



Update: Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

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

Zusammenfassung

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) weist eine weltweite Prävalenz von etwa 25 % auf und ist eine der führenden Ursachen für Leberzirrhose und für das hepatozelluläre Karzinom. 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 Abklärung einer Steatohepatitis als auch für die Einstufung des Fibrosestadiums. Scores, die mithilfe nicht invasiver Parameter berechnet werden (z. B. der FIB-4-Index), erlauben jedoch eine annähernde Einschätzung des histologischen Fibrosestadiums und unterstützen die Indikationsstellung für die Leberbiopsie. Das Screening mittels Scores kann bereits in der primärärztlichen Versorgung erfolgen.

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. Eine Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität, die zu einer Gewichtsreduktion ≥ 10 % führen, bleiben die einzigen Therapiemaßnahmen mit nachgewiesener Wirksamkeit. Dies gelingt allerdings lediglich ≤ 10 % der Betroffenen. Derzeit existiert keine zugelassene spezifische medikamentöse Therapie für die Indikation NAFLD. Jedoch können antidiabetische Wirkstoffe bei NAFLD-Patienten mit Typ-2-Diabetes eingesetzt werden. Gegenwärtig werden mehrere potenzielle spezifische Pharmakotherapien für die Indikation NAFLD in klinischen Studien getestet.

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 Sonderdruck 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 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

Fortbildungspartner

NOVO NORDISK PHARMA GmbH



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. 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 (engl. *patatin-like phospholipase domain*

containing protein 3), sind beschrieben worden [10]. Hyperinsulinämie, 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 Gallensäurenmetabolismus finden 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. 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]. 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. 1**) [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 allerdings 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].

Relevanz nicht invasiver Biomarker

Angesichts der Prävalenz der NAFLD ist es unrealistisch, Diagnose und Prognoseabschätzung generell mittels Leberbiopsie vorzunehmen. Daher werden Routine-tests (d. h. „Leberwerte“ wie Gamma-GT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT; auch Alanin-Aminotransferase, ALT], Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT; auch Aspartat-Aminotransferase, AST]; Sonografie des Oberbauches), einfache Scores aus Routineparametern und in einem zweiten Schritt erweiterte nicht invasive Verfahren (z. B. Elastografie) herangezogen.

Die Leberbiopsie weist v. a. folgende Nachteile auf [23]:

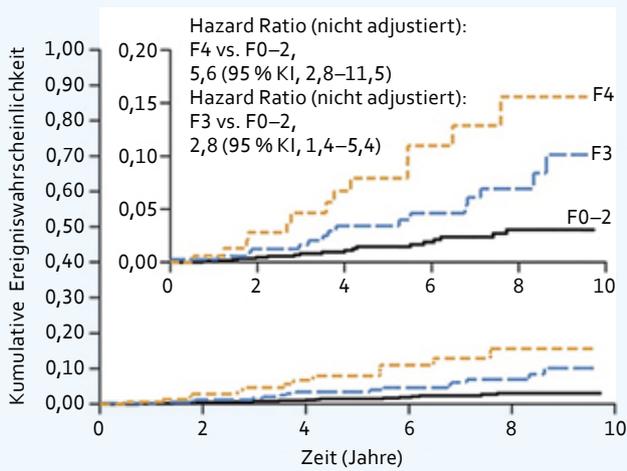
- Die Leberbiopsie ist invasiv, teuer und risikobehaftet.
- NAFLD kann sich heterogen in der Leber manifestieren, und das Ergebnis einer einzigen Biopsie kann einer signifikanten Variabilität unterliegen.
- Bei der histologischen Beurteilung kann es zu einer beträchtlichen Inter-rater-Variabilität kommen.
- 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 Fibroestadien 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 Fibroestadien bei NAFLD unterscheiden sich 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

