

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

Februar 2022 – AWMF-Registernummer: 021 – 025

Autoren

Roeb E^{1*}, Canbay A^{2*}, Bantel H³, Bojunga J⁴, de Laffolie J⁵, Demir M⁶, Denzer UW⁷, Geier A⁸, Hofmann WP⁹, Hudert C¹⁰, Karlas T¹¹, Krawczyk M¹², Longerich T¹³, Luedde T¹⁴, Roden M¹⁵, Schattenberg J¹⁶, Sterneck M¹⁷, Tannapfel A¹⁸, Lorenz P¹⁹, Tacke F^{6*}

*Die drei Autor*innen haben in gleicher Weise zur Erstellung des Manuskripts beigetragen

Collaborators

Baba HA, Bahr MJ, Bernatik T, Bischoff SC, Buggisch P, Dietrich CF, Dietrich CG, Engeli S, Ganschow R, Gerner P, Günther R, Hinrichsen H, Hohenester S, Keitel-Anselmino V, Kluwe J, Kremer A, Lehrke M, Müller S, Müller B, Pathil-Warth A, Plauth M, Rau M, Rheinwald KP, Ringe C, Rossol S, Schmidt HH, Schreyer A, Seehofer D, Stefan N, Stein K, van Thiel I, Weghuber D, Wiegand S

Korrespondenzanschrift

Univ.-Prof. Dr. med. Elke Roeb, MHAC
Gastroenterologie, Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum & Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinikstrasse 33
35392 Gießen
Germany
Elke.Roeb@innere.med.uni-giessen.de

Institute

1. Gastroenterologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen, Deutschland
2. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Bochum, Deutschland
3. Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland
4. Medizinische Klinik I Gastroent., Hepat., Pneum., Endokrin., Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland
5. Allgemeinpädiatrie und Neonatologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen, Deutschland
6. Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, Berlin, Deutschland
7. Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg, Deutschland
8. Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt Hepatologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland
9. Gastroenterologie am Bayerischen Platz – Medizinisches Versorgungszentrum, Berlin, Deutschland
10. Klinik für Pädiatrie m. S. Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Charité Campus Virchow-Klinikum - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
11. Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland
12. Klinik für Innere Medizin II, Gastroent., Hepat., Endokrin., Diabet., Ern.med., Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland
13. Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
14. Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland
15. Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland
16. I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland
17. Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Hamburg, Hamburg, Deutschland
18. Institut für Pathologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland
19. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berlin, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	8
Verzeichnis der Anhänge	8
1. Informationen zur Leitlinie	9
Herausgeber	9
Federführende Fachgesellschaft.....	9
Geltungsbereich und Zweck	9
Zielorientierung der Leitlinie	10
Versorgungsbereich	10
Anwenderzielgruppe/Adressaten	10
Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	10
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften.....	10
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen	11
2. Methodologisches Vorgehen	14
2.1 Grundlagen der Methodik	14
Literaturrecherche	14
Schema der Empfehlungsgraduierung.....	14
Statements.....	14
Klug Entscheiden.....	14
3. Externe Begutachtung und Verabschiedung	15
Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen	15
Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie	15
Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten	15
4. Verbreitung und Implementierung	16
Konzept zur Verbreitung und Implementierung.....	16
Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	16
Redaktioneller Hinweis	17
Geschlechtsneutrale Formulierung	17
Partizipative Entscheidungsfindung	17
Besonderer Hinweis	17
Präambel	18
1. Definitionen	19
NAFL, NASH, NAFLD, Steatose	19
Histologisches Grading und Staging	22
Metabolisches Syndrom	23
Mindestanforderungen an die Leberbiopsie (Technik, Auswertung).....	25

Mindestanforderungen an den Befund	26
Indikation, Zeitpunkt und Durchführung einer Leberbiopsie.....	26
Anmeldung und Erstversorgung der Biopsie.....	27
Abgrenzung der NAFLD gegen ALD	28
Abgrenzung der NAFLD von anderen hepatischen Steatosen	28
2. Prognose & Screening	30
Inzidenz	30
Prävalenz.....	30
Risikofaktoren und Prognose	31
Screening.....	33
Stellenwert der transabdominellen Sonografie der Leber bei NAFLD	36
Stellenwert von MRT und CT bei Diagnostik und Screening der NAFLD	37
Stellenwert von Biomarkern für das NAFLD Screening	38
Neue Entwicklungen (Mikrobiota, spezifische Bildgebung, neue Biomarker, KI-basierte Algorithmen u.ä.).....	40
3. Diagnostik	40
Erstdiagnostik	40
Controlled Attenuation Parameter	41
Stellenwert von MRT und CT bei der Diagnostik der NAFLD	42
Diagnostischer Algorithmus.....	42
Stellenwert der Elastographie und Biopsie.....	45
Fibrose-Scores	47
Nicht-invasive Diagnostik der entzündlichen Aktivität	49
Einzelne Serummarker	49
Abklärung von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen bei NAFLD.....	51
Prognoseabschätzung und Risiko-Stratifizierung	52
Abgrenzung der NAFLD gegen andere Lebererkrankungen mit Steatose	53
Abgrenzung NAFLD gegen ALD	55
4. Therapie	56
4a Nicht-medikamentöse Therapie	56
Genussmittel (Alkohol, Nikotin, Kaffee).....	60
4b Medikamentöse Therapie	61
Medikamentöse Therapie der NAFLD unabhängig von Komorbiditäten.....	61
Medikamentöse Therapie bei Diabetes	63
Medikamentöse Therapie bei Fettstoffwechselstörungen.....	65
Medikamentöse Therapie bei Adipositas	66
Inwieweit beeinflusst eine Leberfunktionseinschränkung bei NAFLD die Therapie mit Statinen, Antihypertensiva, Antidiabetika, Antikoagulantien, Thrombozyten-aggregationshemmern, die aus anderer Indikation verabreicht werden (müssen)?	67
Zukünftige pharmakologische Interventionen.....	68

4c Interventionelle Therapieansätze	70
Indikationen für eine chirurgische Therapie (Adipositas- und metabolische Chirurgie).....	70
Chirurgische Verfahren (Adipositas- und metabolische Chirurgie) bei NAFLD	72
Endoskopische Verfahren bei NAFLD (Voraussetzungen, Methoden).....	74
Wann ist eine Lebertransplantation bei NAFLD indiziert?.....	76
Welche speziellen Risiken sind bei einer Lebertransplantation bei NAFLD zu beachten?.....	78
Wann besteht eine Kontraindikation zur Lebertransplantation?.....	79
Spezifische Lebensstilinterventionen und medikamentöse Therapie während der Wartelisten-Zeit vor Lebertransplantation	81
Indikationen und Kontraindikationen für endoskopische Interventionen bzw. chirurgische Therapie (Adipositas- und metabolische Chirurgie) bei NAFLD vor, während oder nach der Lebertransplantation.....	84
NAFLD Patienten als Organspender.....	87
5. Überwachung und Langzeitmanagement	89
Surveillance (Frequenz)	89
Surveillance der Fibroseprogression.....	90
Risikoprofile	91
HCC Surveillance bei NAFLD Zirrhose	92
Surveillance bei NAFLD ohne Zirrhose	94
Endoskopische Surveillance bei NAFLD Zirrhose	96
6. Pädiatrie	97
Präambel	97
Prävalenz und Inzidenz	98
Einordnung Metabolisches Syndrom.....	98
Natürlicher Verlauf der NAFLD.....	99
Genetik	100
Screening.....	101
Algorithmen bei persistierender Transaminasen-Erhöhung.....	101
Indikation zur Leberbiopsie und erweiterten Diagnostik.....	105
Differentialdiagnostik	107
Histopathologie der pädiatrischen NAFLD	108
Therapie: Prävention, Lifestyle-Therapie / Adipositas-Therapie	109
Therapie: Bariatrischen Verfahren (Chirurgie / Endoskopie)	110
Therapie: Pharmakologische Therapie (Vitamin E & N-3)	111
Monitoring: Klinisches Management / Anbindung Zentrum (Adipositas/Hepatology)	112
Monitoring: Nicht invasive Verlaufsparmeter (Bildgebung / Biomarker).....	112
Literatur	115
Anhang	146

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALD	Alcoholic Liver Disease
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
APRI	AST / platelet ratio
ASH	Alcoholic Steatohepatitis
ATI	Attenuation Imaging
CAP	Controlled Attenuation Parameter
CDT	Carbohydrate-Deficient Transferrin
DECT	Dual-Energy CT
DPP4	Dipeptidyl Peptidase 4
EASL	European Association for the Study of the Liver
ELF	Enhanced Liver Fibrosis
ESG	Endoskopischer Schlauchmagen
EtG	Ethylglucuronid
FGF	Fibroblastenwachstumsfaktor
FLI	Fatty Liver Index
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HA	Hyaluronsäure
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HOMA	Homeostasis Model Assessment
iCCa	intrahepatisches Cholangiokarzinom
IDF	International Diabetes Federation
LFS	Liver Fat Score
LTX	Lebertransplantation
MAFLD	Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease
MBI	Body Mass Index
MDB	Mallory-Denk-Bodies
MRE	Magnetresonanz-Elastographie
MRS	Magnetresonanztomographie
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NAS	NAFLD-Aktivitäts-Score
NFS	NAFLD-Fibrose-Score
NASH	Non-Alcoholic Steatohepatitis
OAGB	One-Anastomosis Gastric Bypass
PCOS	polycystisches Ovarsyndrom
PDFP	Proton Density Fat-Fraction
PEth	Phosphatidylethanol
PIIINP	Prokollagen Peptid

RYGB	Roux-Y-Magen-Bypass-Operation
SG	Sleeve Gastrektomie
SGLT2	Sodium dependent glucose co-transporter 2
SWE	Scherwellenelastographie
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TG	Tricyceride
TIMP-1	Tissue inhibitor of metalloproteinase-1
TZD	Thiazolidindione (TZD)
US	Ultraschall
VCTE	Vibration-Controlled Transient Elastography

Konsultationsfassung Februar 2022

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Screeningalgorithmus.....	36
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus.....	43
Abbildung 3: Medikamentöse Empfehlungen bei NAFLD in Abhängigkeit von Komorbiditäten und Fibrosestadien (Konsens)	63
Abbildung 4: Stufendiagnostik bei Adipositas und persistierend erhöhten Transaminasen	103

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe	12
Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe	12
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen	14
Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke.....	14
Tabelle 5: Kriterien für die klinische Diagnose des metabolischen Syndroms.....	24
Tabelle 6: Differentialdiagnose der Leberverfettung	54
Tabelle 7: Histopathologische Kriterien der kindlichen NAFLD.....	109

Verzeichnis der Anhänge

Anhang 1: Begleitschein Leberbiopsie	
Anhang 2: Tabelle 4b-1: Randomisierte kontrollierte Studien von Off-Label Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln (Auswahl)	
Anhang 3: Tabelle 4b-2: Randomisierte kontrollierte Studien neuartiger NAFLD Substanzen	
Anhang 4: Tabelle 4c: Studien zu endoskopischen Verfahren und Effekt auf metabolische Parameter und NAFLD	

1. Informationen zur Leitlinie

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Geltungsbereich und Zweck

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung oder Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) umfasst entsprechend der aktuellen Leitlinien der DGVS, EASL (European Association for the Study of the Liver 2016), AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases 2018), APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver, HCC Guideline, 2017) und World Gastroenterology Organisation (2012) die Fettlebererkrankungen NAFL (Non-Alcoholic-Fatty Liver), NASH (Non-Alcoholic-Steatohepatitis), NASH Fibrose und die NASH Zirrhose. Andere Nomenklaturen (z. B. metabolisch assoziierte Fettleber oder *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* / MAFLD) haben sich bislang international nicht durchsetzen können.

Das Fortschreiten einer NASH ist assoziiert mit Leberzellstress, konsekutiver Entzündung und Fibrose, mit potentieller Entwicklung einer Leberzirrhose, portaler Hypertension und der sogenannten End Stage Liver Disease. NASH ist darüber hinaus ein relevanter Risikofaktor für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die Pathogenese und der natürliche Verlauf der NAFLD werden zunehmend besser verstanden, auch wenn die Heterogenität der Patient*innen und die multifaktorielle Genese die individuelle Prognoseabschätzung erschweren. Es wird erwartet, dass die NASH-assoziierte Lebererkrankung im Endstadium den höchsten Anteil der Patient*innen darstellt, die in Zukunft für eine Lebertransplantation gelistet werden. Obwohl auch genetische Faktoren identifiziert wurden, wird die Erkrankung primär als Folge einer Hyperalimentation angesehen und als hepatische Manifestation des sogenannten metabolischen Syndroms. Die klinischen Symptome einer nicht-zirrhatischen NAFLD sind in der Regel unspezifisch. Mit einer globalen Prävalenz von etwa 25 % ist NAFLD heute die führende Ursache für chronische Lebererkrankungen weltweit und eine wachsende Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen. Mit einer weiteren Zunahme von NAFLD im Sinne der Epidemie der Adipositas, insbesondere auch bei Jugendlichen und jüngeren Patient*innen, ist zu rechnen. Veränderung der Lebensgewohnheiten, demographischer Wandel und zunehmende Komplexität pharmakologischer Therapien verursachen eine Erhöhung der NAFLD-Prävalenz. Ärzt*innen und Patientenorganisationen müssen damit kollektiv und individuell umgehen. Die bisherige deutsche S2k-Leitlinie für NAFLD lief im Februar 2020 aus.

Die aktuelle Überarbeitung wurde praxisrelevant gestaltet und soll einen klaren Ausweg aus dem derzeitigen medikamentösen „therapeutischen Nihilismus“ aufzeigen. Diagnostische und therapeutische Algorithmen basierend auf metabolischen Komorbiditäten und dem Fibrorestadium verbessern die Anwendbarkeit. Die vorliegende Leitlinie soll qualifiziert und effektiv Diagnostik und Therapie der NAFLD zusammenfassen, den aktuellen Stand der Wissenschaft adressieren und somit eine zielgerichtete Betreuung der NAFLD Patient*innen verbessern.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist, in der hausärztlichen, internistischen, ernährungsmedizinischen, chirurgischen, radiologischen, kardiologischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit einer nicht-alkoholischen Lebererkrankung jeden Alters.

