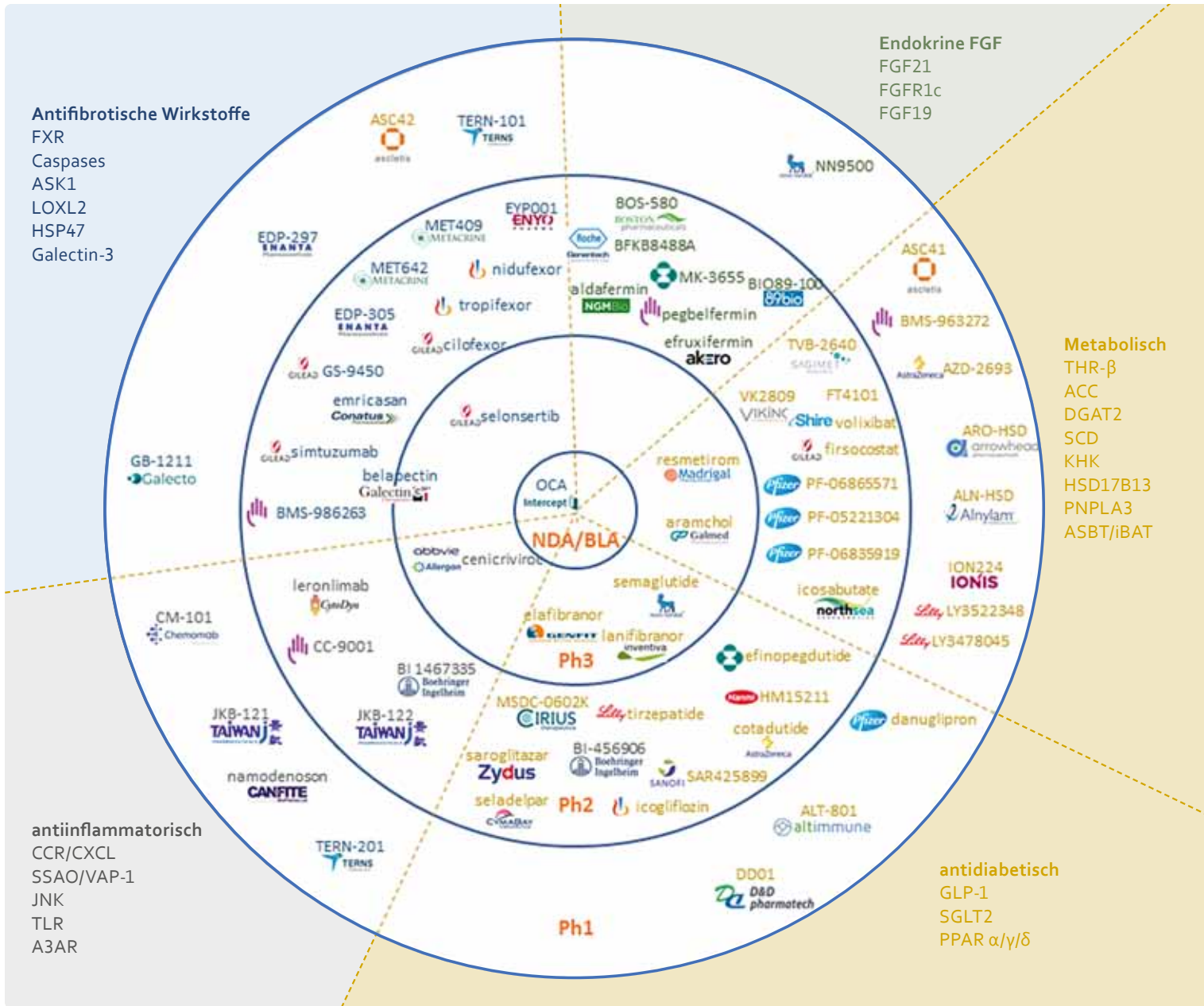


Abbildung 7
 Experimentelle pharmakologische Therapien der nichtalkoholischen Fettleber geordnet nach ihren Wirkmechanismen (Da die Entwicklung von pharmakologischen Therapien einer ständigen Dynamik unterliegt, kann die Abbildung keinen Anspruch auf Aktualität erheben.)

