

Die wichtigsten Neuerungen in der aktualisierten S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Autoren

Frank Tacke¹, Elke Roeb², Ali Canbay³

Institute

- 1 Medizinische Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum (CVK) und Campus Charité Mitte (CCM)
- 2 Gastroenterologie, Medizinische Klinik II, Justus-Liebig-Universität & Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen, Deutschland
- 3 Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Bochum, Deutschland

Bibliografie

Z Gastroenterol 2022; 60: 1–3

DOI 10.1055/a-1899-9046

ISSN 0044-2771

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Frank Tacke
Medizinische Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum (CVK) und Campus Charité Mitte
(CCM), 13353 Berlin, Deutschland
frank.tacke@charite.de

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist die weltweit häufigste Lebererkrankung und betrifft ca. 25% der erwachsenen Bevölkerung. Bei Patient:innen mit Typ-2-Diabetes liegt die Prävalenz sogar bei über 50% (55,5% global, 68% in Europa). In Deutschland lag die NAFLD-Prävalenz 2016 bei 23% und wird gemäß einer mathematischen Projektion im Jahr 2030 bei ca. 26% liegen. Die Prävalenz der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH), d. h. der progredienten Verlaufsform einer NAFLD, wird auf 4% der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland geschätzt und wird bis 2030 auf 6% ansteigen. Damit ist die NAFLD schon heute weltweit gesehen die häufigste chronische Lebererkrankung und eine der führenden Ursachen für Leber-assoziierte Komplikationen (Zirrhose, Dekompensation, hepatozelluläres Karzinom, Lebertransplantation) und Todesfälle [1].

Die überragende epidemiologische Bedeutung und die zunehmende wissenschaftliche Basis zum Management der NAFLD waren entscheidende Beweggründe für die Erarbeitung einer aktualisierten deutschen S2k-Leitlinie zur NAFLD unter Federführung der DGVS und unter Mitbeteiligung von 16 weiteren Fachgesellschaften (u. a. Kardiologie, Diabetologie, Pädiatrie) sowie Patientinnenvertretern [2]. Die aktualisierte Leitlinie ist online abrufbar (<https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/nicht-alkoholische-fettlebererkrankungen/>) und ersetzt damit die S2k-Leitlinie der DGVS von 2015 [3]. Sowohl unser Verständnis von Risikopatient:innen, Krankheitsmechanismen – international wird eine Neudefinition der Erkrankung unter Berücksichtigung der metabolischen Dysfunktion und der ernährungsbedingten Assoziation z. B. in „metabolic dysfunction associated fatty liver

disease“ (MAFLD) oder „nutrition-associated fatty liver disease“ diskutiert – und nicht-invasiven Diagnoseverfahren (d. h. ohne Leberbiopsie) als auch Erkenntnisse zur Wirksamkeit therapeutischer Interventionen haben einen enormen Fortschritt erlebt, welcher sich in der aktualisierten, neu strukturierten Leitlinie widerspiegelt.

Screening und Risikoabschätzung

Angesichts der Prävalenz der NAFLD ist es unrealistisch, Diagnose und Prognoseabschätzung generell mittels Leberbiopsie vorzunehmen. Daher werden Routinetests (d. h. „Leberwerte“ wie gamma-GT, GPT/ALT, GOT/AST; Sonographie des Oberbauchs), einfache Scores aus Routineparametern und in einem zweiten Schritt erweiterte nicht-invasive Verfahren (z. B. Elastographie) herangezogen [4].

Besonders einfach ist der FIB-4 Index als Laborwert-basierter Score für die Schwere einer NAFLD zu berechnen:

$$\text{FIB-4} = [\text{Alter (Jahre)} \times \text{AST (U/L)}] / [\text{Thrombozyten (10}^9/\text{L)} \times (\text{ALT (U/L)}^{1/2})]$$

Beurteilung: Niedrig-Risiko (FIB-4: < 1,30), intermediäres Risiko (FIB-4: 1,30–2,67), hohes Risiko (FIB-4: > 2,67) einer fortgeschrittenen Leberfibrose

Der FIB-4-Index erscheint aufgrund seiner Einfachheit (er lässt sich automatisch aus Routine-Labordaten berechnen) geeignet, in allen ärztlichen Praxen (z. B. Hausarzt, Diabetologe, Kardiologe) Risiko-Patient:innen mit NAFLD zu identifizieren [5]. Eine fortge-

schriftliche Fibrose, wie sie durch einen hohen FIB-4 Index vermutet werden kann, ist mit erhöhter Leber-assoziiertes und Gesamt-Sterblichkeit verbunden [6].