A Alle Todesursachen



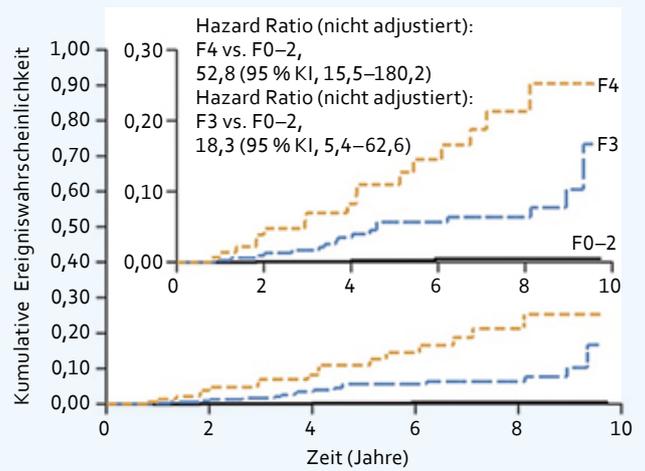
n Patienten mit Risiko

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



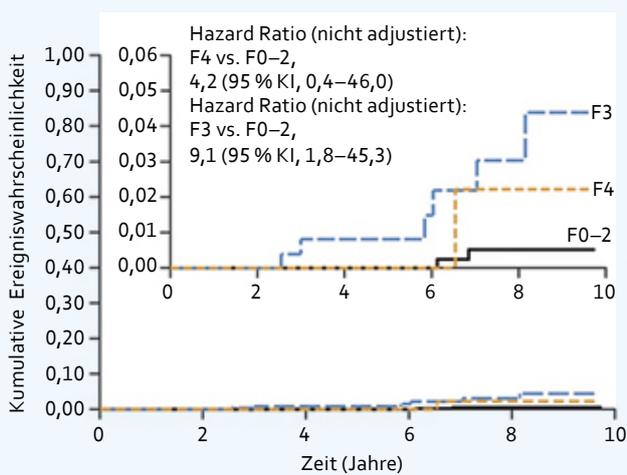
n Patienten mit Risiko

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



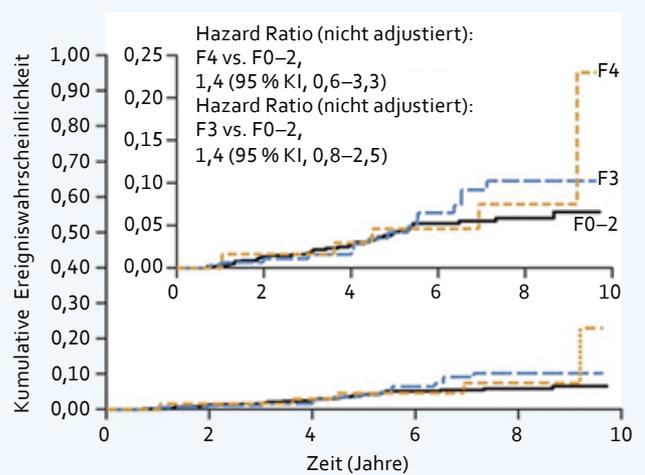
n Patienten mit Risiko

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



n 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 1

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 Tumoren (D); nach [19]

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 (NFS) gehört zu den bestvalidierten und meistverwendeten Instrumenten zur nicht invasiven Fibroseinschätzung (● **Abb. 2**). Er vereint die folgenden sechs unabhängigen Indikatoren für eine fortgeschrittene Fibrose in einer Formel [33]:

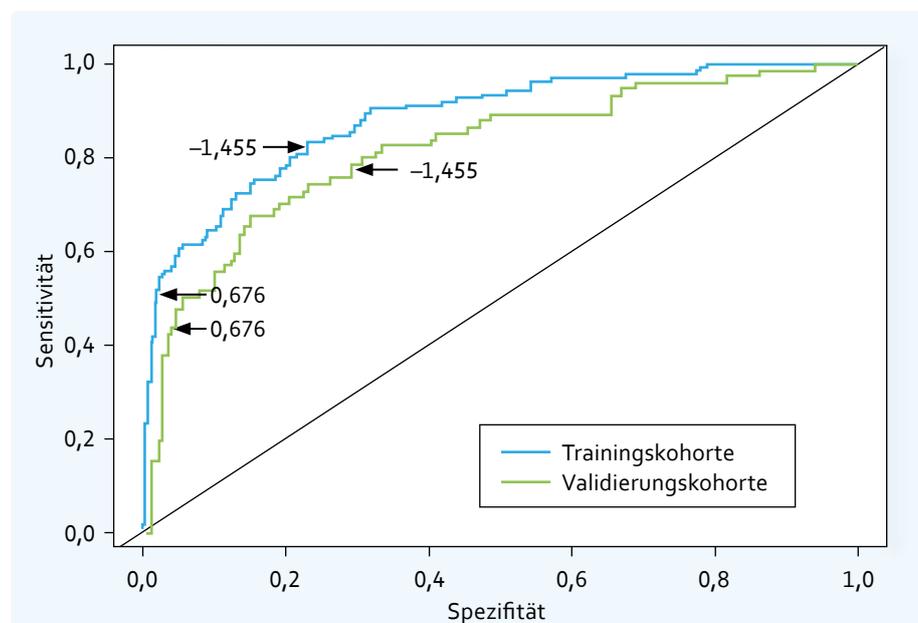
- Alter
- Hyperglykämie
- Body-Mass-Index (BMI)
- Thrombozytenzahl
- Albumin
- AST/ALT-Verhältnis

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

In der Originalpublikation wies der 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].

Abbildung 2

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]



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. 3**). 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]. 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].