Versorgungsbereich

Ambulant und stationär, hausärztlich, ernährungsmedizinisch/ ernährungstherapeutisch, chirurgisch, radiologisch, pädiatrisch, internistisch und gastroenterologisch.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen, Internist*innen, Gastroenterolog*innen, Endokrinolog*innen, Diabetolog*innen, Adipositas-Spezialist*innen, Chirurg*innen, Ernährungsmediziner*innen, Radiolog*innen, Kinder- und Jugendmediziner*innen, Patholog*innen, Kardiolog*innen, Transplantationsmediziner*innen, Patientenvertreter*innen sowie Betroffene, Angehörige und Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger). Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin wurde zur Mitarbeit eingeladen, hat jedoch eine Beteiligung abgesagt. Dennoch halten wir die Leitlinie auch für Allgemeinmediziner*innen für relevant.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt, die als Koordinatoren Herrn Prof. Ali Canbay, Bochum, Frau Prof. Elke Roeb, Gießen, und Herrn Prof. Frank Tacke, Berlin, beauftragte. Methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Frau Pia Lorenz, DGVS Geschäftsstelle, Berlin. Frau Dr. Nothacker, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die Konsensuskonferenz. Torsten Karge stand für das Leitlinienportal zur Verfügung und übernahm die technische Betreuung der Konsensuskonferenz.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, so dass weitere Fachgesellschaften/Vertreter*innen sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patientengruppen wurden angeschrieben und um die Nennung von Mandatsträger*innen gebeten.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA)
S. Wiegand (Berlin)
- Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG)
S. Engeli (Greifswald), S. Wiegand (Berlin)
- Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)
M. Roden (Düsseldorf), N. Stefan (Tübingen)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)

T. Bernatik (Ebersberg), T. Karlas (Leipzig)

- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)
B. Müller (Heidelberg), K. Rheinwald (Köln)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)
D. Seehofer (Leipzig)
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE)
J. Bojunga (Frankfurt am Main)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)
S. Bischoff (Stuttgart), M. Plauth (Dessau)
- Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.
J. Bojunga (Frankfurt am Main)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
R. Günther (Kiel)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
M. Lehrke (Aachen)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)/Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)
H. Baba (Essen), T. Longerich (Heidelberg), A. Tannapfel (Bochum)
- Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
K. Ringe (Hannover), A. Schreyer (Brandenburg)
- Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)
M. Sterneck (Hamburg)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE)
J. de Laffolie (Gießen), P. Gerner (Freiburg), C. Hudert (Berlin), D. Weghuber (Salzburg)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
J. de Laffolie (Gießen), R. Ganschow (Bonn), C. Hudert (Berlin)

Die Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, konnte das Leitlinienvorhaben aber auf Grund personeller Engpässe nicht unterstützen, ebenso wie die Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention - Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL). Die Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V. (DGPs) wurde ebenfalls zur Mitarbeit eingeladen, meldete sich jedoch nicht zurück. Die Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) hatte sich zur Mitarbeit beworben. In Anbetracht der bisher geplanten Inhalte der Leitlinie wurde jedoch auf eine Beteiligung verzichtet. Themen, die die interventionelle Radiologie betreffen, wurden bereits in den Leitlinien „Komplikationen der Leberzirrhose“ und „Hepatozelluläres Karzinom“ behandelt und in dieser Leitlinie nicht aufgegriffen.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen

Herr I. van Thiel (Köln) der Deutschen Leberhilfe

Neben der Steuergruppe ([Tabelle 1](#)) wurden acht Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die jeweils von zwei Leiter*innen geleitet wurden ([Tabelle 2](#)). Die Arbeitsgruppe 4 – Therapie ist in drei Untergruppen unterteilt. In den AGs wurden universitäre und nichtuniversitäre Ärzt*innen, Klinikärzt*innen und niedergelassene Ärzt*innen in einem ausgewogenen Verhältnis eingesetzt. In den AGs arbeiteten neben Gastroenterolog*innen, Endokrinolog*innen Diabetolog*innen, Adipositas-Spezialist*innen, Pädiater*innen, Kinder- und Jugendmediziner*innen, Patholog*innen, Kardiolog*innen, Transplantationsmediziner*innen Ernährungsmediziner*innen/ Ernährungstherapeut*innen, Radiolog*innen und Chirurg*innen mit.

Tabelle 1: Steuergruppe

Name	Ort	Zuständigkeit
A. Canbay	Bochum	DGVS
E. Roeb	Gießen	DGVS
F. Tacke	Berlin	DGVS
H. Bantel	Hannover	DGVS
J. Bojunga	Frankfurt am Main	DGFF/DGE
M. Demir	Berlin	DGVS
A. Geier	Würzburg	DGVS
W. Hofmann	Berlin	DGVS
J. Schattenberg	Mainz	DGVS
A. Tannapfel	Bochum	DGPathologie/BDP

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: Definition	AG-Leitung	E. Roeb, Gießen (DGVS) A. Tannapfel, Bochum (DGPathologie/BDP)
	AG-Mitglieder	M. Bahr, Lübeck (DGVS) S. Hohenester, München (DGVS) T. Longerich, Heidelberg (DGPathologie/BDP)
AG 2: Screening auf NAFLD	AG-Leitung	M. Demir, Berlin (DGVS) M. Krawczyk, Homburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	T. Bernatik, Ebersberg (DEGUM) P. Buggisch, Hamburg (DGVS) C. F. Dietrich, Bern (DGVS) C. G. Dietrich, Wiesbaden (DGVS) M. Lehrke, Aachen (DGKardiologie) K. Ringe, Hannover (DRG)
AG 3: Diagnostik	AG-Leitung	H. Bantel, Hannover (DGVS) A. Canbay, Bochum (DGVS)
	AG-Mitglieder	H. Baba, Essen (DGPathologie/BDP)

		T. Karlas, Leipzig (DEGUM) S. Mueller, Heidelberg (DGVS) S. Rossol, Frankfurt (DGVS) A. Schreyer, Brandenburg (DRG)
AG 4a: Therapie - Nicht-pharmakologische konservative Therapie	AG-Leitung	J. Bojunga, Frankfurt am Main (DGFF/DGE) J. Schattenberg, Mainz (DGVS)
	AG-Mitglieder	S. Bischoff, Stuttgart (DGEM) S. Engeli, Greifswald (DAG) H. Hinrichsen, Kiel (DGVS) M. Plauth, Dessau (DGEM) I. van Thiel, Köln (Deutsche Leberhilfe)
AG 4b: Therapie - Pharmakologische Therapie	AG-Leitung	A. Geier, Würzburg (DGVS) F. Tacke, Berlin (DGVS)
	AG-Mitglieder	V. Keitel-Anselmino, Düsseldorf (DGVS) A. Kremer, Erlangen (DGVS) M. Roden, Düsseldorf (DDG) N. Stefan, Tübingen (DDG)
AG 4c: Therapie - Interventionelle Therapie (endoskopische Verfahren, bariatrische Chirurgie, Lebertransplantation)	AG-Leitung	U. Denzer, Marburg (DGVS) M. Sterneck, Hamburg (DTG)
	AG-Mitglieder	J. Kluwe, Hamburg (DGVS) B. Müller, Heidelberg (DGAV) K. Rheinwald, Köln (DGAV) H. Schmidt, Essen (DGVS) D. Seehofer, Leipzig (DGCH)
AG 5: Überwachung und Langzeitmanagement	AG-Leitung	W. Hofmann, Berlin (DGVS) T. Lüdde, Düsseldorf (DGVS)
	AG-Mitglieder	R. Günther, Kiel (DGIM) A. Pathil-Warth, Frankfurt am Main (DGVS) M. Rau, Würzburg (DGVS) K. Stein, Magdeburg (DGVS)
AG 6: NAFLD bei Kindern (Pädiatrie)	AG-Leitung	J. de Laffolie, Gießen (DGKJ/GPGE) C. Hudert, Berlin (DGKJ/GPGE)
	AG-Mitglieder	R. Ganschow, Bonn (DGKJ) P. Gerner, Freiburg (GPGE) D. Weghuber, Salzburg (GPGE) S. Wiegand, Berlin (AGA/DAG)
Koordinierende		A. Canbay, Bochum (DGVS) E. Roeb, Gießen (DGVS) F. Tacke, Berlin (DGVS)

2. Methodologisches Vorgehen

2.1 Grundlagen der Methodik

Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen durchgeführt. Die Details zur Suche und Auswahl sind im Leitlinienreport dargestellt.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 3](#). Die Konsensusstärke wurde gemäß [Tabelle 4](#) festgelegt.

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
offen	kann

Tabelle 4: Einteilung der Konsensusstärke

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	≥ 95
Konsens	≥ 75 - 95
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50 - 75
Kein Konsens	< 50

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Klug Entscheiden

Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden“ gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden“-

Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.klug-entscheiden.com/>.

3. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert und stand als Konsultationsfassung für die Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS-Website zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle Änderungsvorschläge sind im Leitlinienreport dargestellt.

Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig. Die DGVS finanzierte die Nutzung des Leitlinienportals, das Online-Kickoff-Treffen und die Online-Konsensuskonferenz. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträger*innen und Expert*innen arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenkonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinierenden der Leitlinie und von Frau Nothacker (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert und anschließend der Leitliniengruppe vor Beginn der Konsensuskonferenz präsentiert, die eine gemeinsame Bewertung der Interessenkonflikterklärungen durchführte.

Finanzielle Verbindungen zu Industrieunternehmen, für deren Produkte in der Leitlinie keine Empfehlungen ausgesprochen werden, wurden nicht als Interessenkonflikte bewertet, dies betrifft u.a. in der Entwicklung befindliche Medikamente. Als geringe direkte Interessenkonflikte wurden Vorträge von Firmen gewertet, die Diagnostika oder Therapeutika für die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung herstellen. Als moderate direkte Interessenkonflikte wurden Tätigkeiten in einem wissenschaftlichen Beirat/Gutachtertätigkeit eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft mit thematischem Bezug zu Leitlinien-Empfehlungen gewertet sowie entsprechender Aktienbesitz. Als relevant wurden für diagnostische Verfahren die Firmen Siemens Healthcare, Echosens und GE Healthcare eingestuft sowie TECOmedical als Hersteller des CK18/M30 ELISA und Novo Nordisk als Hersteller von Antidiabetika. Als hohe Interessenkonflikte wurden Patente gewertet. Im Ergebnis wurden bei acht Experten moderate Interessenkonflikte festgestellt. Moderate Interessenkonflikte hatten eine Enthaltung bei der Abstimmung zur Folge, bzw. es fanden Doppelabstimmungen (1x ohne, 1x mit den Betroffenen, anonyme Abstimmung) statt. Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die strukturierte

Konsensfindung unter neutraler Moderation eingeschätzt. Die Interessenerklärungen aller Expert*innen sind im Leitlinienreport aufgeführt.

4. Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie bei AMBOSS und auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht. Eine englische Kurzversion der Leitlinie wird ebenfalls in der Zeitschrift für Gastroenterologie publiziert.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit beträgt etwa fünf Jahre (30. September 2026). Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Die Steuergruppe wird jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie prüfen. Als Ansprechpartner steht Frau Lorenz (leitlinien@dgvs.de) von der DGVS Geschäftsstelle zur Verfügung.

Redaktioneller Hinweis

Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Ärzt*innen und Patient*innen und ggf. den Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten oder eine Spezialistin zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Präambel

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung oder Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) umfasst entsprechend der aktuellen Leitlinien der DGVS, EASL (European Association for the Study of the Liver 2016), AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases 2018), APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver, HCC Guideline, 2017) und World Gastroenterology Organisation (2012) die Fettlebererkrankungen NAFL (Non-Alcoholic-Fatty Liver), NASH (Non-Alcoholic-Steatohepatitis), NASH Fibrose und die NASH Zirrhose. Neue Nomenklaturen (z.B. Metabolisch assoziierte Fettleber) haben sich bislang international nicht durchsetzen können.

Das Fortschreiten einer NASH ist assoziiert mit Leberzellstress, konsekutiver Entzündung und Fibrose, mit potentieller Entwicklung einer Leberzirrhose, portaler Hypertension und der sogenannten End Stage Liver Disease. NASH ist darüber hinaus ein relevanter Risikofaktor für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die Pathogenese und der natürliche Verlauf der NAFLD werden zunehmend besser verstanden, auch wenn die Heterogenität der Patienten und die multifaktorielle Genese die individuelle Prognoseabschätzung erschweren. Es wird erwartet, dass die NASH-assoziierte Lebererkrankung im Endstadium den höchsten Anteil der Patienten darstellt, die in Zukunft für eine Lebertransplantation gelistet werden. Die Krankheit - obwohl auch genetische Faktoren identifiziert wurden - wird als Folge einer Hyperalimentation angesehen und als hepatische Manifestation des sogenannten metabolischen Syndroms. Die klinischen Symptome einer nicht-zirrhatischen NAFLD sind in der Regel unspezifisch. Mit einer globalen Prävalenz von etwa 25% ist NAFLD heute die führende Ursache für chronische Lebererkrankungen weltweit und eine wachsende Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen. Mit einer weiteren Zunahme von NAFLD im Sinne der Epidemie der Adipositas, insbesondere auch bei Jugendlichen und jüngeren Patienten, ist zu rechnen. Veränderung der Lebensgewohnheiten, demographischer Wandel und zunehmende Komplexität pharmakologischer Therapien verursachen eine Erhöhung der NAFLD-Prävalenz. Ärzte und Patientenorganisationen müssen damit kollektiv und individuell umgehen. Die bisherige deutsche S2k Leitlinie für NAFLD lief im Februar 2020 aus.

Die aktuelle Überarbeitung wurde praxisrelevant gestaltet und ein Ausweg aus dem derzeitigen medikamentösen „therapeutischen Nihilismus“ klar aufgezeigt. Diagnostische und therapeutische Algorithmen basierend auf metabolischen Komorbiditäten und dem Fibrorestadium verbessern die Anwendbarkeit. Die vorliegende Leitlinie soll qualifiziert und effektiv Diagnostik und Therapie der NAFLD zusammenfassen, den aktuellen Stand der Wissenschaft adressieren und somit eine zielgerichtete Betreuung der NAFLD Patienten verbessern.

1. Definitionen

NAFL, NASH, NAFLD, Steatose

Statements

Eine Steatosis hepatis oder eine Steatohepatitis können durch zahlreiche Erkrankungen oder Ursachen ausgelöst werden. Die Ursache ist jedoch nicht immer zu klären.

Starker Konsens

Eine alkoholische Fettlebererkrankung (ALD) wird durch schädlichen Alkoholkonsum verursacht (Definition und Schwellendosis siehe Abschnitt Abgrenzung NAFLD gegen ALD).

Starker Konsens

Eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist im weitesten Sinne metabolisch bedingt.

Starker Konsens

Eine NAFLD kann auch bei Normalgewichtigen (BMI <25 kg/m² bei Erwachsenen bzw. Perzentilenäquivalent bei Kindern und Jugendlichen) auftreten.

Starker Konsens

Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) kann zu einer Leberfibrose bis zur Leberzirrhose führen und ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder seltener ein intrahepatisches Cholangiokarzinom (iCCA) verursachen.

Starker Konsens

Zwischen pädiatrischen und adulten NAFLD-Patienten gibt es Unterschiede. Diese betreffen u.a. Ätiologie, Epidemiologie und Pathologie (siehe Abschnitt Pädiatrie).

Starker Konsens

Kommentar

Die Steatosis hepatis (Leberzellverfettung) zeichnet sich durch eine Einlagerung von Fett in die Hepatozyten aus. Eine Steatohepatitis liegt dann vor, wenn neben der Steatosis hepatis zusätzlich eine Entzündung und eine Leberzellschädigung nachweisbar sind [1]. Wenngleich ernährungsbedingte und alkoholische Ursachen für eine Steatose und eine Steatohepatitis am häufigsten sind, ist das differentialdiagnostische Spektrum möglicher Ursachen einer verfettungsassoziierten Leberschädigung breit gefächert (siehe [Tabelle 6](#), Kapitel Diagnostik). Diese Ursachen sollten bei der Anamnese eruiert und bei der finalen Interpretation der Leberschädigung berücksichtigt werden. Das Akronym für die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung lautet NAFLD (von Non-Alcoholic Fatty Liver Disease).