Während ein Screening der Allgemeinbevölkerung auf NAFLD nicht empfohlen werden kann, sollten Risikopatient:innen, d. h. Patient:innen mit Typ-2-Diabetes, metabolischem Syndrom, BMI > 30 kg/m² oder arteriellem Hypertonus, auf das Vorliegen einer NAFLD untersucht werden, insbesondere, wenn erhöhte Transaminasen vorliegen [2].

Diagnose und Überwachung

Wenn über solche einfachen Screening-Maßnahmen (wiederholt erhöhte Leberwerte, auffällig verdichtete Leber im Ultraschall, erhöhter FIB-4 Index) Risikopersonen für eine NAFLD identifiziert werden, so soll Diagnostik auf das Vorliegen einer NAFLD eingeleitet bzw. eine Zuweisung zu einem/einer Leberspezialisten/in (z. B. Gastroenterologe, Infektiologe, hepatologische Schwerpunktpraxis oder Universitätsambulanz) vorgenommen werden. Dort sollen andere hepatologische Erkrankungen ausgeschlossen und typische kardiovaskuläre und metabolische Begleiterkrankungen abgeklärt werden [5]. Bei Erstdiagnose einer NAFLD sollte bei allen Patient:innen eine Risikostratifizierung hinsichtlich des zugrundeliegenden Fibrosestadiums durchgeführt werden [7]. Hierfür sollten nichtinvasive Tests/Scores (z. B. FIB-4, NAFLD Fibrosis Score) oder die Elastographie, ggfs. auch in Kombination, eingesetzt werden. Für die transiente Elastographie gelten Grenzwerte von < 8 kPa (keine fortgeschrittene Fibrose), 8–12 kPa („Graubereich“) und > 12 kPa (fortgeschrittene Fibrose) [4, 7].

In der aktualisierten Leitlinie findet sich ein klarer Algorithmus für die Diagnostik und die – abhängig von Fibrosestadium und Begleiterkrankungen – notwendigen Folgeuntersuchungen. Patient:innen, bei denen mittels nicht-invasiver Verfahren oder histologisch Hinweise auf eine Zirrhose bestehen, sollen regelmäßig bezüglich der Entwicklung von Leber-assoziierten Komplikationen überwacht werden [2].

Die Leberbiopsie wird nicht generell zur Diagnose und Risikoabschätzung bei NAFLD-Patient:innen benötigt, sondern vor allem in Fällen, in denen ein akkurates Grading (NASH, Krankheitsaktivität) und Staging (Fibrosegrad) benötigt wird oder in denen andere Diagnosen (z. B. Autoimmunhepatitis) ausgeschlossen werden sollen [7].

Lebensstilmodifikation als Basis der NAFLD-Therapie

In der neuen deutschen DGVS-Leitlinie zur NAFLD nehmen die Lebensstil-Empfehlungen („nicht-medikamentöse Therapie“) einen breiten Raum ein und stellen die Basis jeder NAFLD-Behandlung dar.

Zu den Lebensstil-Empfehlungen bei NAFLD/NASH gehören [2, 8]:

1. Gewichtsnormalisierung: übergewichtige bzw. adipöse NAFLD-Patientinnen sollen das Gewicht um mindestens 5 % reduzieren (zur Fibroseverbesserung sogar um 10 %), am besten durch hypokalorische Ernährung

2. Ernährungsempfehlungen: mediterrane Kost bevorzugen, Verzicht auf zuckerhaltige Getränke (insbes. Fruktose-haltige), Süßigkeiten und Snacks, kohlenhydratarme und proteinreiche Diäten bevorzugen, Alkoholkonsum reduzieren oder einstellen, Kaffeeconsum empfehlenswert
3. Körperliche Aktivität: mindestens 3 Stunden aerobes Training pro Woche

Medikamentöse Therapien bei NAFLD

Die neue deutsche DGVS-Leitlinie NAFLD hat sich zum Ziel gesetzt, den „therapeutischen Nihilismus“ zu überwinden [2]. Daher sind Lebensstilempfehlungen (s. o.) so wichtig. Derzeit gibt es keine für die Indikation NAFLD zugelassene Medikation. Vom generellen Einsatz von Medikamenten wie Ursodeoxycholsäure, Pioglitazon, Metformin, Silymarin oder Pentoxifyllin sowie Nahrungsergänzungsmitteln wie Vitamin E oder Omega-3-Fettsäuren muss derzeit abgeraten werden [2]. Allerdings gibt es für zahlreiche typische Begleiterkrankungen der NAFLD – wie z. B. Typ-2-Diabetes, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen – zugelassene Medikamente, von denen ein Teil günstige Effekte auf die NAFLD aufweist. Daher können klare medikamentöse Empfehlungen bei NAFLD in Abhängigkeit von Komorbiditäten und Fibrosestadien gegeben werden. Ein Beispiel wären Glucagon-like Peptid 1 (GLP1) Rezeptoragonisten, die für die Therapie des Typ-2-Diabetes (in Kombination mit Metformin) oder zur Therapie der Adipositas (als Monotherapie, derzeit nicht erstattungsfähig) zugelassen sind und günstige Effekte auf die NAFLD aufweisen [9].