Abbildung 3
Beispiel für die Kalkulation des FIB-4 mittels Smartphone-App

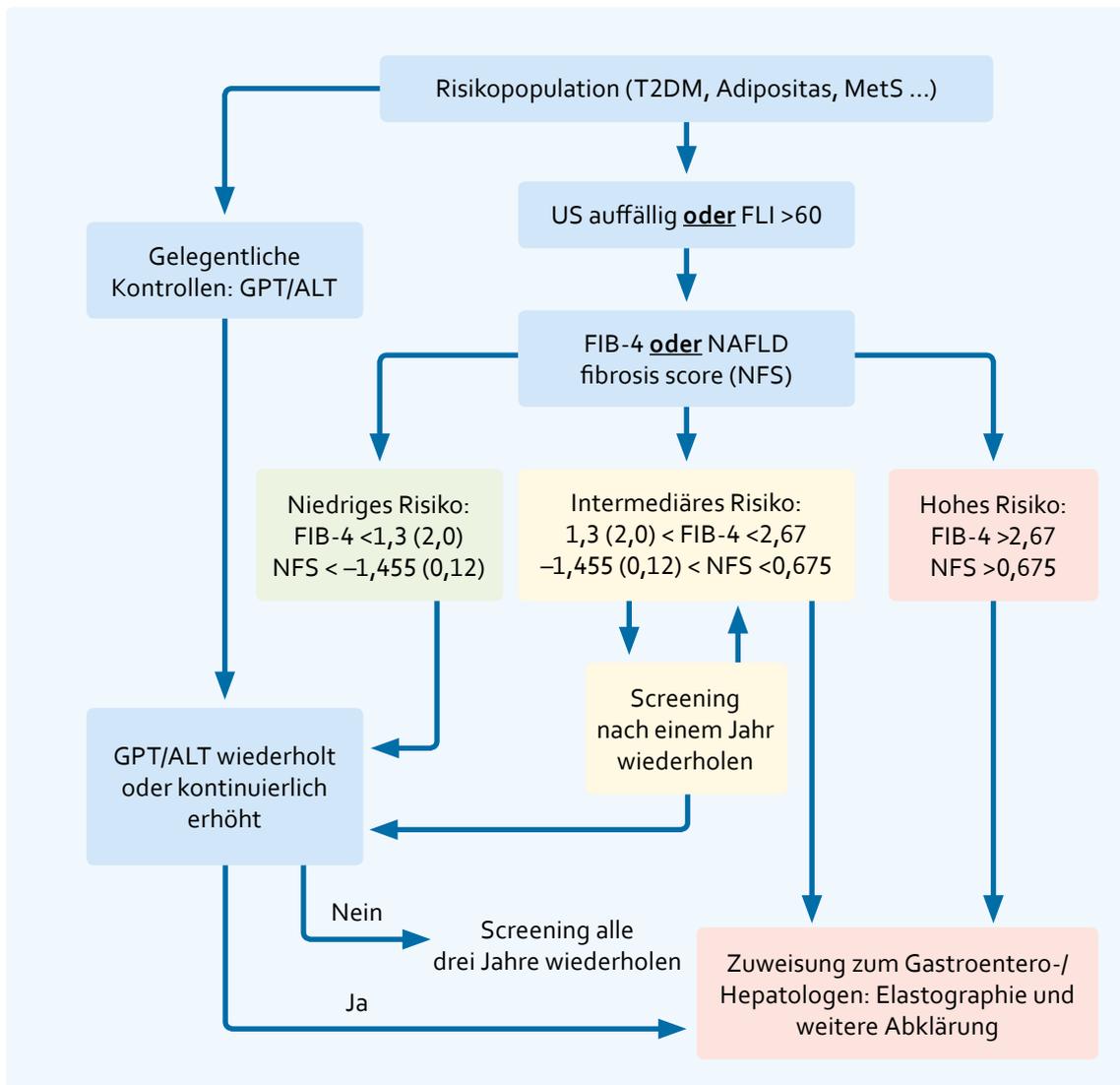
The screenshot shows a mobile application interface for calculating the FIB-4 score. On the left, there is a form with the following fields: Units (US), Age (51), BMI (31) with a 'Calculate BMI' button, a question 'Diabetes or impaired glucose tolerance?' with 'Yes' selected, and lab values: ALT (383), AST (206), Platelets (158), and Albumin (3.8). At the bottom of the form 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. Below this is an 'Interpretation' section featuring a gauge chart where the needle points to a value near 0. The text below the gauge states: '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.' At the bottom, there is a section for 'Discussion & Recommendations'.

Risikostratifiziertes Screening

Während ein Screening der Allgemeinbevölkerung auf NAFLD nicht empfohlen wird, sollte bei Risikopatienten, d. h. Patienten mit Typ-2-Diabetes, metabolischem Syndrom, BMI >30 kg/m² oder arteriellem Hypertonus, das Vorliegen einer NAFLD abgeklärt werden, insbesondere, wenn erhöhte Transaminasen bestehen [3]. Patienten mit anhaltend oder wiederkehrend erhöhten Leberwerten sollten ebenfalls bezüglich NAFLD abgeklärt werden. Dabei sollte das Screening v. a. durch Hausärzte oder primärärztlich tätige Internisten oder Pädiater erfolgen. Das Screening sollte Sonografie und nicht invasive Scores beinhalten, die sich aus Routineparametern zusammensetzen (z. B. routinemäßig verfügbare Laborwerte, anthropometrische Werte wie BMI, Taillenumfang etc.). Patienten, die wiederholt oder kontinuierlich eine relevante Erhöhung der GPT/ALT aufweisen, sollten unabhängig von den Screening-Ergebnissen einem Gastroenterologen/Hepatologen zur weiteren Abklärung vorgestellt werden [3]. Im allgemeinen Populationscreening weisen alle Scores deutliche Schwächen auf. Die Performance aller Tests ist jedoch sehr hoch in Risikokollektiven. Der in der aktualisierten S2k-Leitlinie „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) vorgestellte Screeningalgorithmus, der die beiden Hauptelemente Erfassung von Steatose und Fibrosierisiko enthält, kann in der klinischen Routine eingesetzt werden und ist auch für die Hausarztpraxis geeignet (● **Abb. 4**) [3].