FAZIT

- NAFLD ist eine Lebererkrankung, die mit metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen verbunden ist.
- Die NAFLD ist zu einer Volkserkrankung geworden mit einer Prävalenz in Deutschland von 25 %.
- Die NAFLD weist in den fortgeschrittenen Stadien eine signifikant erhöhte Sterblichkeit durch leberbezogene und extrahepatische Begleiterkrankungen auf.
- Die NAFLD bleibt jedoch häufig lange Zeit unerkannt und damit unbehandelt.
- Das Screening von Patienten mit metabolischen Risikofaktoren ermöglicht die Früherkennung und Prävention der Fibroseprogression.
- Die Detektion einer fortgeschrittenen Fettlebererkrankung kann bereits in der Hausarztpraxis gelingen mittels eines auf Standardleberblutwerten basierenden Scores (z. B. FIB-4).
- Die Leberbiopsie stellt den Referenzstandard für die Diagnose einer Steatohepatitis und für die Stadieneinteilung der Fibrose.
- Eine Leberbiopsie ist aus heutiger Sicht im Kontext von Differenzialdiagnosen und bei klinischer Konsequenz indiziert.
- Die Lebensstilmodifikation ist wirksam und Grundlage der Behandlung der NAFLD, sie kann allerdings nur bei wenigen Patienten ausreichend umgesetzt werden.
- Aktuell existiert keine zugelassene medikamentöse Therapie der NAFLD.
- Zahlreiche pharmakologische Substanzen zur Behandlung der NAFLD sind in der klinischen Entwicklung, erste Zulassungen sind ab dem Jahr 2023 zu erwarten.

LITERATUR

1. Estes C et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018; 69(4)
2. Younossi ZM et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1)
3. Roeb E et al. [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. *Z Gastroenterol* 2015;53(7)
4. Lazarus JV et al. NAFLD – sounding the alarm on a silent epidemic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2020;17(7)
5. Schwimmer JB et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118(4)
6. Alexander M et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2018;16(1)
7. Hofmann WP et al. The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care. *JHEP Rep* 2022;2(6)
8. Powell EE et al. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet (London, England)* 2021;397 (10290)
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016;59(6)
10. Carr RM et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin* 2016;45(4)
11. Ouyang X et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48(6)
12. Li R et al. Gut microbiome and bile acids in obesity-related diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35(3)
13. Glass LM et al. Comorbidities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Chicken, the Egg, or Both? *Fed Pract* 2019;36(2)
14. Wong VW et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011;60(6)
15. Shang Y et al. Non-alcoholic fatty liver disease does not increase dementia risk although histology data might improve risk prediction. *JHEP Rep* 2021;3(2)
16. Ratziu V et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128(7)
17. Kleiner DE et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32(1)
18. Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease and the ongoing role of liver biopsy evaluation. *Hepatol Commun* 2017;1(5)
19. Sanyal AJ et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2021;385(17)
20. Wong RJ et al. Significant burden of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis in the US: a cross-sectional analysis of 2011-2014 National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(10)
21. Labenz C et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(10)
22. Stinton LM et al. Recommendations for liver biopsy evaluation in non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014;60(1)
23. Schattenberg JM et al. On the value and limitations of liver histology in assessing non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2020;73(6)
24. Tannapfel A et al. The Indications for Liver Biopsy. *Dtsch Aerzteblatt Online*, Jul. 2012
25. Castera C et al. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(11)
26. Mofrad P et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37(6)

27. Eddowes PJ et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 2016;56(6)
28. de Lédinghen V et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012;32(6)
29. Abenavoli L et al. Transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2012;11(2)
30. Foucher J et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(4)
31. Stefan N. Neues zur nichtalkoholischen Steatohepatitis. *Der Internist (Berl)* 2019;60(2)
32. Costa-Silva L et al. MR elastography is effective for the non-invasive evaluation of fibrosis and necroinflammatory activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Radiol* 2018;98
33. Angulo P et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4)
34. M. Heyens LJM et al. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. *Front Med* 2021;8
35. 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)
36. Kruger FC et al. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J* 2011;101(7)
37. Sun W et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol Res* 2016;46(9)
38. Calès P et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50(1)
39. Broussier T et al. Simple blood fibrosis tests reduce unnecessary referrals for specialized evaluations of liver fibrosis in NAFLD and ALD patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44(3)
40. Adams LA et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(10)
41. Vali Y et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73(2)
42. Vilar-Gomez E et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2)
43. Armandi A et al. Beyond the Paradigm of Weight Loss in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Pathophysiology to Novel Dietary Approaches. *Nutrients* 2021;13(6)
44. LaBrecque DR et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(6)
45. Mummadi RR et al. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6,(12)
46. Brown E et al. Emerging and Established Therapeutic Approaches for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Ther* 2021

Autoren

Prof. Dr. med. Jörn M. Schattenberg
Leiter Schwerpunkt Metabolische Lebererkrankungen
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

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

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

NOVO NORDISK PHARMA GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: © Rasi – stock.adobe.com

CME-Test

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



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).