Bei Adipositas stehen zudem bariatrische Verfahren (z. B. metabolische Chirurgie) zur Verfügung. Aufgrund günstiger Effekte auf Gewichtsverlust und Metabolismus sind positive Langzeiteffekte bariatrischer Eingriffe sowohl auf Leber-assoziierte als auch extrahepatische Morbidität und Mortalität bei der NAFLD berichtet worden [10]. Bei adipösen NAFLD-Patient:innen mit dekompensierter Zirrhose und/oder portaler Hypertension soll jedoch keine metabolisch chirurgische Operation erfolgen. Bei Leberzirrhose und/oder hepatozellulärem Karzinom ist eine Evaluation zur Lebertransplantation zu prüfen, die in besonderer Weise auch die kardiovaskulären und metabolischen Begleiterkrankungen der NAFLD berücksichtigt.

Auch im Jahr 2022 gibt es noch keine spezifisch für die Indikation NAFLD zugelassene Medikation. Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt daher ausdrücklich, dass bis zur Zulassung spezifischer NASH-Medikamente der Einschluss in klinische Studien für Patientinnen erwogen werden sollte, die eine fortgeschrittene Fibrose (Stadium F3) und/oder andere besondere Risikokonstellationen haben (z. B. hohe NASH-Aktivität mit F2-Fibrose, kardio-metabolische Komorbiditäten). Zurzeit befinden sich einige Präparate in Phase-III-Zulassungsstudien: Obeticholsäure (mit positiver Zwischenanalyse nach 72 Wochen Therapie), Resmetirom (ein selektiver Thyroid hormone receptor- β Agonist), Aramchol (ein Fettsäure-Gallensäure-Konjugat, welches als partieller Inhibitor der hepatischen Stearoyl-CoA desaturase [SCD1] wirkt), Lanifbranor (pan-PPAR Agonist), Semaglutid (GLP1-Rezeptoragonist) und Belapectin (Galectin-3-Inhibitor für die Indikation

Zirrhose). Mehrere weitere Phase-II- oder -III-Studien befinden sich in der Vorbereitung bzw. in der Initiierung [11].

Zusammenfassend ist mit der aktuellen Leitlinie ein praxisnahes Dokument zum Screening, zur Diagnostik, Therapie und Langzeitüberwachung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen veröffentlicht worden. Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie wird zunächst auf 5 Jahre geschätzt. Sollten allerdings spezifische Medikamente in der Indikation NAFLD/NASH zugelassen oder andere bahnbrechende Neuerungen berichtet werden, so ist die Erstellung von Addenda geplant. Damit sollten alle an der Versorgung von NAFLD-Patient:innen beteiligten Berufsgruppen und Fachdisziplinen mit der DGVS-Leitlinie ein aktuelles, Evidenzbasiertes und praxisnahes Dokument zur verbesserten Versorgung dieser Risikopersonen an der Hand haben.

Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport angegeben.

Danksagung

Die Autoren danken allen beteiligten Expertinnen und Experten aus den verschiedenen Fachgesellschaften, den Patient:innenvertretern sowie den Mitarbeitenden der DGVS-Geschäftsstelle sehr für die engagierte Arbeit an der Leitlinie.

Referenzen

- [1] Younossi Z, Tacke F, Arrese M et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69 (6): 2672–2682
- [2] Roeb E, Canbay A, Bantel H et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2022; in press.
- [3] Roeb E, Steffen HM, Bantel H et al. [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. *Z Gastroenterol* 2015; 53 (7): 668–723
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75 (3): 659–689
- [5] Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2021; 161 (5): 1657–1669
- [6] Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2021; 385 (17): 1559–1569
- [7] Schulz M, Tacke F. Identifying High-Risk NASH Patients: What We Know so Far. *Hepat Med* 2020; 12: 125–138
- [8] Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology* 2021; 160 (3): 912–918
- [9] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384 (12): 1113–1124
- [10] Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA* 2021; 326 (20): 2031–2042
- [11] Vuppalanchi R, Noureddin M, Alkhoury N et al. Therapeutic pipeline in nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18 (6): 373–392

Versionsnummer: 2.1

Erstveröffentlichung: 02/2015

Überarbeitung von: 04/2022

Nächste Überprüfung geplant: 09/2026

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online