Der transabdominelle Ultraschall (US) sollte im Screening als primäre Bildgebung bei Patienten mit v. a. NAFLD eingesetzt werden. Es handelt sich um eine breit verfügbare, kosteneffektive, von ionisierender Strahlung freie Methode, die eine Beurteilung der Steatose erlaubt [3]. Infolge der Leberverfettung stellt sich eine Zunahme der Echogenität des Leberparenchyms dar. Mit steigender Verfettung tritt das Phänomen der dorsalen Abschwächung des Parenchymsignals auf. Allerdings fällt die Sensitivität bei geringerer Verfettung und insbesondere bei mikrovesikulärer Verfettung deutlich geringer aus (Sensitivität 69 %) [42]. Ein sicherer Ausschluss einer geringen Steatosis hepatis ist somit sonografisch nicht möglich. Bezogen auf etwaige Fibrosierung der Leber erlaubt die US-Diagnostik weder eine sichere Feststellung noch eine verlässliche Stadieneinteilung. Die Computertomografie (CT) und die MRT sollten zwar nicht als Such- oder Screeningmethoden für die NAFLD eingesetzt werden, liegen jedoch MRT- oder CT-Befunde aufgrund einer anderen Indikation vor, können diese für die Diagnose einer NAFLD mit herangezogen werden [3]. Bei Erstdiagnose einer NAFLD sollte bei allen Patienten eine Risikostratifizierung hinsichtlich des Fibrosestadiums erfolgen. Hierfür sollten nicht invasive Scores (NFS, FIB-4) sowie die Elastografie eingesetzt werden (● **Abb. 5**) [3].

Der Fatty Liver-Index (FLI) kann für die nicht invasive Bestimmung des Fettgehaltes der Leber im Rahmen des Screenings verwendet werden. Andere nicht invasive Scores, z. B. FIB-4 oder NAFLD Fibrosis Score (NFS), können bereits im Rahmen des Screenings genutzt werden, um eine Risikokonstellation (fortgeschrittene Fibrose) zu erkennen. Die diagnostische Wertigkeit der NFS- und FIB-4-Indices ist vergleichbar. Damit ergibt sich ein leichter Vorteil für den FIB-4, da dieser sich aus weniger Parametern zusammensetzt und somit weniger kostenintensiv ist bei vergleichbarer diagnostischer Zuverlässigkeit [3]. Die Controlled-Attenuation-Parameter-(CAP-)Technologie kann zur orientierenden Abschätzung des Ausmaßes der Leberverfettung verwendet werden. Eine exakte Feststellung des Steatosegrades ist mittels CAP allerdings nicht möglich. US-basierte Elastografieverfahren können zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose und Leberzirrhose bei NAFLD genutzt werden. Zur Verfügung stehen die transiente Elastografie (TE), insbesondere die vibrationskontrollierte TE (VCTE) als Stand-alone-Gerät, sowie schwellenbasierte Methoden (SWE) wie die point-SWE (pSWE) und die 2D-SWE.



Für die Diagnostik der fortgeschrittenen Fibrose bei NAFLD wurden folgende VCTE Cut-off-Werte vorgeschlagen: 7,9 kPa mit einer Sensitivität von 91 %; 9,6 kPa mit einer Spezifität von 92 % [43, 44]. In einer großen prospektiven multizentrischen europäischen Studie mit N = 373 Patienten wurden VCTE Cut-off-Werte von 8,2 kPa für F \geq 2 (Sens. 71 %, Spez. 70 %), 9,7 kPa für F \geq 3 (Sens. 71 %, Spez. 75 %) und 13,6 kPa für F4 (Sens. 85 %, Spez. 79 %) bzw. 10,9 kPa für F4 Cut-off bei 90 % Sensitivität unabhängig von der verwendeten Sonde (M oder XL) bestätigt [45, 46]. Das Ausmaß der hepatischen Steatose beeinflusst die Lebersteifigkeitsmessung nur gering [47]. Eine sichere Abklärung einer NASH ist gegenwärtig weiterhin nur mittels Leberbiopsie möglich. Zum Ausschluss eines übermäßigen Alkoholkonsums (wenn z. B. juristisch erforderlich) können Alkoholbiomarker (z. B. Ethylglucuronid) herangezogen werden.