Sowohl die alkoholische (ASH) wie auch die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) zeichnen sich

durch eine Verfettung und eine lobuläre Entzündung mit Ballonierung von Leberzellen aus, woraus eine (bei Erkrankungspersistenz progrediente) Maschendrahtfibrose resultiert. Eine sichere Differenzialdiagnose ASH vs. NASH kann im Allgemeinen nicht allein aufgrund histologischer Kriterien erfolgen. Die im Kohortenvergleich herausgearbeiteten Unterschiede zwischen einer ALD und NAFLD sind gradueller Natur und damit zur Typisierung des Einzelfalls nicht hinreichend belastbar (Cave: Lebensstilmodifikation vor der Leberbiopsie). Häufig ist die Verfettung und die Bildung von Glykogenlochkernen bei der NASH stärker ausgeprägt, während die entzündliche Aktivität und der Nachweis von Mallory-Denk-Bodies (MDB) sowie eine Satellitose (granulozytäre Demarkation eines Hepatozyten mit MDB) häufiger bei einer ASH beobachtet werden können [2]. Lediglich der Nachweis einer sog. sklerosierenden hyalinen Nekrose, die sich als Folge einer ausgedehnten perivenulären Leberzellnekrose entwickeln kann, wurde nicht als Folge einer NASH angesehen, so dass diese hyaline Nekrose eine alleinige nicht-alkoholische Genese der Leberschädigung ausschließt [3].

Meist bestehen bei Patienten mit einer NAFLD eine zentrale Adipositas und weitere Komponenten eines metabolischen Syndroms. Die NAFLD kann sich aber auch bei normalgewichtigen Patienten (sog. Lean-NAFLD, ca. 20% der Fälle, BMI = 18,5-24,9 kg/m²) entwickeln. Man geht davon aus, dass diese Patienten weniger entzündliche Aktivität aufweisen und daher eine bessere Prognose haben [4,5]. Aufgrund der häufigen Assoziation mit einem metabolischen Syndrom wurde von einem Konsensus-Panel vorgeschlagen, die NAFLD als metabolisch-assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD) zu bezeichnen [6]. Diese Bezeichnung schließt einige Entitäten aus. Zum einen ist die Lean-NAFLD unscharf abgebildet; zum anderen stellen die angeborenen metabolischen Erkrankungen (z.B. Mitochondriopathien, Glykogenosen) eigenständige pathogenetische und therapeutische Entitäten dar. Weitere Analysen sind erforderlich, um die Akzeptanz sowie die positiven und negativen Folgen einer Umbenennung von NAFLD in MAFLD zu bewerten [7]. Der Begriff MAFLD sollte daher nach jetzigem Erkenntnisstand aufgrund der begrifflichen Unschärfe nicht synonym verwendet werden [8].

Die Diagnose einer NASH stellt eine präkanzeröse Bedingung/ Läsion dar, so dass es zur Entwicklung von hepatozellulären Karzinomen (HCC) und seltener intrahepatischen Cholangiokarzinomen (iCCA; Ratio: 5-7 HCC/ 1 iCCA) kommen kann und eine Surveillance gemäß der entsprechenden S3-Leitlinie erfolgen sollte [9-11]. Die HCC-Inzidenz wird bei NASH Patienten ohne Leberzirrhose mit 0,02% pro Jahr angegeben und steigt bei Vorliegen einer Leberzirrhose auf 1,5% pro Jahr an [9]. Die spezifischen Aspekte der kindlichen NAFLD/NASH werden im Abschnitt Pädiatrie erläutert.

Empfehlungen

Die histologische Diagnose einer einfachen Steatose (NAFL) soll gestellt werden, wenn >5% verfettete Hepatozyten nachgewiesen werden und die Kriterien der NASH nicht erfüllt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Ein Nachweis von hepatozellulären Fetteinlagerungen bis 5% gilt als normal [12]. Höhergradige Einlagerungen von Triglyceriden in die Leberzellen werden als Steatose bezeichnet. Definitionsgemäß liegt bei einer Verfettung von >50% eine Fettleber vor. Zur Graduierung der Steatose im Kontext der

NAFLD hat sich eine Drittelregel etabliert (gering: bis 33%, mäßig: 33-66%, schwer: >66% makrovesikuläre Verfettung) [13,14]. Wenngleich die unten genannten gängigen Scoring-Systeme den Verfettungsanteil auf die Anzahl an Leberzellen beziehen, ist dieser Ansatz wenig praktikabel, so dass meist die von einer makrovesikulären Verfettung betroffene Parenchymfläche abgeschätzt wird [15]. Der NAFLD-Aktivitäts-Score (NAS) nach Kleiner bewertet neben der lobulären Inflammation und der Ballonierung der Leberzellen auch die Verfettung als Teilkomponente der entzündlichen Aktivität (Grading) [14]. Wie die blande Steatose zeigt, vermittelt eine alleinige Leberzellverfettung jedoch kein eigenständiges Potential für eine progrediente Leberfibrose und ist daher als Surrogat für die entzündliche Aktivität der NAFLD wenig geeignet [14]. Der Nachweis einer Leberzellverfettung typisiert die Erkrankung (Steato-), während die entzündliche Aktivität durch das Ausmaß an lobulärer Inflammation und der Ballonierung der Leberzellen charakterisiert ist [10,16].

Statements

Das Stadium der Erkrankung und die Prognose werden durch das Ausmaß der Leberfibrose bestimmt. (Siehe auch Kapitel Prognose & Screening)

Starker Konsens

Zur Erkennung von frühen Fibrorestadien, nekroinflammatorischer Aktivität und ballonierender Zellschädigung ist die Leberbiopsie nicht-invasiven Methoden (Laborwerte, Bildgebung, Elastographie) überlegen.

Starker Konsens

Kommentar

Der entscheidende Faktor für die Prognose von NAFLD-Patienten ist das Fibrorestadium. Eine Meta-Analyse aus fünf Studien mit 1495 bioptisch gesicherten NAFLD-Patienten und einem Follow-up von 17.452 Patienten-Jahren zeigte, dass im Vergleich zu NAFLD-Patienten ohne Fibrose (F0) diejenigen mit Fibrose ein erhöhtes Risiko sowohl für die Gesamt- als auch die leberspezifische Mortalität hatten, welches kontinuierlich mit dem Fibrorestadium anstieg. Hinsichtlich der leberspezifischen Mortalität war dabei ein exponentieller Anstieg des Risikos zu verzeichnen [17]. Das größte Risiko für eine leberspezifische aber auch die Gesamtmorbidität und -mortalität der NAFLD zeigte sich für die fortgeschrittene Fibrose (F3) und die Leberzirrhose (F4). So bestanden in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren folgende Ereignisraten: 8% Gesamtmortalität, 8% Lebertransplantationen, 19% erstmalige hepatische Dekompensationen, 9% HCC, 3% vaskuläre Ereignisse und 7% nicht-hepatische Malignome. Das transplantationsfreie 10-Jahres-Überleben lag für F3 bei 94% und für F4 bei 45,5%. Bei F3 fanden sich höhere kumulative Inzidenzen für vaskuläre Ereignisse (7% vs. 2%) und nicht-hepatische Malignome (14% vs. 6%). Bei Patienten mit Leberzirrhose war hingegen die Frequenz einer hepatischen Dekompensation und einer HCC-Entwicklung erhöht: 44% vs. 6% und 17% vs. 2,3% [18]. Diese Daten deuten darauf hin, dass die kardiovaskuläre und nicht-hepatische Morbidität und Mortalität bei nicht-zirrhosischen NAFLD Patienten im Vordergrund steht, während bei manifester Leberzirrhose die Komplikationen der fortgeschrittenen Lebererkrankung die

weitere Prognose bestimmen.

Xiao et al. führten eine Metaanalyse mit über 13.000 Probanden durch, um die beste Methode zur Erfassung einer Fibrose bei NAFLD zu ermitteln. Im Vergleich von APRI, FIB-4, BARD-Score, NAFLD-Fibrose-Score (NFS), transiente hepatische Elastographie, Scherwellenelastographie (SWE) und Magnetresonanz-elastographie (MRE) zeigten MRE und SWE die höchste diagnostische Genauigkeit für das Fibroestadium. Unter den vier nicht-invasiven einfachen Indizes waren NFS und FIB-4 am besten zur Erkennung einer fortgeschrittenen Fibrose geeignet [19]. Nach aktuellen Metaanalysen können bei adipösen Probanden komplexe Biomarker-Panels und die Elastographie eine NAFLD-bedingte Fibrose zwar mit mäßiger Genauigkeit identifizieren, diese Methoden sind allerdings noch nicht gut validiert [20]. Siehe auch Kapitel Diagnostik.

Histologisches Grading und Staging

Empfehlungen

Die histologische Diagnose einer Steatohepatitis (NASH) soll gestellt werden, wenn neben der Steatose (>5%), ballonierte Hepatozyten und lobuläre Inflammation nachweisbar sind.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Das Stadium (Staging) der Erkrankung soll histologisch mittels des NASH-CRN Score (inhaltsgleiche Definition wie NAS- und SAF-Fibrose-Score) angegeben werden.

Sterke Empfehlung, starker Konsens

Die Entzündungsaktivität (Grading) der Erkrankung kann histologisch durch den SAF-Score (FLIP-Algorithmus [13,21]) oder den NAS [14] bestimmt werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Als balloniert (Ballooning) sollen vergrößerte, abgerundete Hepatozyten mit aufgehelltem Zytoplasma bezeichnet werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Bei der Quantifizierung der lobulären Entzündung sollen alle in einem Stanzylinder enthaltenen inflammatorischen Foci (Mittelwert) berücksichtigt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Bei einer makrovesikulären Verfettung >5% besteht eine Fettlebererkrankung. Liegen neben der Verfettung auch (verfettungsassoziierte) Entzündungsfoci und eine sog. Ballonierung der Hepatozyten vor, so besteht eine Steatohepatitis [13,14]. Eine Ballonierung ist als Schwellung und Abrundung der Hepatozyten definiert. Sie ist durch eine Veränderung der Intermediärfilamente des Zytoskeletts, häufig mit assoziierter kleintropfiger Fetteinlagerung und eine Dilatation des endoplasmatischen Retikulums

bedingt. Vollständig ballonierte Hepatozyten zeigen immunhistologisch einen Verlust der Keratin 8/18-Expression der Hepatozyten [22]. In ballonierten Leberzellen können auch Zytoplasmaeinschlüsse in Form von Mallory-Denk-Bodies (MDB) nachweisbar sein. Weitere typische, aber diagnostisch nicht notwendige histomorphologische Charakteristika der NAFLD sind der Nachweis von Glykogenlochkernen und Lipogranulomen. Die als Folge einer Steatohepatitis entstehende Fibrose beginnt (beim Erwachsenen) häufig läppchenzentral in Form einer perivenulären und perisinusoidalen Faserablagerung (Maschendrahttyp). Im weiteren Verlauf kommt es zu portaler Fibrose mit Ausbildung von brückenbildenden (portoportalen und portozentralen) Septen und bei fortschreitender Erkrankung letztlich zur Ausbildung einer Leberzirrhose [13,14].

Zur Bewertung der entzündlichen Aktivität haben sich zwei Scoring-Systeme (NAS und SAF) etabliert. Während der SAF die Diagnose einer NASH erlaubt ($S_{\geq 1}A_{\geq 2}F_{\text{jedes}}$), wurde der NAS initial mit dem Ziel entwickelt, als semiquantitatives Scoring-System in klinischen Studien eingesetzt zu werden, um das Spektrum des natürlichen Erkrankungsverlaufs abzubilden [13,14]. Beide Scoring-Systeme haben Vor- und Nachteile. So unterliegt die Graduierung der Ballonierung wie alle graduellen histologischen Parameter einer gewissen Intra- und Interobservervariabilität [23,24]. Um eine möglichst vergleichbare Bewertung erzielen zu können, ist bei Verwendung des NAS- oder des SAF-Scores zur Graduierung der entzündlichen Aktivität zu beachten, dass die Scoring-Systeme definitionsgemäß angewendet werden. Für die Bewertung der lobulären Inflammation bedeutet dies, dass die durchschnittlich im Stanzzyylinder nachweisbaren entzündlichen Foci pro 200er Vergrößerungsfeld ermittelt werden und nicht etwa das Gesichtsfeld mit der höchsten Anzahl inflammatorischer Foci gewertet wird.

Im Gegensatz zur entzündlichen Aktivität, die eine Momentaufnahme der aktuellen Leberschädigung im Biopsiezylinder darstellt, definiert das Ausmaß des fibrotischen Parenchymbaus (Staging) das Erkrankungsstadium. Das Staging gibt einen Anhalt über die potentielle Rückbildungsfähigkeit und im Falle wiederholter Leberbiopsien über die Dynamik der Leberschädigung. Die histopathologischen Stagingssysteme graduieren das Ausmaß der Fibrose und erfordern die Festlegung eines definierten Skalenwerts (0-4). Daher können diese Ergebnisse nicht immer mit den metrischen, kontinuierlichen Werten von nicht-invasiven Fibrosedetektionsverfahren gleichgesetzt werden. Ein wesentlicher Vorteil des histopathologischen Stagings liegt in der Detektion früher Fibrosestadien, bei denen eine hohe Chance auf vollständige Reversibilität besteht.

Metabolisches Syndrom

Definition/Statement

Die NAFLD wird als hepatische Manifestation des Metabolischen Syndroms angesehen, kann aber auch unabhängig davon auftreten.

Starker Konsens

Das Metabolische Syndrom besteht aus mehreren Komponenten (siehe [Tabelle 5](#)). Diese hängen pathophysiologisch zusammen und stellen eine Risikokonstellation für die metabolische, kardiovaskuläre und hepatobiliäre Gesundheit dar.

Starker Konsens

Kommentar

Entsprechend der International Diabetes Federation (IDF) bestehen die Komponenten des metabolischen Syndroms aus Fettleibigkeit, Insulinresistenz, Dyslipidämie und Bluthochdruck. Noch bevor die Kriterien zur Diagnose eines Diabetes mellitus erfüllt sind, können hyperglykämie Episoden und damit verbundene Veränderungen der Blutfette (Anstieg der Triglyceride und Abnahme des HDL-Cholesterins) das Risiko für kardiovaskuläre Schäden erhöhen. Je mehr Komponenten des metabolischen Syndroms vorliegen, desto höher ist die kardiovaskuläre Mortalitätsrate [25]. Die NAFLD wird von gastroenterologischen und diabetologischen Fachgesellschaften als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms angesehen. Gemäß IDF-Konsensus besteht ein metabolisches Syndrom, wenn eine zentrale Adipositas (definiert als vergrößerter Taillenumfang) plus zwei weitere, der in [Tabelle 5](#) genannten Kriterien nachweisbar sind (<https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrom.html#>). Wenn der BMI ≥ 30 kg/m² ist, kann von einer zentralen Adipositas ausgegangen werden und der Taillenumfang muss nicht zusätzlich gemessen werden [26].