? Welche Aussage in Bezug auf die Epidemiologie der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) trifft zu?

- Die weltweite Prävalenz der NAFLD beträgt etwa 10 %.
- Unabhängig vom Stadium tritt ein Typ-2-Diabetes bei ca. 10 % der Betroffenen auf.
- Etwa 50 % der Individuen mit NAFLD entwickeln im Verlauf eine Leberzirrhose.
- Nicht nur Erwachsene, sondern auch Kinder und Jugendliche sind zunehmend häufig von der NAFLD betroffen.
- Das hepatozelluläre Karzinom ist die alleinige führende Todesursache bei Patienten mit NAFLD.

? Ab welchem histologischen Prozentsatz von Hepatozyten mit abnormer Fettakkumulation spricht man von einer Steatose (gemäß Leitlinie der European Association for the Study of the Liver [2016])?

- >2 %
- >5 %
- > 0 %
- >20 %
- >25 %

? Welche der folgenden Komponenten gilt nicht als Risikofaktor für die NAFLD?

- Bewegungsmangel
- Hyperkalorische Ernährung
- Viszerale Adipositas
- Geringer Fruktosekonsum
- Insulinresistenz

? Die NAFLD geht mit zahlreichen Komorbiditäten einher. Mit welcher Erkrankung besteht nach aktueller Literatur der geringste Zusammenhang?

- Typ-2-Diabetes
- Arterielle Hypertonie
- Obstruktives Schlafapnoesyndrom
- Kolorektales Karzinom
- Demenz

? Welche Aussage zur Leberbiopsie bei NAFLD ist falsch?

- Die Leberbiopsie ist die einzige Methode, die verlässlich eine einfache Steatose von einer Steatohepatitis unterscheiden kann.
- Eine Leberbiopsie ist bei allen Patienten mit V. a. auf eine NAFLD indiziert, um eine Steatohepatitis oder Leberzirrhose auszuschließen.
- Das Fibrotestadium kann mittels Leberbiopsie zuverlässig eingeschätzt werden.
- Ballonbildung (engl. ballooning) gehört zu den histologischen Merkmalen der NASH.
- Das Fibrotestadium hat den größten Vorhersagewert in Bezug auf die Langzeitprognose des Patienten.

? Welche Aussage zu nicht invasiven Fibrosemarkern bei NAFLD trifft zu?

- Die alleinige Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) ist eine einfache, kostengünstige und effektive Methode zum Fibrose-Screening.
- Die transiente Elastografie erlaubt eine Beurteilung der Fibrose, allerdings nicht der Steatose.
- Ein Ergebnis $\geq 8,0$ kPa bei der Elastografie spricht für das Vorliegen einer Leberfibrose (F4).
- Die MR-Elastografie ist Methode der Wahl zur Beurteilung des Fibrotestadiums in der klinischen Routine.
- Die Mehrzahl der nicht invasiven Fibrose-Scores weist einen signifikant höheren negativ prädiktiven Wert im Vergleich zum positiv prädiktiven Wert auf.

? Welcher der folgenden Parameter ist nicht Bestandteil des FIB-4 Score?

- Alter
- BMI
- GPT
- GOT
- Thrombozytenzahl

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche der folgenden Substanzen ist zur pharmakologischen Therapie der NAFLD in Deutschland zugelassen?

- Ursodesoxycholsäure
- Silymarin
- Vitamin E
- Metformin
- Keiner der genannten Wirkstoffe

? Welche Aussage zur Lebensstilmodifikation bei NAFLD ist korrekt?

- Die Lebensstilmodifikation ist wirksam zur Prävention der NAFLD, hat allerdings keine Wirkung bei bereits manifester Erkrankung.
- Eine ausreichende Gewichtsreduktion gelingt maximal 10 % der Patienten.
- Allein die kalorische Bilanz, aber nicht die Nährstoffzusammensetzung, spielt für die Wirksamkeit einer Ernährungsumstellung eine Rolle.
- Bei einem Gewichtsverlust von $\geq 5\%$ zeigt sich bei 90 % aller Patienten mit NASH eine histologische Resolution der Leberentzündung.
- Bei einem Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ zeigt sich bei $>90\%$ aller Patienten mit NASH eine Regression der Fibrose.

? Welches System gehört am wenigsten zu den prinzipiellen physiologischen Angriffspunkten der Arzneimittelentwicklung bei NAFLD?

- Insulinsensitivität
- Inflammation
- Gallensäurenmetabolismus
- Hepatischer Blutfluss
- Fibrose