Abbildung 4
Screeningalgorithmus für NAFLD; adaptiert nach [3]

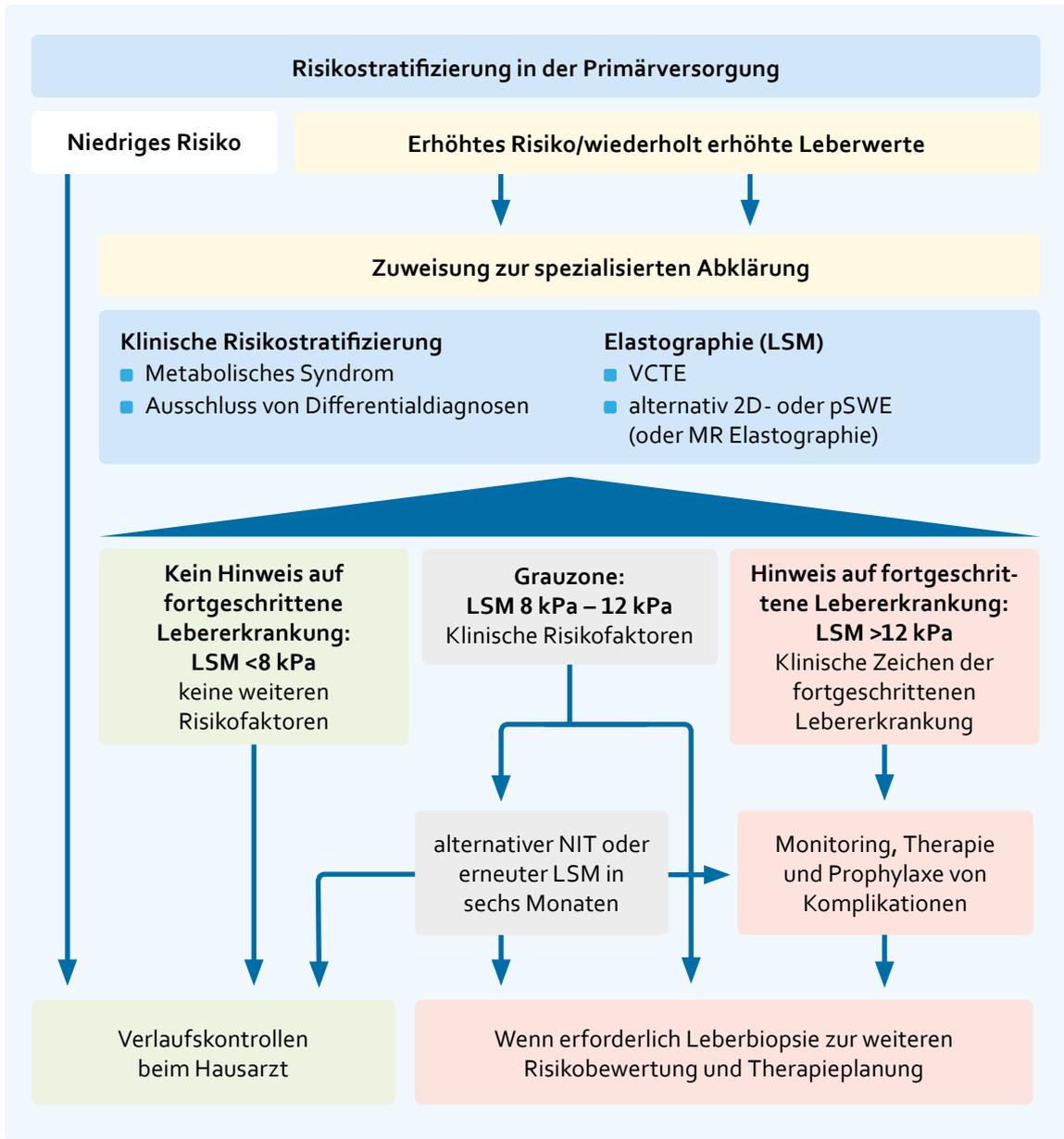


Abbildung 5
Diagnostischer Algorithmus bei NAFLD und Verdacht auf erhöhtes Progressionsrisiko; (nach [3])

Abkürzungen
LSM=Lebersteifigkeitsmessung
VCTE=Vibration Controlled Transiente Elastography
2D-SWE=2-D-Scherwellenelastografie
pSWE=Point-Shear-wave Elastography
NIT=nicht invasiver (Fibrose-)Test



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 HbA1c 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 HbA1c 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 Metformin-Behandlung kam es im weiteren Verlauf zu einer Senkung des HbA1c 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 wahr-



scheinlich), und die transiente Elastografie sprach mit einer Lebersteifigkeit von 11,6 kPa für eine Fibrose F3. Der HbA1c 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 Patientin 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 [48], wobei allerdings eine ausreichende Gewichtsreduktion lediglich maximal 10 % der im Rahmen von Programmen intensiv betreuten Patienten gelingt [49]. 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 gesüßten 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 gilt ebenfalls als effektiv [50]. Wobei hier wiederum die Therapieadhärenz eine Herausforderung darstellt. Neue Konzepte wie webbasiertes Training oder Text-Messaging könnten die Adhärenz verbessern [3].