Tabelle 5: Kriterien für die klinische Diagnose des metabolischen Syndroms

Messgrößen	Grenzwerte
Vergrößerter Taillenumfang*	populations- und landesspezifische Definitionen
Erhöhte Triglyceride (oder medikamentöse Behandlung einer Hypertriglyceridämie †)	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
Reduziertes HDL-C (oder medikamentöse Behandlung eines reduzierten HDL-C †)	<40 mg/dL (1,0 mmol/L) bei Männern; <50 mg/dL (1,3 mmol/L) bei Frauen
Erhöhter Blutdruck (oder blutdrucksenkende medikamentöse Behandlung und Bluthochdruck in der Vorgeschichte)	systolisch ≥ 130 mmHg und/oder diastolisch ≥ 85 mm Hg
Erhöhte Nüchtern glukosewerte ‡ (oder medikamentöse Behandlung einer Hyperglykämie)	≥ 100 mg/dL oder zuvor diagnostizierter Typ-2-Diabetes. Wenn der Wert über 5,6 mmol/l oder 100 mg/dl liegt, wird ein OGTT dringend empfohlen, ist jedoch nicht erforderlich, um das Vorhandensein des Syndroms zu definieren

Tabelle 5: HDL-C zeigt das sogenannte High-Density-Lipoprotein-Cholesterin an. *Es wird empfohlen die IDF-Grenzwerte auch für Nicht-Europäer und entweder die IDF- oder die AHA/NHLBI-Grenzwerte für Personen europäischer Herkunft zu verwenden bis weitere Daten verfügbar sind. †Sehr häufig verwendete Medikamente bei Hypertriglyceridämie und reduziertem HDL-C sind Fibrate und Nikotinsäure. Bei einem Patienten, der eines dieser Medikamente einnimmt, kann davon ausgegangen werden, dass er hohe Triglyceride und einen niedrigen HDL-C-Wert aufweist. Hochdosierte Omega-3-Fettsäuren setzen hohe Triglyceride voraus. ‡Die meisten Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) sind von einem metabolischen Syndrom entsprechend dieser Kriterien betroffen.

Mindestanforderungen an die Leberbiopsie (Technik, Auswertung)

Empfehlungen

Die Auswahl der Biopsie-Technik soll von der lokal verfügbaren Expertise, ggf. bestehenden Komorbiditäten, Aszites, Thrombozytenzahl und der Gerinnungsfunktion abhängig gemacht werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Eine perkutane Leberbiopsie sollte bei Erwachsenen mit einer $\leq 16G$ Nadel (d.h. mindestens 1,6 mm Außendurchmesser) durchgeführt werden.

Empfehlung, Konsens

Es sollte ein mind. 2 cm langer Biopsiezylinder für die histopathologische Diagnostik auf eine NAFLD gewonnen werden.

Empfehlung, starker Konsens

Die Entnahme von zwei Zylindern kann zur Verminderung des Stichprobenfehlers erfolgen.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Die Leberbiopsie ist eine invasive diagnostische Methode und mit einer, wenn auch sehr geringen, Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [27]. Die Auswahl des Zugangswegs (z.B. perkutan, transjugulär, laparoskopisch, transgastral) sollte die lokal verfügbare Expertise berücksichtigen und die Biopsieentnahme sollte unter optischer Kontrolle erfolgen. Da eine direkte Beziehung zwischen Biopsiegröße und Zahl erfasster Portalfelder besteht [28], sollte eine Zylinderlänge von 15 mm nicht unterschritten werden. Diese Zylinderlänge sichert bei einem Nadeldurchmesser von $\geq 1,6$ mm ($\leq 16G$, ≤ 16 Gauge) das Vorhandensein von mehr als 10 beurteilbaren Portalfeldern [29-31]. Dünnere Nadeldurchmesser ($< 1,6$ mm) verringern die Aussagekraft [32-36]. Auch in prospektiven Studien war die Verwendung der größeren Nadel nicht mit einem höheren Risiko für Blutungen assoziiert [37,38]. Die Empfehlung zur Entnahme eines mindestens 20 mm langen Biopsiezylinders unter Verwendung einer $\leq 16G$ Nadel ist internationaler Konsens [29,39,40].

Der sog. ‚sampling error‘ bei der Entnahme von Leberbiopsien kann die diagnostische Aussagekraft einer Leberbiopsie reduzieren. Dies gilt bei der NAFLD sowohl bei perkutan als auch intraoperativ unter Sicht entnommenen Proben [41-44]. Hierbei konnte die Entnahme von zwei Biopsien den ‚sampling error‘ vermindern [41,45]. Eine Entnahme von mehr als zwei Biopsien geht allerdings mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einher [46-48].

Mindestanforderungen an den Befund

Empfehlungen

Folgende Angaben sollten bei NAFLD im histologischen Befund stehen

- **Qualität der Biopsie (Größe, Anzahl der Portalfelder, Artefakte)**
- **Steatose-Grad (nach Drittelregel)**
- **Aussage zu Ballooning und lobulärer Inflammation**
- **Stellungnahme zur Entzündung (Grading, z.B. SAF oder NAS) und zum Fibrosestadium (Staging, nach NASH-CRN / SAF)**

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Der histopathologische Befund sollte eine Aussage zur Beurteilbarkeit der Biopsie (gut, ausreichend, grenzwertig, unzureichend) beinhalten. Faktoren, die hierzu berücksichtigt werden, sind die Biopsiegröße (Länge, Durchmesser), die Anzahl erfasster Portalfelder und der Fragmentierungsgrad. Stark fragmentierte Biopsien können auf eine Leberzirrhose hindeuten, erschweren aber gerade die Beurteilbarkeit des Fibrose-Ausmaßes. Der Leberbiopsiebefund sollte systematisch alle morphologisch fassbaren Veränderungen an den Portalfeldern, im Leberläppchen und an den Gefäßen beschreiben. Hierdurch wird die Nachvollziehbarkeit im Rahmen qualitätssichernder Maßnahmen gewährleistet.

Die hepatozelluläre Ballonierung und lobuläre Inflammation führen nach gegenwärtiger Definition zur Diagnose der NASH [13,14,21] und sind daher im Befundbericht anzugeben. Sie können mittels der etablierten Scoring-Systeme NAFLD-Activity-Score (NAS)/NASH-CRN [14] oder SAF/FLIP-Algorithmus [13,21] zusammengeführt werden. Bei Diagnose einer NASH ist eine Angabe des Fibrosestadiums unabdingbar für das weitere klinische Management. Hierfür steht die Definition der Fibrosestadien nach NASH-CRN (sogenannter Kleiner-Score) zur Verfügung, welche definitionsgleich auch im SAF Score/FLIP-Algorithmus verwendet wird. Da die Interpretation des histopathologischen Befundes immer im Kontext der klinischen Gesamtsituation erfolgen und Differenzialdiagnosen berücksichtigen muss, ist eine Beschreibung aller weiteren histologischen Auffälligkeiten wünschenswert bzw. im Kontext der NASH auch deren Abwesenheit (wie etwa von Mallory-Denk Bodies, Apoptosekörperchen oder mikrovakuolärer Steatose).

Indikation, Zeitpunkt und Durchführung einer Leberbiopsie

Empfehlungen

Ist eine sichere Unterscheidung einer NAFL von der NASH erforderlich, soll eine histologische Untersuchung durchgeführt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Wird ein exaktes Staging einer Leberfibrose angestrebt, soll eine Leberbiopsie durchgeführt werden.

Starke Empfehlung, Konsens

Eine Leberbiopsie sollte bei NAFLD durchgeführt werden, wenn komorbide Konstellationen erfasst oder ausgeschlossen werden sollen.

Empfehlung, Konsens

Die Indikation zur Leberbiopsie kann nach dem Algorithmus zur Risiko-Stratifizierung der NAFLD in [Abbildung 2](#) und [Abbildung 4](#) (siehe Kapitel Diagnostik und Kapitel Pädiatrie) gestellt werden. *Empfehlung offen, starker Konsens*

Anmeldung und Erstversorgung der Biopsie

Empfehlungen

Die Leberbiopsie soll unmittelbar nach Entnahme in neutralgepuffertem Formalin fixiert werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Die Leberbiopsie soll mit einem strukturierten Untersuchungsauftrag (mit relevanten klinischen Informationen) eingesandt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Neben der Indikationsstellung zur Leberbiopsie (siehe auch Kapitel Diagnostik) benötigt die weitere Prozessierung große Sorgfalt. Unmittelbar nach Entnahme sollte die Leberbiopsie in neutralgepuffertes Formalin (6,25-10%iges Formalin, entsprechend 2,5-4%iges Formaldehyd in Phosphatpuffer, pH7) überführt und ausreichend lange (optimal über Nacht) fixiert werden [49,50]. Hierdurch wird verhindert, dass Zersetzungsprozesse (z.B. Autolyse) stattfinden. Alle im Kontext der feingeweblichen Diagnostik notwendigen Untersuchungen können am formalinfixierten, paraffineingebetteten Biopsiegewebe durchgeführt werden. Zudem können aus diesem Material (bei entsprechenden differentialdiagnostischen Erwägungen) auch verlässlich Untersuchungen auf Nukleinsäureebene (DNA/RNA) erfolgen [50]. Entzündliche Manifestationen einer NASH sind nicht gleichmäßig im Lebergewebe verteilt, weshalb die Leberbiopsie das Risiko eines Stichprobenfehlers aufweist [41]. Auch etwaige komorbide Konstellationen (z.B. primär biliäre Cholangitis) können heterogen und segmental manifestiert sein. Insofern sollte histologisch eine ausreichende Anzahl an Schnittstufen (mind. 8) untersucht werden.

Die Leber verfügt über ein begrenztes Spektrum auf Schäden zu reagieren. Daher können histologisch ähnliche oder gleichartige Schädigungsbilder durch unterschiedliche Ursachen bedingt sein (z.B. ALD vs. NAFLD). Für die optimale Interpretation der Leberbiopsie ist daher die Kenntnis aller relevanten klinisch-anamnestischen Angaben sowie (angepasst an die differentialdiagnostische Fragestellung) relevanten serologischen Parameter wesentlich. Hierzu hat sich ein strukturierter Begleitschein für Leberbiopsien bewährt (siehe Beispiel [Anhang 1: Begleitschein Leberbiopsie](#))

In manchen Situationen kann die Entnahme eines zusätzlichen Biopsiezylinders mit Fixation in

Glutaraldehyd (insbesondere hereditäre/kindliche Lebererkrankungen) für eine elektronenmikroskopische Untersuchung oder als natives Trockenpräparat (z.B. quantitative Kupferbestimmung) sinnvoll sein.

Anhang 1: Begleitschein Leberbiopsie

Abgrenzung der NAFLD gegen ALD

Abgrenzung der NAFLD von anderen hepatischen Steatosen

Empfehlung/ Statement

Statements

Die Schwellendosis für eine hepatotoxische Alkoholwirkung ist individuell unterschiedlich und abhängig von individuellen Kofaktoren und Komorbiditäten. Eine sichere Differentialdiagnose zwischen NAFLD und ALD kann allein aufgrund histologischer Kriterien nicht erfolgen.

Starker Konsens

Empfehlungen

Zur Abgrenzung einer NAFLD von einer ALD oder Mischformen sollte ein täglicher Alkoholgrenzwert von 10 g bei der Frau und 20 g beim Mann angesetzt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Bei hepatischen Steatosen, die nicht auf dem Boden von Alkoholabusus oder Komponenten des metabolischen Syndroms entstehen, sollte eine Nomenklatur bevorzugt werden, bei der neben der Ursache auch die resultierende Pathologie beschrieben wird, z.B. „durch parenterale Ernährung induzierte Steatosis“ oder „Tamoxifen-induzierte Steatohepatitis“.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Empfehlungen und Statements zur Alkoholmenge wurden aus der NAFLD Leitlinie von 2015 [51] übernommen und werden durch das National Institutes of Health NASH clinical Research Network sowie die Asia Pacific Working Party on NAFLD Guidelines 2017 bestätigt [52]. Bei höherem täglichem Alkoholkonsum kann eine ALD nicht sicher ausgeschlossen werden. Zur Bestätigung einer Alkoholabstinenz werden hauptsächlich Ethylglucuronid (EtG) im Urin oder im Haar sowie Phosphatidylethanol (PEth) im Blut eingesetzt. Mit EtG im Haar kann der Alkoholkonsum nachträglich über einen Zeitraum von mehreren Monaten geschätzt werden. EtG im Haar ist bei fehlendem oder kosmetisch behandeltem Haar jedoch wertlos. EtG im Urin ist ein geeigneter Parameter sowohl für Alkoholentzugs- oder Trinkentzugsprogramme als auch für Abstinenzprüfungen vor einer Lebertransplantation (LTX) oder der Aufnahme auf die Warteliste.

Die klinisch-chemischen Parameter ALT, AST und γ GT können verwendet werden, um bestehende

alkoholische Leberschäden zu identifizieren. Ihre Spezifität ist jedoch vergleichsweise gering. Eine Kombination verschiedener Biomarker ist ratsam, da diese sich in ihren zugrunde liegenden Pathomechanismen unterscheiden. GOT/AST, γ GT, Hb und Ferritin können Hinweise zur Unterscheidung zwischen ALD und NAFLD geben [53,54]. Die Definition des schädlichen Alkoholkonsums ist nicht einheitlich. Für klinische Studien zur NASH wurde definiert, dass bei Frauen durchschnittlich nicht mehr als 14 Drinks pro Woche und bei Männern durchschnittlich nicht mehr als 21 Drinks pro Woche konsumiert werden dürfen [55]. Larsson et al. stellten in einer Metaanalyse fest, dass ca. 12 g Alkohol ungefähr einem Drink entsprechen und folgende Kategorien in Studien genannt werden: leichter (<1 Drink/d), mäßiger (1–2 Drinks/d) und hoher (> 2–4 Drinks/d) Alkoholkonsum [56]. Studien zu alkoholbedingten Schäden bei Frauen weisen laut Royal Medical Colleges darauf hin, dass das Konsumniveau, bei dem das relative Mortalitätsrisiko ansteigt, etwa 16 g Alkohol/d oder etwa 2 Drinks beträgt [57]. Aberg et al. beobachteten einen J-förmigen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Mortalität bei einem Alkoholkonsum von 0-9 g/d im Vergleich zu lebenslangen Abstinenzlern. Diese Vorteile eines geringen Alkoholkonsums wurden jedoch nur bei Nichtrauchern beobachtet. Ein Alkoholkonsum >30 g/d ergab im Vergleich zu lebenslangen Abstinenzlern ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [58]. Die Daten aus der National Health and Nutrition and Examination Survey III haben Alkoholkonsum mit einer erhöhten Mortalität bei Teilnehmern mit Fettleber und metabolischem Syndrom assoziiert. Diese Befunde deuten eine Überschneidung zwischen NAFLD und ALD an [59].

2. Prognose & Screening

Inzidenz

Statement

Die jährliche Inzidenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung wird je nach Region und Alter auf 28-51 Fälle pro 1000 Personen-Jahre geschätzt.

Starker Konsens

Kommentar

Die Inzidenz der NAFLD wurde bisher nur in wenigen populationsbasierten Studien untersucht. Eine Meta-Analyse aus Asien mit 237 Studien und 13.044.518 Personen ermittelte eine gepoolte jährliche NAFLD-Inzidenzrate von 50,9 Fällen pro 1000 Personen-Jahren (95% CI 44,8-57,4) [60]. Für westliche Länder liegt einer Meta-Analyse zur Folge, die jährliche Inzidenzrate bei 28 pro 1000 Personen-Jahren (95% CI, 19,34-40,57) wobei hier nur Daten aus Israel einfließen [61]. Gemäß einer populationsbasierten Studie aus den USA mit 3.869 NAFLD Patienten und 15.209 Kontrollen stieg im Zeitraum von 1997 bis 2014 die NAFLD-Inzidenz um das 5-fache von 62 auf 329 in 100.000 Personen-Jahren. Dabei zeigte sich ein 7-facher Anstieg in der Gruppe der 18-39-Jährigen [62]. Genaue Angaben zur Inzidenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung fehlen bislang.

Prävalenz

Statements

Die Prävalenz der NAFLD in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung liegt weltweit bei ca. 25%, sie variiert in Abhängigkeit der untersuchten Population, der Region und der verwendeten diagnostischen Modalität. In Deutschland liegt sie bei ca. 23%.

Starker Konsens

Die globale Prävalenz der NASH wird auf 3-5% geschätzt. In Deutschland liegt sie bei ca. 4%.

Starker Konsens

Es gibt wenig Daten zur Prävalenz der NASH Zirrhose in der Allgemeinbevölkerung.

Starker Konsens

Kommentar

Untersuchungen zur Punktprävalenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung zeigen eine große Variabilität, welche u.a. regionalen Unterschieden, den unterschiedlichen diagnostischen Modalitäten und der zugrunde gelegten Definition der NAFLD geschuldet ist, da die Leberbiopsie als Goldstandard in der Diagnostik nicht in populationsbasierten Studien verwendet werden kann. Eine Meta-Analyse von 86 Studien aus 22 Ländern (n=8.515.431) ermittelte auf Basis einer Diagnose mittels Bildgebung eine globale Prävalenz der NAFLD von 25,24% (95% CI: 22,10-28,65). Die publizierten Prävalenzen

waren mit 13,48% (5,69-28,69) am niedrigsten für Afrika und am höchsten für den Mittleren Osten (31,79%; 95% CI, 13,48-58,23) und Südamerika (30,45%; 95% CI, 22,74-39,44) [61]. Für Deutschland lag die NAFLD Prävalenz 2016 bei ca. 23% und wird gemäß einer mathematischen Projektion im Jahr 2030 bei ca. 26% liegen [63].

Es gibt keine populationsbasierten Studien zur Prävalenz der NASH, da hierfür die Gewinnung einer Leberhistologie notwendig ist. Die gepoolte NASH-Prävalenz in „klinisch indizierten“ NAFLD-Biopsien lag global bei 59,10% (95% CI: 47,55-69,73). Bei Patienten „ohne NAFLD-bedingte Indikation“ wie z.B. vor einer Leberlebenspende, lag die NASH-Prävalenz zwischen 6,67% (95% CI: 2,17-18,73) in Asien und 29,85% (95% CI: 22,72-38,12) in Nordamerika [61]. Für Deutschland wird sie auf 4,1% geschätzt, mit einem modellierten Anstieg auf 6% im Jahr 2030 [63].

Bezüglich der Prävalenz der NASH Zirrhose in der Allgemeinbevölkerung gibt es bisher wenig Daten. Die Analyse einer populationsbasierten Kohorte aus den USA im Zeitraum 1999-2002 und 2009-2012 unter Einsatz von Surrogatmarkern für die Fibrose, zeigte einen signifikanten Anstieg der Prävalenz der NASH Zirrhose von 0,178% im Zeitraum 2009-2012 im Vergleich zu 0,072% im Zeitraum 1999-2002 ($p < 0,05$). Die Prävalenz der NAFLD mit fortgeschrittener Fibrose (F3) stieg im gleichen Zeitraum von 0,84 auf 1,75% ($p < 0,001$). Dies entspricht einem Anstieg der Prävalenz um das 2,5-fache für die NASH Zirrhose und einer Verdopplung der NAFLD-assoziierten fortgeschrittenen Fibrosen [64]. Eine Analyse aus der FLAG-Kohorte mit 507 NAFLD-Patienten überwiegend aus der Sekundärversorgung in Deutschland ergab mittels FIB-4-Score (modifizierter Cut-Off-Wert von $>2,67$ für \geq F3) eine Prävalenz der fortgeschrittenen Fibrose bzw. Zirrhose von 10% [65]. Hingegen schätzte ein mathematisches Modell die Prävalenz der fortgeschrittenen Fibrose bzw. Zirrhose (\geq F3) bei NAFLD in Deutschland auf 3,3%, was einer Fallzahl von 600.000 entspricht [63].

Risikofaktoren und Prognose

Definition/Statement

Metabolische Risikofaktoren, insbesondere die (viszerale) Adipositas und der Typ-2-Diabetes, sind mit dem Vorliegen einer NAFLD assoziiert.

Starker Konsens

NAFLD und Typ-2-Diabetes sind im Hinblick auf Inzidenz und Prognose wechselseitig assoziiert.

Starker Konsens

Höheres Alter, männliches Geschlecht sowie eine hispanische Abstammung sind mit dem Vorliegen einer NAFLD assoziiert.

Starker Konsens

Die NAFLD weist eine relevante genetische Prädisposition auf.

Starker Konsens

Die NAFLD ist mit einer erhöhten Mortalität in der Allgemeinbevölkerung verbunden. Diese ist bedingt durch kardiovaskuläre Erkrankungen, Tumorerkrankungen und die Lebererkrankung an sich.

Starker Konsens

Entscheidend für die Prognose ist das Fibrosestadium (Staging).

Starker Konsens

Kommentar

Leberbedingte Morbidität und Mortalität: Bisher galt die histologische NASH als die progressive Verlaufsform der NAFLD; wobei in der Zwischenzeit wiederholt gezeigt wurde, dass auch die NAFL fortschreitend verlaufen kann [66-69]. So lag in einer Meta-Analyse von 11 Studien mit gepaarten Biopsien die Fibroseprogression um ein Stadium bei 14,3 Jahren für die NAFL und bei 7,1 Jahren für die NASH [66]. In einer weiteren großen Studie (n=646) wurde bei bioptisch gesicherter NAFLD und einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren die durchschnittliche Zeit bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose im Endstadium untersucht. Sie lag für F0; F1; F2; F3 und F4 jeweils bei 33,4; 34,1; 22,7; 11,8 und 5,6 Jahren. Das Vorhandensein einer NASH hatte keinen signifikanten Einfluss auf diese Schätzungen (Likelihood Ratio Test >0,05 für alle Fibrosestadien) [68]. Der entscheidende Faktor für die Prognose der NAFLD ist allerdings das zugrundeliegende Fibrosestadium [17]. Das größte Risiko für eine leberspezifische- aber auch die Gesamt-Morbidität und -Mortalität der NAFLD ist die fortgeschrittene Fibrose (F3) und die Leberzirrhose (F4). So bestanden in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren folgende Ereignisraten: 8% Gesamtmortalität, 8% LTX, 19% erstmalige hepatische Dekompensationen, 9% HCC, 3% vaskuläre Ereignisse und 7% nicht-hepatische Malignome. Das transplantationsfreie 10-Jahres-Überleben lag für F3 bei 94% und für F4 bei 45,5%. Bei F3 fanden sich jedoch höhere kumulative Inzidenzen für vaskuläre Ereignisse (7% vs. 2%) und nicht-hepatische Malignome (14% vs. 6%). Bei Patienten mit Leberzirrhose war hingegen der Anteil an hepatischen Dekompensationen und HCC erhöht: 44% vs. 6% und 17% vs. 2,3% [18].

Diese Daten deuten darauf hin, dass die kardiovaskuläre und nicht-hepatische Morbidität und Mortalität bei nicht-zirrhosen NAFLD Patienten im Vordergrund steht [70], während mit manifester Leberzirrhose die Komplikationen der fortgeschrittenen Lebererkrankung die weitere Prognose bestimmen. Zu letzteren zählt zum einen das Risiko einer HCC-Entwicklung. Je nach Region und Studienpopulation liegen die Prävalenzen zwischen 0,8% und 34% [18,71-75]. Die große Herausforderung besteht darin, dass bei NAFLD ein HCC in 20-50% auch in nicht-zirrhoser Leber entstehen kann [72,74,76,77].

NAFLD wird zunehmend eine Indikation für eine LTX. In den USA stellt sie mit einer Zunahme um 167% im Zeitraum 2003-2014 aktuell die zweithäufigste LTX-Indikation dar; in Deutschland ist der Trend konstant steigend [78,79].

Kardiovaskuläre und nicht-hepatische Morbidität und Mortalität: Abhängig vom Fibrosestadium haben Patienten mit NAFLD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine erhöhte leberbezogene Sterblichkeit und Gesamtmortalität [17,18,61]. An erster Stelle stehen hierbei kardiovaskuläre

Todesursachen [61,80]. In einer retrospektiven Analyse von 619 NAFLD-Patienten über den Zeitraum 1975-2005 und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,6 Jahren, waren kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache (38%), gefolgt von nicht-hepatischen Tumorerkrankungen (19%) und Komplikationen einer Leberzirrhose (8%) [71]. Ähnliche Daten kommen aus zwei prospektiven Studien aus Schweden mit einem Follow-Up bis zu 33 Jahren: kardiovaskuläre Todesursachen 43% bzw. 48%, nicht-hepatische Tumoren 23% bzw. 22% und leberbezogene Sterblichkeit 9% bzw. 10% [81,82].

Extrahepatische Tumoren: Eine Meta-Analyse mit 6.263 Patienten zeigte, dass die NAFLD mit dem Auftreten von kolorektalen Adenomen assoziiert ist (OR 1,74; 95% CI: 1,53-1,97) [83]. Patienten mit NAFLD wiesen in einer Studie mit 25.497 Teilnehmern und einer Beobachtungszeit von 7,5 Jahren neben dem bekannten HCC-Risiko vor allem bei fortgeschrittener Fibrose eine erhöhte Inzidenz für kolorektale Karzinome bei Männern und für Mammakarzinome bei Frauen auf [84].

Screening

Empfehlungen

Ein Screening auf NAFLD bei Erwachsenen kann für die Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Eine (nicht-invasive) Abklärung sollte erfolgen, wenn Risikofaktoren für die Entwicklung einer NASH vorliegen. Ein Screening sollte deshalb bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, einem metabolischen Syndrom, Übergewicht/ Adipositas oder einem arteriellen Hypertonus durchgeführt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Patienten mit anhaltend oder wiederkehrend erhöhten Leberwerten sollten ebenso auf das Vorliegen einer NAFLD untersucht werden.

Empfehlung, starker Konsens

Das Screening sollte von Hausärzten oder primärärztlich tätigen Medizinern (Pädiater, hausärztliche Internisten, u.a.) durchgeführt werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Diabetologen, Endokrinologen und Kardiologen sollten ebenfalls Patienten aus Risikogruppen hinsichtlich NAFLD evaluieren.

Empfehlung, starker Konsens

Das Screening sollte mittels Sonographie und nicht-invasiven Scores erfolgen, die aus Routineparametern berechnet werden (z.B. routinemäßig verfügbare Laborwerte, anthropometrische Werte wie BMI, Taillenumfang etc.).

Empfehlung, starker Konsens

Patienten, die wiederholt oder kontinuierlich eine relevante Erhöhung der GPT/ ALT aufweisen, sollen unabhängig von den Screening-Ergebnissen einem Gastroenterologen/ Hepatologen zur weiteren Abklärung zugewiesen werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Eine NAFLD verläuft in der Regel asymptomatisch und wird häufig inzidentell diagnostiziert [85]. Für ein allgemeines Bevölkerungsscreening ist trotz der NAFLD-Prävalenz von 20-30% die Progression zur NASH und NASH Fibrose nicht hoch genug [86,87]. Umso wichtiger erscheint das Screening in der Gruppe von Patienten mit erhöhtem Risiko. Allein erhöhte Leberwerte reichen als Entscheidungskriterium nicht aus, da auch bei normalen Transaminasen eine NAFLD vorliegen kann. T2DM und Übergewicht sind eindeutige unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer NASH bedingten Fibrose [88,89]. Mehrere Studien zeigen die deutliche Assoziation mit Faktoren des metabolischen Syndroms [90-92]. Bei Vorliegen der genannten Risikofaktoren steigt die NAFLD-Prävalenz auf 60-75% an und rechtfertigt damit ein Screening [86]. In deutschen Kohorten wiesen Patienten mit NAFLD zusätzlich zu den oben genannten Risikofaktoren ein höheres Lebensalter >50 Jahre auf [65,93]. Bei verschiedenen Erkrankungen sollte eine NAFLD abgeklärt werden. So besteht eine wechselseitige Korrelation zur koronaren Herzerkrankung. Auch bei polycystischem Ovarsyndrom (PCOS), der Schlafapnoe, Hypothyreose, Depressionen oder einer Niereninsuffizienz sollte an eine NAFLD gedacht werden [31,94]. Ein generelles Verwandten-Screening erscheint nicht gerechtfertigt. Ein Screening unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren ist durch die Vermeidung leberspezifischer Erkrankungen und Endpunkte zumindest in den USA kosteneffektiv [95]. Eine Entscheidung über die Durchführung des Screenings bemisst sich mehr an den Versorgungsstrukturen eines jeweiligen Gesundheitssystems als an der Verfügbarkeit bestimmter Verfahren. Allerdings muss die Gestaltung des Screening-Algorithmus an den Möglichkeiten der das Screening Durchführenden ausgerichtet werden (siehe oben) [96-98]. In Deutschland werden fast alle Patienten primär durch Hausärzte versorgt. Ein gewisser Anteil der in der Risikopopulation definierten Patienten wird Spezialisten zugewiesen (Diabetologen/ Endokrinologen, Kardiologen). Zahlreiche Patienten mit T2DM, Adipositas und arteriellem Hypertonus werden jedoch ausschließlich durch Hausärzte behandelt (z.B. im Rahmen sogenannter Disease-Management-Programme).

Ein umfassendes Risikopopulationsscreening in Deutschland kann aufgrund des Zugangs zu den Patienten nur in den Händen der Hausärzte (bzw. primärärztlich versorgenden Ärzte) liegen, eventuell unterstützt durch Diabetologen und Kardiologen. Diese Ärztesgruppe ist besonders geeignet, in der Breite die wesentlichen Risikoerkrankungen für NAFLD zu identifizieren und somit das individuelle NAFLD-Risiko bei diesen Patienten zu bestimmen [99]. Diese Einschätzung entspricht auch aktuellen Empfehlungen der EASL [100,101] und einem erst kürzlich entwickelten Algorithmus für Allgemeinmediziner und Diabetologen [102]. Da das Screening vorwiegend von Hausärzten durchgeführt werden sollte, müssen die Screeninginstrumente zwecks Erhöhung der Akzeptanz breit

verfügbar, preiswert und nicht-invasiv sein [94,98,99]. Ein Zwei-Schritt-Design mit Überprüfung von Steatose und Fibrosierisiko verbessert die Spezifität (und teilweise sogar die Sensitivität) des Screenings [97,103]. Positiv gescreeente Patienten sollten einem Gastroenterologen/ Hepatologen vorgestellt werden, um eine weitere Abklärung zu ermöglichen. Patienten mit langdauernden oder wiederholten Erhöhungen der GPT/ ALT sollten grundsätzlich zur weiteren Abklärung überwiesen werden, da sie generell ein erhöhtes Risiko für eine Lebererkrankung aufweisen [104-106]. Unter der Annahme, dass eine mindestens moderate Steatose relevant ist, ist die Leistung des Fatty Liver Index (FLI) und des NAFLD Liver Fat Score (LFS) am besten (höchste AUROC-Werte bei einer PPV von 99%, allerdings ohne verlässlichen Ausschluss einer Steatose bei Werten unter dem jeweiligen Cut-Off) [107-109]. Der FLI kann aus Routinewerten in der Hausarztpraxis ermittelt werden und sollte daher eingesetzt werden, wenn z.B. ein Ultraschall nicht durchführbar ist [100]. Scores mit einfach verfügbaren Routineparametern für das Fibrosierisiko sind z.B. NAFLD Fibrosis Score (NFS), der FIB-4 Score, der APRI Score, der Forns Score und der BARD Score. Dabei sind die ersten beiden (NFS, FIB-4) den letzten dreien (APRI, Forns, BARD) beim Screening der Fibrose im NAFLD-Kollektiv überlegen [19,110] und auch in Deutschland untersucht worden [93,111]. In einem aktuellen systematischen Review konnte dies insbesondere für den härtesten Endpunkt (Mortalität) bestätigt werden [112]. FIB-4 und NFS sind auch für das Screening von Patienten mit normaler ALT geeignet [113] und lassen sich einfach über Internet-basierte Rechner ermitteln.