Übergewichtigen oder adipösen NAFLD-Patienten sollte eine Gewichtsreduktion durch hypokalorische Ernährung in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG), S3-Leitlinie Adipositas (AWMF 050–001), empfohlen werden [51]. Bei normalgewichtigen NAFLD-Patienten (engl. Lean NAFLD) sollte körperliche Aktivität gemäß WHO-Empfehlungen mit dem Ziel des Muskelaufbaus angestrebt werden. Vor allem Patienten mit NAFLD und einem BMI >20 und $<25 \text{ kg/m}^2$ kann eine mediterrane Ernährung angeraten werden. NAFLD-Patienten mit moderatem Alkoholkonsum sollten diesen reduzieren. Patienten mit NAFLD-assoziiierter Zirrhose sollten eine gänzliche Alkohol- und Nikotinabstinenz einhalten. Systematische Reviews und Metaanalysen legen nahe, dass der Konsum von Kaffee zu einer dosisabhängigen Verringerung des Risikos für ein hepatozelluläres Karzinom führt. Höhere Kaffeedosen gehen mit einer stärkeren Risikoreduktion einher. Die protektiven Ingredienzien von Kaffee und die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind bislang unbekannt [3].

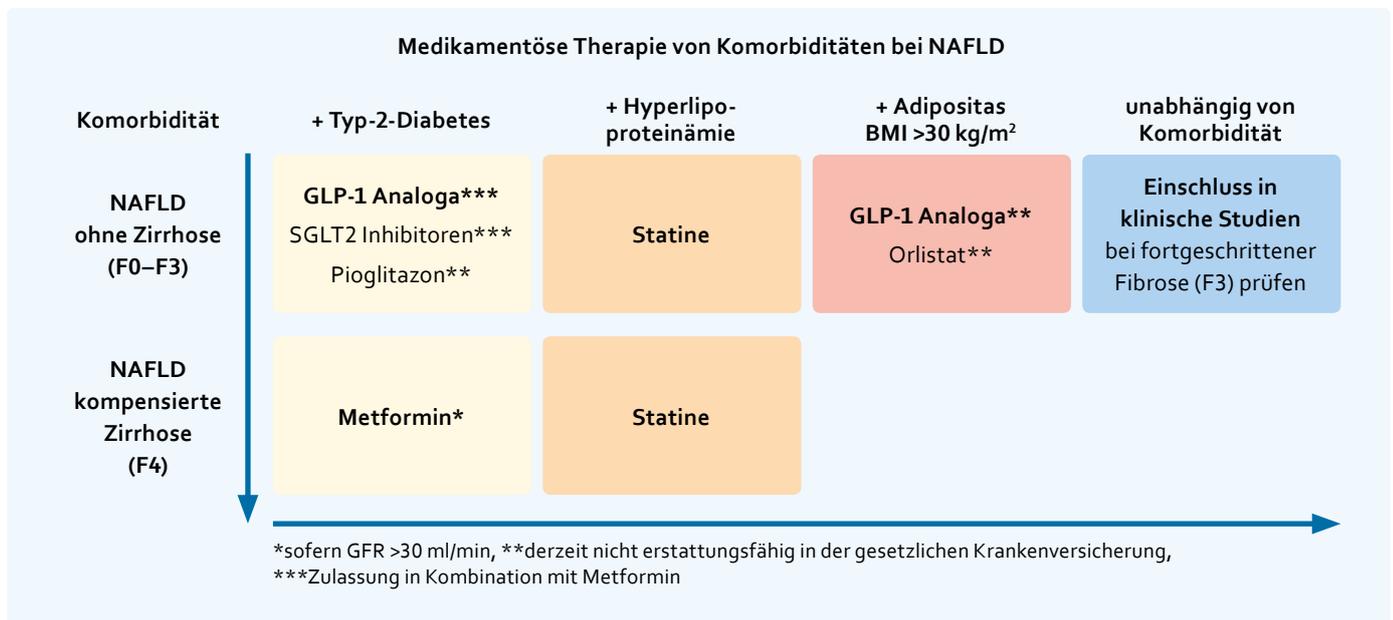
In Anbetracht der Herausforderungen in der konsequenten Durchführung einer Lebensstilmodifikation wird deutlich, dass neue medikamentöse antientzündliche und antifibrotische Therapien dringend benötigt werden. Jedoch gibt es zum Zeitpunkt der Erstellung der aktuell gültigen S2k-Leitlinie keine für die Indikation NAFLD allein zugelassene Medikation. Der generelle Einsatz von Medikamenten wie Ursodeoxycholsäure, Pioglitazon, Metformin, Silymarin oder Pentoxifyllin sowie Nahrungsergänzungsmitteln wie Vitamin E oder Omega-3-Fettsäuren soll aufgrund der aktuellen Datenlage zur isolierten Behandlung der NAFLD

nicht erfolgen [3]. Aufgrund der günstigen Effekte auf die NASH sollten bei nicht zirrhotischen NAFLD-Patienten mit Typ-2-Diabetes (Metformin plus) Glucagon-like-Peptide-1-(GLP-1-)Analoge zur Kontrolle des unzureichend kontrollierten T2D, bzw. SGLT2-Inhibitoren oder eine Therapie mit dem Thiazolidindion Pioglitazone angeboten werden. Patienten mit NASH-assoziiierter Leberzirrhose und Typ-2-Diabetes dürfen bei kompensierter Leberzirrhose im Stadium Child A und normaler Nierenfunktion Metformin erhalten. Bei Vorliegen einer begleitenden Fettstoffwechselstörung soll diese ausreichend behandelt werden. Statine dürfen in Anbetracht der insgesamt günstigen Effekte auch bei NAFLD-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose eingesetzt werden (● **Abb. 6**) [3].