Im Populationsscreening weisen alle Scores deutliche Schwächen auf [114]. Die Diskriminierungsleistung aller Tests ist deutlich besser in Risikokollektiven [114]. Sowohl FIB-4 als auch NFS haben bei Patienten >65 Jahren eine geringere Spezifität [115], die die Zuweisungsrate zum Spezialisten durch einen höheren Anteil falsch-auffällig Gescreeenter erhöhen kann. Daten aus einer Screening-Studie mit Typ-2-Diabetikern zeigen, dass der Einsatz altersadjustierter Grenzwerte beim FIB-4 (bei der Abgrenzung negativ vs. intermediär) die Zahl der intermediär getesteten Patienten reduziert (von 38,3 auf 15,4%) [97]. Eine umfassende kritische Bewertung nicht-invasiver Screening- und Diagnosemarker findet sich in den aktuellen EASL Clinical Practice Guidelines von 2021 und Reviews [101,116].

Die in [Abbildung 1](#) vorgeschlagene Screeningstrategie lehnt sich an rezente Vorschläge an, berücksichtigt die oben genannten Voraussetzungen eines Risikoscreenings durch Hausärzte bzw. primärärztlich Tätige, kann aber in verschiedenen Bereichen gegenwärtig nicht evidenzbasiert sein. Dies betrifft insbesondere den Umgang mit der intermediären Risikogruppe, das Screeningintervall bei Niedrigrisikopatienten und die Kosteneffektivität des gesamten Algorithmus. Zudem erfordert die gegebene Screeningempfehlung ggf. eine Schulung der Hausärzte.

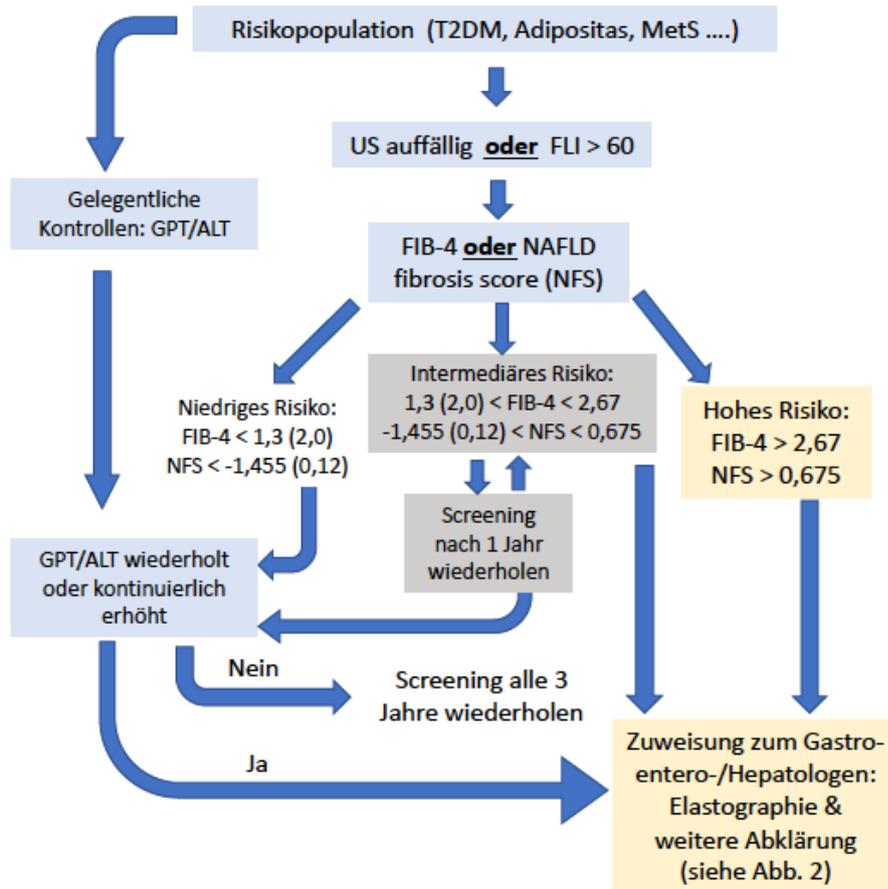


Abbildung 1: Screeningalgorithmus

Möglicher Screeningalgorithmus, der die beiden Hauptelemente (Erfassung von Steatose **und** Fibrosierisiko) enthält, nach Verfügbarkeit modifiziert und in der Hausarztpraxis durchgeführt werden kann. Der Algorithmus korrespondiert gut zum sogenannten Europäischen Algorithmus der EASL-Clinical Practice Guidelines [101,117] und zu einem kürzlich vorgeschlagenen Vorgehen für Hausärzte und Diabetologen [102], ist aber einfacher in der Handhabung. Die Abfolge von FLI (*Fatty Liver Index*) und FIB-4 ist in einem Risikokollektiv mit Typ-2-Diabetikern dezidiert für das Screening untersucht worden [97]. Die Anwendung altersadjustierter Grenzwerte (in Klammern) ist sinnvoll, um den hohen Anteil an intermediär getesteten Personen zu reduzieren. Der Umgang mit Patienten mit intermediärem Risiko ist Gegenstand der Diskussion und kann unterschiedlich gestaltet werden (Re-Screening oder direkte Zuweisung zum Hepatologen).

Stellenwert der transabdominellen Sonografie der Leber bei NAFLD

Empfehlung

Transabdomineller Ultraschall (US) sollte im Screening als primäre Bildgebung bei Patienten mit V.a. NAFLD eingesetzt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Es wird Bezug genommen auf die S3-Leitlinie HCC [11]. US ist eine breit verfügbare, kosteneffektive, strahlungsfreie Methode, die eine Beurteilung der Leberverfettung erlaubt. Eine Leberverfettung führt zu einer Zunahme der Echogenität des Leberparenchyms. Mit steigender Verfettung ergibt sich eine

dorsale Abschwächung des Parenchymsignals. US ist somit als Screeningmethode in Bezug auf eine Leberverfettung geeignet. Bei moderater und schwerer Lebersteatose wird eine gute Sensitivität (ca. 85%) bei einer Spezifität von ca. 94% erreicht [118]. Die besten Ergebnisse sind ab einem Leberfettgehalt von über 12,5% zu verzeichnen. Ab diesem Schwellenwert ergab sich kein signifikanter Unterschied der AUROC-Werte im Vergleich zur ¹H-Magnetresonanztomographie (MRS) [119]. Allerdings ist die Sensitivität bei geringerer Verfettung und insbesondere bei mikrovesikulärer Verfettung deutlich schlechter (Sensitivität 69%) [120]. Ein Ausschluss einer Steatosis hepatis ist somit sonographisch nicht möglich. Bezogen auf etwaige Fibrosierung der Leber erlaubt die US-Diagnostik keine sichere Feststellung und keine verlässliche Stadieneinteilung. Scherwellenelastografieverfahren können zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose und Leberzirrhose bei NASH herangezogen werden. Siehe auch Kapitel Diagnostik.

Stellenwert von MRT und CT bei Diagnostik und Screening der NAFLD

Empfehlungen

Die Computertomografie (CT) und die MRT sollten nicht als Such- oder Screeningmethoden für die NAFLD eingesetzt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Wenn MRT oder CT aus anderer Indikation vorliegen, können diese Befunde für die Diagnose einer NAFLD herangezogen werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Die CT sollte wegen ihrer Strahlenexposition nicht als Screeningmethode zur Detektion einer NAFLD eingesetzt werden. Eine Differenzierung zwischen NAFL und NASH ist mit der CT nicht möglich. Methodisch stellt die CT jedoch eine gut reproduzierbare und objektive bildgebende Methode zur Darstellung des Fettgehalts der Leber dar. Eine Leberverfettung kann bei einem Dichteverhältnis von Leber und Milz im nativen CT mit einem Cut-Off Wert >1,1 als mindestens mittelgradige Leberverfettung diagnostiziert werden [121]. Die Dual-Energy CT (DECT) ist eine neuere Technik, bei der durch Schwächungsmessungen mit zwei unterschiedlichen Energiespektren Rückschlüsse auf die Zusammensetzung von Geweben möglich sind. Einzelne Studien an kleineren Kollektiven haben vielversprechende Ergebnisse für die Quantifizierung des Fettgehalts in der Leber auch im Vergleich zur Magnetresonanztomographie zeigen können [122].

Die MRT ist ein bildgebendes radiologisches Verfahren, das ohne jede Strahlenexposition auskommt. Prinzipiell kann durch verschiedene MR-Techniken der Anteil von Wasser und Fett in der Leber separiert werden. Die Sequenzen basieren prinzipiell auf Fettsuppressionstechniken wie etwa der selektiven Fettsuppression, der selektiven Fettanregung oder der sog. „short-tau inversion recovery“ (STIR)-Sequenz. Eine weitere Herangehensweise ist die „In-Phase“- und „Außer-Phase“-Bildgebung, bei der die unterschiedlichen Frequenzen von Fett und Wasser im Gewebe im Sinne des „chemical shift imagings“ genutzt werden. Ausreichend große Studien fehlen hier noch, einzelne

Studien mit histopathologischer Korrelation an relativ kleinen Populationen erscheinen vielversprechend bezüglich einer exakten Fettbeurteilung [123,124].

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) hat in der Literatur die höchste Genauigkeit für die Fettbeurteilung, ist jedoch gegenwärtig aufgrund fehlender Vereinheitlichung der Methodik und hohen Anforderungen an Hard- und Software auf Forschungszentren begrenzt. Ähnliches gilt derzeit für die MR-Elastographie [125,126]. Die MR-basierte Quantifizierung des Leberfettgehalts mittels „proton density fat-fraction“ (PDFF) wird aufgrund der hohen Genauigkeit, einfachen Nachverarbeitung und besseren Verfügbarkeit zunehmend als beste Methode anerkannt [127]. Verglichen mit der Histologie als Referenzstandard haben PDFF-basierte Bestimmungen eine hohe diagnostische Genauigkeit für den Nachweis einer Steatose (histologisch Grad 1-3) mit einer AUROC von 0,99 (05% CI 0,98-1,00), einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 100% bei einem Schwellenwert von 3,7% [128].

Eine MR-basierte Differenzierung von NAFL und NASH erscheint in Publikationen mit der Anwendung von leberspezifischen Kontrastmitteln und dem sogenannten „T1-Mapping“ gegenwärtig sehr aussichtsreich, stellt jedoch bei kleinen Fallzahlen [129,130] eine Methode dar, die noch nicht im klinischen Alltag angekommen ist.

Stellenwert von Biomarkern für das NAFLD Screening

Empfehlungen

Der FLI (Fettleber Index) kann für die nicht-invasive Bestimmung des Fettgehaltes der Leber im Rahmen des Screenings eingesetzt werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Andere nicht-invasive Scores, z.B. FIB-4 oder NAFLD Fibrosis Score (NFS), können bereits im Rahmen des Screenings eingesetzt werden, um eine Risikokonstellation (fortgeschrittene Fibrose) zu identifizieren.

Empfehlung offen, starker Konsens

Genetische Analysen im Rahmen einer Screeninguntersuchung können derzeit nicht empfohlen werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Eine Vielzahl von Tests und nichtinvasiver Algorithmen sind zur Diagnose einer hepatischen Steatose und Leberfibrose entwickelt worden. Der NAFLD Fibrosis Score (NFS) ist über eine Online-Eingabemaske (<https://nafldscore.com>) leicht aus Standard-Laborwerten zu berechnen. Für die Berechnung werden folgende Parameter eingegeben: Alter, BMI, Diabetes ja/nein, AST, ALT, Thrombozyten und Albumin. Ein Wert unter $-1,455$ schließt eine fortgeschrittene Fibrose mit 90% Sensitivität aus. Ein NFS $>0,676$ diagnostiziert eine fortgeschrittene Fibrose mit 97% Spezifität und 67% Sensitivität. Der zweite häufig verwendete Algorithmus zur nicht-invasiven Fibrosevorhersage ist der FIB-4. Er ist aus den Werten für AST, ALT, Blutplättchen und dem Alter des Patienten einfach zu

berechnen. Die Auswertung beruht auf zwei Grenzwerten: Patienten mit einem Wert $<1,45$ haben ein geringes Fibrosiserisiko, während Patienten mit einem Wert $>2,67$ ein hohes Risiko für eine fortgeschrittene Fibrose haben [131]. Da beide Scores weitgehend auf Routineparametern beruhen, sind sie für den Einsatz im Rahmen eines Screenings gut geeignet. Weitere nichtinvasive Fibrose-Scores wie z.B. das Verhältnis von AST zu Blutplättchen (AST/platelet ratio, APRI) oder der BARD Score zeigen gute negative Prädiktionswerte (NPV) und sind daher zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose geeignet. Eine aktuelle Meta-Analyse von 16 Studien ergab, dass der ELF (Enhanced Liver Fibrosis) Test zur Diagnose einer fortgeschrittenen Leberfibrose bei NAFLD Patienten geeignet ist [132]. Der Test zeigte besonders bei Populationen mit niedriger NAFLD Prävalenz (z.B. bei Einsatz in der Primärversorgung) einen hohen negativen Prädiktionswert. Im Gegensatz zum NFS und FIB-4 umfasst der ELF-Test eine Kombination von drei Werten, die nicht standardmäßig ermittelt werden: Typ III Prokollagen Peptid (PIIINP), Hyaluronsäure (HA) und Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP1). Daher sind weitere Studien erforderlich, um den Nutzen dieses Markerpanels in der Primärversorgung zu ermitteln. Der Fettleber Index (FLI) wurde 2006 von Bedogni et al. [133] entwickelt. Die Berechnung erfolgt auf der Basis von BMI, Taillenumfang, Gamma-glutamyltransferase (γ GT) und Triglyzeriden. Der FLI hat in Studien eine diagnostische Aussagekraft (AUROC) von 0,813 (95% CI, 0,797-0,830) für die Detektion einer Fettleber gezeigt [134]. Die Messung von Cytokeratin 18 (K18, Neo-Epitop K18Asp396-NE) im Serum kann bei der Unterscheidung zwischen NAFL und NASH helfen: Höhere Konzentrationen von K18 Fragmenten konnten im Blut von Patienten mit NASH nachgewiesen werden. K18 im Serum kann mit einem M30 ELISA gemessen werden. Neuere Meta-Analysen zeigen eine diagnostische Aussagekraft (AUROC) von 0,82 (0,76–0,88) für die Detektion von NASH Patienten [135]. Bis dato sind eine Reihe unterschiedlicher Grenzwerte für K18 Serumkonzentrationen publiziert worden, was die Anwendung dieses Biomarkers erschwert.

Genetische Risiken (z.B. PNPLA3): Es wird angenommen, dass etwa 20% des gesamten NAFLD Risikos durch individuelle Prädisposition verursacht werden und 80% durch Umweltfaktoren [136]. Insbesondere Träger des *PNPLA3* p.I148M Risikoallels haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Fettleber. Das seltenere Risikoallel erhöht auch das Risiko für die Entwicklung eines Leberschadens: Träger entwickeln häufiger eine Leberfibrose, Zirrhose und HCCs [137,138]. Das *PNPLA3* p.I148M Risikoallel liegt homo- oder heterozygot bei etwa 50% aller Kaukasier vor, und ist damit ein häufiger Risikofaktor für eine hepatische Steatose und Fibrose. Weitere, seltenere Varianten, z.B. in den *MBOAT7* und *TM6SF2* Genen, sind als kausale pathogenetische Faktoren der NAFLD beschrieben worden. Neuere Studien haben protektive Effekte von Genvarianten in *MARC1* und *HSD17B13* zeigen können. Eine aktuelle Analyse [139] von Patientenkohorten aus Italien, Großbritannien, Deutschland und aus der UK Biobank zeigte, dass polygene Risikoabschätzungen basierend auf dem Vorliegen von Risikovarianten in den o.a. vier Genen eine Stratifikation von NAFLD Patienten hinsichtlich ihres Leberkrebsrisikos erlauben. Die mittlerweile niedrigen Kosten für genetische Analysen ermöglichen eine Verwendung der Genotypisierung im klinischen Alltag. Eine routinemäßige Genotypisierung von Patienten mit NAFLD ist jedoch noch nicht zu rechtfertigen. Eine kürzlich publizierte Biomarkerkombination aus K18-Fragmenten, C-terminalem Pro-Kollagen Typ-III N-terminalem Peptid (Pro-C3), *PNPLA3* p.I148M Genotyp und Acetyl-high mobility group box 1 konnte

die diagnostische Genauigkeit für eine NASH bei Patienten mit NAFLD signifikant verbessern (AUROC = 0,87, Sensitivität 0,71, Spezifität 0,87) [140].

Neue Entwicklungen (Mikrobiota, spezifische Bildgebung, neue Biomarker, KI-basierte Algorithmen u.ä.)

Empfehlung

Eine systematische Stuhluntersuchung zum Screening der Patienten auf NAFLD kann nicht empfohlen werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass das intestinale Mikrobiom sowohl an der Entstehung als auch an der Progression einer NAFLD beteiligt ist [141-143]. NASH-Patienten zeichnen sich z.B. durch eine andere Zusammensetzung des Darmmikrobioms mit höheren fäkalen Spiegeln an kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs) und einer vermehrten Häufigkeit von SCFAs produzierenden Bakterien aus. Diese Veränderungen sind mit immunologischen Merkmalen der NAFLD Progression verbunden [144]. Allerdings lässt sich aktuell keine spezifische Mikrobiota-Komposition für die NAFLD bestimmen [145]. Daher eignet sich die Stuhl Diagnostik zum jetzigen Zeitpunkt nicht für das Screening oder die Diagnose einer NAFLD [146].

3. Diagnostik

Erstdiagnostik

Empfehlung

Transabdomineller Ultraschall (US) sollte als primäre Bildgebung bei Patienten mit V.a. NAFLD eingesetzt werden, erlaubt aber keinen Ausschluss einer Steatosis hepatis und keine Unterscheidung zwischen NAFL und NASH.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Hier wird Bezug genommen auf die S3-Leitlinie HCC [11] die EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline NAFLD [117] sowie aktuelle Übersichtsarbeiten [147]. Ultraschall ist eine breit verfügbare, kosteneffektive und strahlungsfreie Methode, die die Diagnose einer Leberverfettung erlaubt, wenn sich das Leberparenchym mit gesteigerter Echogenität darstellt. Bei höhergradiger Verfettung ergibt sich zusätzlich eine dorsale Abschwächung des Parenchymsignals. US ist somit als Screening-Methode für die Feststellung einer Leberverfettung geeignet [148]. Für die sichere Anwendung der US-Diagnostik sind Kenntnisse der Schallphysik und Gerätekonfiguration erforderlich. Die Untersuchung sollte daher unter Anleitung von bzw. durch erfahrene Untersucher erfolgen. Unter diesen

Voraussetzungen hat US eine exzellente Spezifität (>95%) für die Detektion der höhergradigen Leberverfettung [149], die Sensitivität ist aber für gering ausgeprägte Veränderungen (z.B. für Steatosegrad S1 65%) unzureichend [120]. Ein Ausschluss einer Steatosis hepatis ist somit sonographisch nicht möglich.

Controlled Attenuation Parameter

Empfehlung

Die Controlled Attenuation Parameter (CAP) Technologie kann in Verbindung mit der Lebersteifigkeitsmessung zur orientierenden Abschätzung des Ausmaßes der Leberverfettung eingesetzt werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Statement

Eine exakte nicht-invasive Feststellung des Steatosegrads ist mittels CAP nicht möglich. Bei höhergradiger Adipositas ist eine kritische Befundinterpretation erforderlich.

Starker Konsens

Kommentar

Die Analyse der Ultraschallsignal-Abschwächung (Attenuation) stellt einen quantitativen Parameter zur Beurteilung des Steatoseausmaßes dar. Die Controlled Attenuation Parameter (CAP)-Technologie ist eine in die Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTE) implementierte Software, die die Signalabschwächung der Ultraschallimpulse während der Lebersteifigkeit auswertet [150]. CAP war zunächst nur für die M-Sonde der VCTE verfügbar und zeigte hier in zahlreichen Histologie-kontrollierten Studien eine gute diagnostische Genauigkeit zur Detektion und Graduierung der Steatose bei Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie [151]. Der ermittelte Cut-off für die Detektion der Steatose lag dabei bei 248 dB/m [151]. Für NAFLD-Patienten ist jedoch aufgrund der häufig bestehenden Adipositas in vielen Fällen eine XL-Sonde indiziert. Die bisher vorliegenden Histologie-kontrollierten Daten zu XL-CAP zeigten eine potentiell hohe diagnostische Genauigkeit zur Detektion der Steatose bei NAFLD-Verdacht (Sensitivität 80% und Spezifität 83% bei einem Cut-off von 302 dB/m²) [152]. CAP zeigte jedoch bei NAFLD auch bei adäquater Kombination von M- und XL-Sonde keine ausreichende Genauigkeit zur Differenzierung der einzelnen Steatosegrade [153]. Verschiedene Qualitätsindikatoren [154] führten in einer Meta-Analyse individueller Patientendaten zu keiner Verbesserung der Treffsicherheit von CAP [153].

In Pilotstudien war das CAP-Verfahren zur Verlaufsbeurteilung der Steatose, z.B. nach bariatrischer Intervention, geeignet [155]. Die prognostische Bedeutung einer CAP-Reduktion ist bislang nicht belegt [156]. Für das Attenuation Imaging (ATI) liegen erste Daten im Vergleich zur Histologie und dem MRT vor [157,158]. Die diagnostische Genauigkeit des ATI zur Detektion der Steatose war dabei tendenziell höher als die von CAP (AUC 0.90 vs. 0.85). Die routinemäßige klinische Anwendung der CAP in der NAFLD Diagnostik kann aufgrund der begrenzten Datenlage aktuell nicht empfohlen werden.

Stellenwert von MRT und CT bei der Diagnostik der NAFLD

Empfehlung

Magnet-Resonanz-basierte Verfahren (MR-PDFF, MR-S) können durchgeführt werden, um Fett in der Leber zu quantifizieren. Die Computertomographie (CT) sollte nicht in der primären Diagnostik der NAFLD eingesetzt werden.

Empfehlung offen/ Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Es wird Bezug genommen auf die EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline NAFLD [117]. Die CT sollte wegen ihrer Strahlenexposition nicht als primäre diagnostische Methode zur Detektion einer NAFLD eingesetzt werden. Methodisch stellt die CT jedoch eine gut reproduzierbare und objektive bildgebende Methode zur Darstellung des Fettgehalts der Leber dar. Eine Leberverfettung kann mittels multiparametrischer Vergleiche der Signalschwächung des Parenchyms im nativen CT diagnostiziert werden. Z.B. ist die Abschwächung des Parenchymsignals von mehr als 10 Hounsfield-Einheiten im Vergleich zur Milz ein geeignetes diagnostisches Kriterium. Die Sensitivität für eine gering ausgeprägte Verfettung ist jedoch niedrig [159].

Prinzipiell kann durch verschiedene MR-Techniken der Anteil von Wasser und Fett in der Leber separiert werden. Die Proton Density Fat Fraction (PDFF) Methode ermittelt das Signalverhältnis von Triglycerid-Protonen im Vergleich zur Gesamtmenge der Protonen (Triglyceride und Wasser). Die Angabe erfolgt in Prozent [160]. Die MR-PDFF zeigte in mehreren Vergleichsstudien die höchste Sensitivität und Spezifität aller nicht-invasiven Verfahren zur Detektion der hepatischen Steatose [147,161] und ist aktuell die einzige Methode, die das Ausmaß der Steatose bei NAFLD zuverlässig nicht-invasiv graduieren kann. Zu beachten ist dabei, dass die Angaben auf dem relativen Triglyceridanteil beruhen, aber keine Aussage hinsichtlich der histologischen Fettverteilung treffen können [162]. Aufgrund der diagnostischen Präzision erscheinen MR-basierte Verfahren als Referenzstandard für diagnostische und interventionelle Studien geeignet [160,163]. Die klinische Bedeutung ist jedoch gegenwärtig aufgrund der geringen Verfügbarkeit und der Anforderungen an Hard- und Software auf Zentren mit entsprechender Expertise begrenzt. Die prädiktive Bedeutung der mittels MR-Techniken charakterisierten Steatosedynamik in Therapiestudien ist noch nicht abschließend definiert [125,156].

Diagnostischer Algorithmus

Empfehlungen

Bei Erstdiagnose einer NAFLD sollte bei allen Patienten eine Risikostratifizierung hinsichtlich des zugrundeliegenden Fibrosestadiums durchgeführt werden. Hierfür sollten nichtinvasive Tests/ Scores (NFS, FIB-4) oder die Elastographie, ggfs. auch in Kombination eingesetzt werden. (Siehe [Abbildung 2](#), diagnostischer Algorithmus)

Empfehlung, starker Konsens

Die Kontrollintervalle für nicht-invasive Testverfahren sollten sich am Ausgangsbefund orientieren.

Empfehlung, starker Konsens

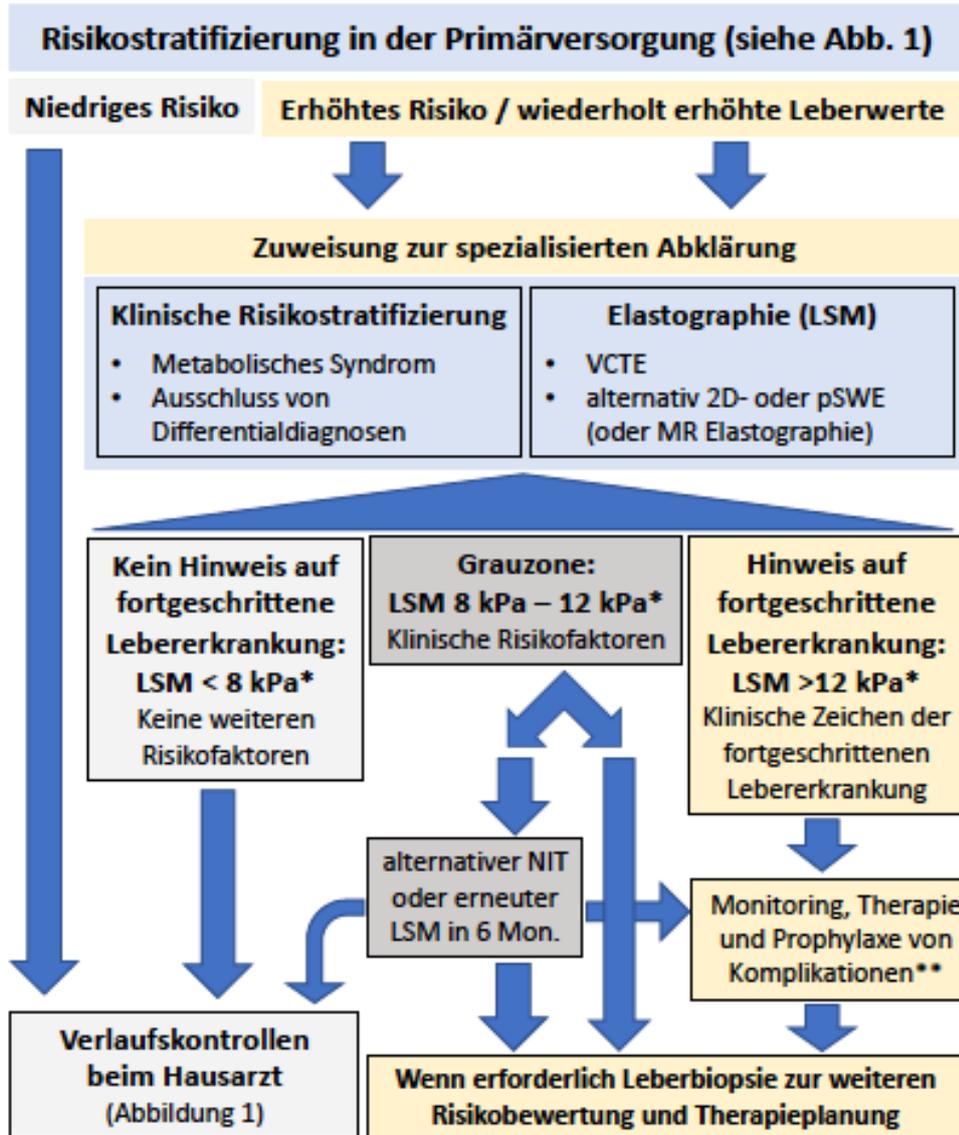


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei NAFLD und Verdacht auf erhöhtes Progressionsrisiko. (Konsens)

LSM: Leber-Steifigkeitsmessung; VCTE: Vibration Controlled Transiente Elastography; 2D-SWE: 2D-Scherwellen-Elastographie; pSWE: Point-Shearwave Elastography; NIT: Nicht-Invasiver (Fibrose) Test; *Die diagnostischen Grenzwerte beziehen sich auf die VCTE. Bei Verwendung eines anderen Elastographieverfahrens müssen methodenspezifische Vorgaben beachtet werden. Hausarzt: Allgemeinmediziner oder primärärztliche Versorgung. ** Bezüglich der Leber-assoziierten Komplikationen wird auf Kapitel 5 verwiesen.