Die NAFLD ist Gegenstand intensiver pharmakologischer Forschung. Das verbesserte Verständnis der Pathophysiologie hat zahlreiche potenzielle molekulare Therapieangriffspunkte und neue Wirkstoffkandidaten hervorgebracht. Diese fallen nach Wirkmechanismus eingeteilt verallgemeinert in vier Hauptkategorien [52]:

- Metabolisch und antidiabetisch: zielen v. a. auf Insulinresistenz und die Fettstoffwechselstörung
- Antiinflammatorisch: blockieren Immunzellaktivierung und Entzündungskaskaden
- Gerichtet auf die Darm-Leber-Achse: modulieren die enterohepatische Zirkulation von Gallensäuren und Gallensäurensignale
- Antifibrotisch: verringern die Kollagen deposition und erhöhen die Fibrinolyse

Abbildung 6
Medikamentöse Empfehlungen bei NAFLD in Abhängigkeit von Komorbiditäten und Fibrosestadien (Konsens). Die Dosierungen von Liraglutid und Semaglutid unterscheiden sich zur Behandlung bei Typ-2-Diabetes und bei Adipositas; nach [3]



Derzeit laufen zahlreiche klinische Phase-II- und Phase-III-Studien, deren Schwerpunkt auf der Unterbrechung mehrerer fehlregulierter molekularer Signalwege und neuartiger therapeutischer Ziele liegt (● **Abb. 7**) [53]. <https://clinicaltrials.gov/> listet aktuell 358 Phase-II- oder Phase-III-Interventionsstudien; Stand 23.04.2023. Neuen und kosteneffektiven Interventionen muss in puncto Public Health Priorität eingeräumt werden, um die mit der NAFLD verbundene enorme Morbidität und Mortalität sowie die hohen Gesundheitskosten zu senken.

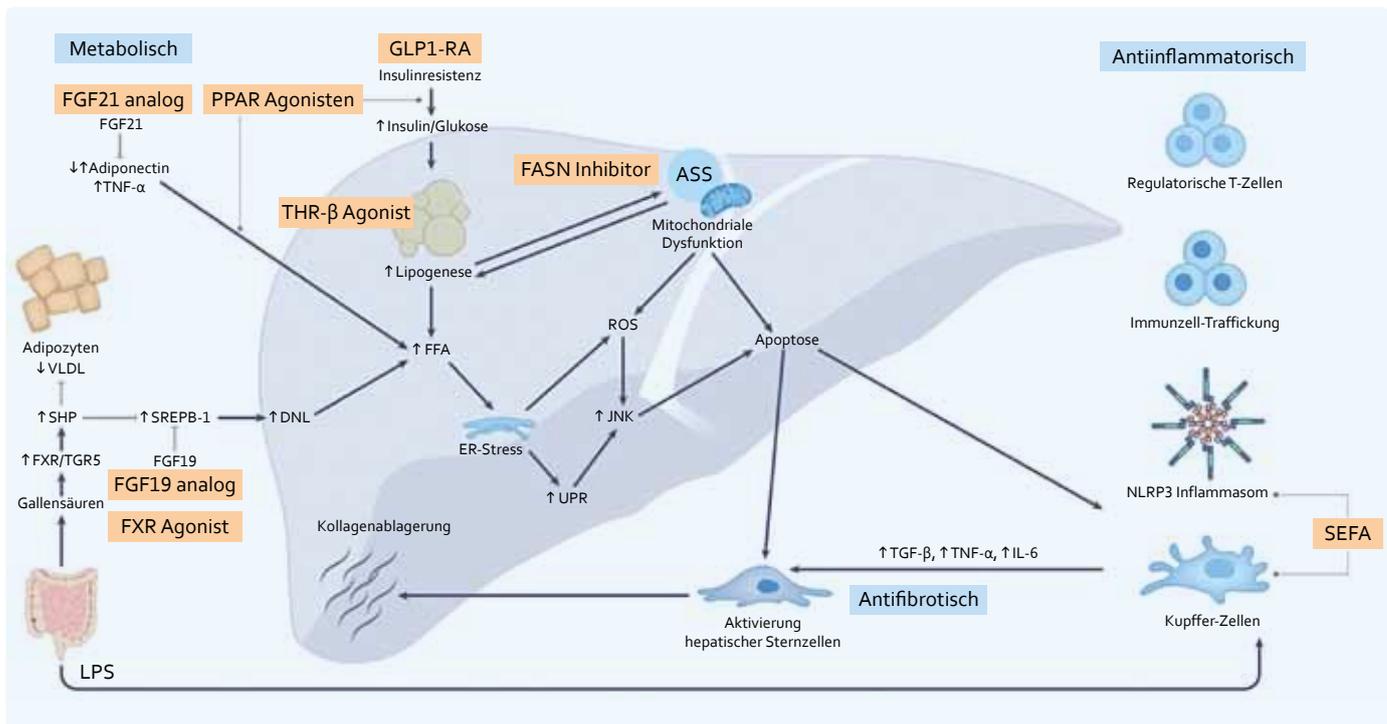


Abbildung 7

Experimentelle pharmakologische Therapien der nicht-alkoholischen Fettleber geordnet nach ihren Wirkmechanismen; die wichtigsten Wirkmechanismen sind metabolisch, antiinflammatorisch und antifibrotisch; adaptiert nach [53]

Abkürzungen

- DNL = de novo lipogenesis
- ER = Endoplasmatisches Reticulum
- FASN = Fatty Acid Synthetase
- FFA = freie Fettsäuren
- FGF = Fibroblast Growth Factor
- GLP1-RA = GLP1-Receptor-Agonist
- IL-6 = Interleukin 6
- JNK = c-Jun N-terminale Kinase
- LPS = Lipopolysaccharide
- NLRP3 = NLR Family Pyrin Domain-Containing 3
- PPAR = Peroxisome Proliferator-Activator Receptor
- ROS = Reactive Oxygen Species
- SEFA = Structurally Engineered Fatty Acids
- SHP = Small Heterodimer Partner
- SREPB-1 = Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1
- TGF-β = Transforming Growth Factor β
- TGR5 = Takeda G Protein-Coupled Receptor 5
- THR-β = Thyroid Hormone Receptor β
- TNF α = Tumornekrosefaktor α
- UPR = Unfolded Protein Response

FAZIT

- NAFLD ist eine Lebererkrankung, die mit metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen verbunden ist.
- Die NAFLD ist zu einer Volkskrankung geworden mit einer Prävalenz in Deutschland von 25 %.
- 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 der Referenzstandard für die Diagnose einer Steatohepatitis und für die Stadieneinteilung der Fibrose.
- 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.

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: 896–904
2. Younossi ZM et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84
3. Roeb E et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2022;60:1346–1421
4. Lazarus JV et al. NAFLD – sounding the alarm on a silent epidemic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2020;17:377–379
5. Schwimmer JB et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388–1393
6. Alexander M et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2018;16:130
7. Hofmann WP et al. The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care. *JHEP Rep* 2002;2:100168
8. Powell EE et al. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet (London, England)* 2021;397: 2212–2224
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;59:1121–1140
10. Carr RM et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin* 2016;45:639–652
11. Ouyang X et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48:993–999
12. Li R et al. Gut microbiome and bile acids in obesity-related diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35:101493
13. Glass LM et al. Comorbidities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Chicken, the Egg, or Both? *Fed Pract* 2019;36:64–71
14. Wong VW et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011;60:829–836
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;3:100218
16. Ratziu V et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898–1906
17. Kleiner DE et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32:3–13
18. Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease and the ongoing role of liver biopsy evaluation. *Hepatol Commun* 2017;1:370–378
19. Sanyal AJ et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2021;385:1559–1569
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;46:974–980
21. Labenz C et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1109–1116
22. Stinton LM et al. Recommendations for liver biopsy evaluation in non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014;60:5–13
23. Schattenberg JM et al. On the value and limitations of liver histology in assessing non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2020;73:1592–1593
24. Tannapfel A et al. The Indications for Liver Biopsy. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:477–483
25. Castera C et al. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:666–675

26. Mofrad P et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286–1292
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;56:1717–1730
28. de Lédinghen V et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012;32:911–918
29. Abenavoli L et al. Transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2012;11:172–178
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;18:411–412
31. Stefan N. New aspects of nonalcoholic steatohepatitis. *Internist (Berl)* 2019;60:128–132
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;98:82–89
33. Angulo P et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–854
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 (Lausanne)* 2021;8:615978
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;149:389-97.e10
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;101:477–480
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;46:862–870
38. Calès P et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50:165–173
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;44:349–355
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;26:1536–1543
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;73:252–262
42. Kromrey ML et al. Accuracy of ultrasonography in the assessment of liver fat compared with MRI. *Clin Radiol* 2019;74:539–546
43. Wong VW et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454–462
44. Tapper EB et al. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:677–684
45. 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* 2019;156:1717–1730
46. Berger A et al. Liver Stiffness Measurement With FibroScan: Use the Right Probe in the Right Conditions! *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00023
47. Karlas T et al. Impact of controlled attenuation parameter on detecting fibrosis using liver stiffness measurement. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:989–1000
48. Vilar-Gomez E et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–378

49. Armandi A et al. Beyond the Paradigm of Weight Loss in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Pathophysiology to Novel Dietary Approaches. *Nutrients* 2021;13:1977
50. LaBrecque DR et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:467–473
51. S3-Leitlinie Adipositas – Prävention und Therapie: Version 4.2; Stand 30.04.2014
52. Brown E et al. Emerging and Established Therapeutic Approaches for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Ther* 2021;43:1476–1504
53. Harrison SA et al. Challenges and opportunities in NASH drug development. *Nat Med* 2023;29:562-573

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 – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen

Fortbildungspartner

NOVO NORDISK PHARMA GmbH

Transparenzinformation

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

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: © 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



NOTIZEN

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 [9])?

- >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
- Omega-3-Fettsäuren
- 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
- Entzündung
- Gallensäurenmetabolismus
- Hepatischer Blutfluss
- Fibrose