Kommentar

Für die primäre Abklärung von Risikopatienten (z.B. mit Adipositas, T2D oder metabolischem Syndrom), bei denen in der bildgebenden Diagnostik (z.B. mittels US) eine Leberverfettung

nachgewiesen wurde oder die erhöhte Leberwerte (GOT, GPT und/oder γ GT) aufweisen und bei denen nach Ausschluss anderer Ursachen der Verdacht auf eine NAFLD besteht, sind nicht-invasive Fibrose-Scores wie FIB-4 oder NFS für die Risikobewertung geeignet [31,117]. Aufgrund des hohen negativen prädiktiven Werts von FIB-4 oder NFS ($\geq 90\%$) [164,165] kann mit diesen unter Berücksichtigung des jeweils niedrigen Grenzwertes (FIB-4 $\leq 1,3$ bzw. NFS $< -1,455$) eine fortgeschrittene Fibrose mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit niedrigem Fibrosierisiko kann in regelmäßigen Abständen eine Verlaufskontrolle, z.B. von FIB-4 oder NFS und der Transaminasen, vorgenommen werden. Bei Patienten mit FIB-4 oder NFS im intermediären (zwischen den beiden Grenzwerten liegenden) oder hohen (FIB-4 $\geq 2,67$ bzw. NFS $> 0,676$) Bereich wird nach Berücksichtigung relevanter Komorbiditäten als weiteres Testverfahren eine Elastographie mittels VCTE empfohlen [31,101,117,147]. Alternativ können Scherwellen-basierte Elastographieverfahren verwendet werden, wobei die Hersteller-spezifischen Cut-offs berücksichtigt werden müssen [166]. Scherwellen-Elastographie (SWE)-Verfahren sind als Softwarekomponenten für viele moderne Ultraschallgeräte verfügbar und können somit bei der Durchführung einer Abdomen-Sonographie einfach angewendet werden (siehe Empfehlung zur Erstdiagnostik). Allerdings sind die SWE-Verfahren im Vergleich zur VCTE weniger gut für die Risikostratifizierung der NAFLD evaluiert und werden in den aktuellen Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften zur Abklärung der NAFLD noch nicht berücksichtigt (EASL-Guideline 2016, AASLD Practice Guidance NAFLD 2018) [31,117,147].

Die Elastographie kann mit dem OPS Code 3-034 Version 2021 (Komplexe differenzialdiagnostische Sonographie mittels Tissue Doppler Imaging und Verformungsanalysen von Gewebe) abgerechnet werden.

Die durch VCTE ermittelte LSM wies in mehreren Studien einen hohen negativen prädiktiven Wert für den Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose auf, wobei sich die Cut-offs nur geringfügig unterschieden [152,167,168]. Daher kann für die Praxis ein LSM-Wert von 8 kPa als sensitiver Schwellenwert betrachtet werden. LSM-Werte im Bereich > 12 kPa zeigen eine hohe Sensitivität für das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose [101,169]. Bei korrekter Anwendung von M- und XL-Sonde sind keine Anpassungen der Cut-offs erforderlich [152,170]. Patienten mit FIB-4 $> 1,3$ oder NFS $\geq -1,455$ und einer LSM unterhalb des niedrigen Grenzwertes (< 8 kPa) können Verlaufskontrollen, z.B. von Transaminasen, FIB-4/NFS und VCTE, in regelmässigen Intervallen zugeführt werden. Patienten, bei denen die ermittelte LSM zwischen dem niedrigen und hohen Grenzwert liegt (8-12 kPa) weisen ein mittleres Risiko für das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose und benötigen eine weitere Abklärung. Für diese Patienten sollte die Durchführung einer Leberbiopsie erwogen werden. Eine Leberbiopsie sollte auch bei Patienten mit hoher LSM von > 12 kPa Berücksichtigung finden, wenn nicht bereits durch Laborparameter, klinische Symptome oder bildgebende Diagnostik eindeutige Hinweise auf eine Leberzirrhose bestehen (**Abbildung 2**). Patienten, bei denen mittels nicht-invasiver Verfahren eindeutige Hinweise auf ein Leberzirrhose bestehen oder mittels Leberbiopsie eine fortgeschrittene Fibrose/ Zirrhose bestätigt wurde, benötigen eine regelmässige Überwachung bezüglich der Entwicklung von Leber-assoziierten Komplikationen (siehe auch Kapitel 5 und Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer:

032/053OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-billiäre-karzinome> (Zugriff am: 31.07.2021) [171].

Stellenwert der Elastographie und Biopsie

Empfehlungen

Ultraschall-basierte Elastographie-Verfahren können zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose und Leberzirrhose bei NAFLD herangezogen werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Eine Leberbiopsie soll durchgeführt werden, wenn eine Fibrose sicher nachgewiesen oder ausgeschlossen werden soll. Siehe auch Kapitel Definitionen.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Patienten, bei denen mittels nicht-invasiver Verfahren oder histologisch Hinweise auf eine Zirrhose bestehen, sollen regelmäßig bezüglich der Entwicklung von Leber-assoziierten Komplikationen überwacht werden. Siehe auch Kapitel Überwachung und Langzeitmanagement.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

In Abhängigkeit des Risikoprofils können eine mehrstufige Methodenkombination oder eine Wiederholung der Elastographie-Messung die diagnostische Aussagekraft verbessern. Parameter der klassischen B-Bild- und Duplexsonographie können zwischen einfacher NAFL und NASH mit Fibrose nicht sicher differenzieren [147]. Zudem hat die B-Bild-Sonographie auch bei Verwendung von Hochfrequenzsonden eine eingeschränkte Sensitivität zur Detektion der kompensierten Leberzirrhose (cACLD) [172]. Elastographische Verfahren können das Ausmaß fibrotischer Veränderungen des Leberparenchyms durch Messung der Elastizität des Lebergewebes besser graduieren und liefern eine quantitative Einschätzung. Zur Verfügung stehen die transiente Elastographie (TE), insbesondere die Vibrations-kontrollierte TE (VCTE) als Stand-alone-Gerät, sowie Scherwellen-basierte Methoden (SWE) wie die point-SWE (pSWE) und die 2D-SWE [147,173]. Die SWE-Methoden sind in Ultraschallgeräte integriert und weisen entsprechend der Hersteller eine unterschiedliche Bezeichnung, z.B. Acoustic Radiation Force Impulse-Imaging (ARFI, Siemens), Elast-PQ (Philipps) oder Supersonic Shear-Wave Elastographie auf. Die für andere Organsysteme häufig eingesetzte Strain-Elastographie hat in der klinischen Praxis keinen Stellenwert [147,173,174].

VCTE und SWE wurden in Histologie-kontrollierten Studien vornehmlich bei Patienten mit viraler Hepatitis evaluiert [175-177] und zeigten dabei einen hohen negativen prädiktiven Wert für den Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose und/oder Zirrhose. Für die Lebersteifigkeitsmessung mittels VCTE und pSWE gelten etablierte Qualitätsindikatoren [173,176]. Für die Diagnostik der fortgeschrittenen Fibrose bei NAFLD wurden folgende VCTE Cut-offs vorgeschlagen: 7,9 kPa mit einer Sensitivität von 91%; 9,6 kPa mit einer Spezifität von 92% [168,178]. Die Anwendung der VCTE mit

der M-Sonde ist bei adipösen Patienten (BMI >30 kg/m²) begrenzt und mit falsch-positiven Befunden verbunden [179]. Inzwischen wurde die Anwendbarkeit der VCTE durch die XL-Sonde optimiert [167] und der Stellenwert bei NAFLD durch große Studien [152,180] und Metaanalysen belegt [181,182]. Bei morbidem Adipositas können nur in ca. 60% der Fälle gültige Messwerte erhoben werden [183]. In einer großen prospektiven multizentrischen europäischen Studie mit 373 ausgewerteten Patienten wurden VCTE Cut-offs von **8,2 kPa für F≥2** (Sens. 71%, Spez. 70%), **9,7 kPa für F≥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 [152] unabhängig von der verwendeten Sonde (M oder XL) bestätigt [152,170]. Eine weitere große europäische Studie von 5648 Patienten mit chronischer Lebererkrankung (19% Patienten mit NAFLD) konnte VCTE Cut-Offs von <8 kPa und >12 kPa für den Ausschluss bzw. die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose mit einer Sensitivität von 93% und Spezifität von 88% bei NAFLD weiter bestätigen [169]. Ein VCTE Cut-Off von <8 kPa wird auch in der aktuellen europäischen Leitlinie für den Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose bei NAFLD empfohlen [101]. Kurzfristige serielle Untersuchungen konnten den positiven Vorhersagewert erhöhen, wenn zu beiden Messzeitpunkten ein pathologischer Wert ($\geq 7,9$ kPa) vorlag [184].

Für die pSWE und 2D-SWE liegen ebenfalls Histologie-kontrollierte Daten für die Anwendung bei NAFLD Patienten vor [185,186]. Der Vorteil dieser Techniken ist die bessere Anwendbarkeit bei Adipositas [181], wobei anthropometrische Faktoren bei der Interpretation der Messwerten berücksichtigt werden müssen [187]. Je nach Methode liegen die Cut-off-Werte [188] und die diagnostische Genauigkeit [189] bei NAFLD-Patienten im Bereich der VCTE. Eine diagnostische Überlegenheit gegenüber der VCTE konnte bislang nicht nachgewiesen [190]. VCTE und die SWE-basierten Methoden sollten durch erfahrene Anwender durchgeführt werden, wobei technische und Patienten-bezogene Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen [191]. SWE-basierte Methoden sind in der Durchführung komplexer als die VCTE und sollten durch einen erfahrenen Arzt angewendet werden. **Die Bestimmung der Lebersteifigkeit sollte mindestens drei Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme in einer standardisierten Position unter Vermeidung extremer Atemmanöver erfolgen.** Da sowohl eine akute Hepatitis als auch extrahepatische Erkrankungen wie Rechtsherzinsuffizienz und Obstruktion der Gallenwege zu Veränderungen der Leberelastizität führen, müssen diese Confounder mit geeigneten Maßnahmen erfasst und bewertet werden. Hingegen beeinflusst das Ausmaß der hepatischen Steatose die Lebersteifigkeitsmessung nur wenig [192]. Für detaillierte Anwendungshinweise der einzelnen elastographischen Methoden wird auf die Empfehlungen der Fachgesellschaften verwiesen [173,174,193]. Insbesondere müssen Hersteller-spezifische Empfehlungen und Technologie-adaptierte Cut-offs beachtet werden [166,194].

Analog zur Steatosequantifizierung können MR-Techniken auch für die Beurteilung der Leberfibrose verwendet werden. Die MR-Elastographie (MRE) hatte im Vergleich zu den oben aufgeführten Ultraschallmethoden eine etwas höhere diagnostische Genauigkeit [182,190] und zeigte in Kombination mit Serummarkern einen hohen positiven Vorhersagewert [195]. Aufgrund der Kosten und limitierten Verfügbarkeit sowie der im Vergleich zur VCTE geringeren Datenlage bei NAFLD ist das Verfahren für die klinische Routineanwendung weniger geeignet.

Fibrose-Scores

Empfehlungen

Der NAFLD Fibrose Score (NFS) und der FIB-4 Index können als nicht-kommerzielle und einfach durchzuführende Tests zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose (F3/F4) bei NAFLD herangezogen werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Bei NAFLD kann der V.a. eine fortgeschrittene Fibrose (F3/F4) auch primär durch Elastographie-Verfahren abgeklärt werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Die diagnostische Wertigkeit für den Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose ist für den NFS und FIB-4 Index vergleichbar, wobei dem FIB-4 weniger Parameter zugrunde liegen. Der FIB-4 ist somit einfacher zu bestimmen, kostengünstiger und sollte vorrangig verwendet werden.

Der **NFS** besteht aus Alter, BMI, Glukose/ Diabetes mellitus, Thrombozytenzahl, Albumin und AST/ALT Quotient, welcher über <http://nafldscore.com> kostenfrei berechnet werden kann. In einer Meta-Analyse aus 64 Studien mit 13.046 Patienten betrug die diagnostische Genauigkeit (AUC) des NFS für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose ($F \geq 3$) 0,84 [19]. Der NFS berücksichtigt einen niedrigen und hohen Grenzwert von $<-1,455$ und $>0,676$. Bei einem NFS von $<-1,455$ konnte mit einer Sensitivität von 82% (Explorationskohorte, $n=480$) bzw. 77% (Validierungskohorte, $n=253$) und einem negativen prädiktivem Wert von 93% bzw. 88% eine fortgeschrittene Fibrose ausgeschlossen werden [164].

Der **FIB-4 Index** ist ein kostenfrei über <http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/> kalkulierbarer Test bestehend aus Alter, Thrombozytenzahl, AST und ALT. Für den FIB-4 Index wurde bei NAFLD ein niedriger und hoher Grenzwert von 1,3 und 2,67 zur Abklärung einer fortgeschrittenen Fibrose identifiziert [165]. In einer Studie aus 541 NAFLD Patienten konnte für den FIB-4 bei einem Grenzwert von $\leq 1,3$ ein negativ prädiktiver Wert von 90% für den Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose verzeichnet werden [165]. Die diagnostische Genauigkeit des FIB-4 Score war in der Meta-Analyse aus 64 Studien mit 13.046 Patienten dem NFS vergleichbar ($AUC=0,84$) [19]. Da die Spezifität des FIB-4 und NFS bei einem Alter von ≥ 65 Jahre deutlich abnimmt, wurde für beide ein altersadaptierter Grenzwert (ab ≥ 65 Jahre) ermittelt. Dieser liegt für FIB-4 bei 2,0 und für NFS bei 0,12 für den Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose (F3/4). Mit diesen Grenzwerten konnte die Spezifität bei älteren Patienten auf 70% verbessert werden ohne die Sensitivität zu reduzieren (FIB-4: Sensitivität 77% bei Cut-Off 2,0; NFS: Sensitivität 80% bei Cut-Off 0,12). Auch bei jungen Patienten <35 Jahren ist die Aussagekraft beider Tests deutlich eingeschränkt [115]. Inwieweit die altersadaptierten Cut-Off-Werte für FIB-4 und NFS berücksichtigt werden sollten, muss weiter evaluiert werden, da deren Anwendung bei Individuen ≥ 65 Jahre zwar die Spezifität erhöhen aber die Sensitivität deutlich reduzierten [196].

NFS und FIB-4 wurden im Vergleich zu weiteren Scoring-Systemen wie APRI (AST/ Thrombozyten Ratio Index) und **BARD Score**, der BMI, AST/ALT Ratio und Diabetes mellitus berücksichtigt, und zur

transienten hepatischen Elastographie für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose bei NAFLD evaluiert. In einer multizentrischen und monozentrischen Studie von 741 bzw. 323 NAFLD Patienten waren FIB-4 und NFS dem BARD-Score [111,197] und APRI [197] überlegen. In der multizentrischen Studie wurde zudem ein Vergleich zur transienten hepatischen Elastographie (Grenzwerte: $<7,9$ kPa und $\geq 9,6$ kPa) vorgenommen. Dabei erwies sich die TE in der Vorhersage einer fortgeschrittenen Fibrose gegenüber nicht-invasiven Scores, einschließlich NFS und FIB-4, als überlegen (AUC: TE=0,86, NFS=0,77 und FIB-4=0,79; NPV: TE=94%, NFS=87% und FIB-4=85%). Die Rate falsch positiver Ergebnisse war höher bei TE und die Rate falsch negativer Ergebnisse höher bei NFS und FIB-4 [197]. In einer weiteren Vergleichs-Studie mit 245 NAFLD-Patienten war die TE (Grenzwerte: $<7,9$ kPa und $\geq 9,6$ kPa) signifikant besser für die Diagnose bzw. den Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose (AUC 0,93) im Vergleich zu AST/ALT Ratio (AUC: 0,66), APRI (AUC 0,74), FIB-4 (AUC: 0,80), NFS (AUC: 0,75) und BARD-Score (AUC 0,69) [168]. Auch eine multizentrische Studie von 452 NAFLD Patienten aus Frankreich belegte die höhere diagnostische Genauigkeit der TE (0,83) für den Nachweis einer fortgeschrittenen Fibrose im Vergleich zu BARD (0,69), APRI (0,75), FIB-4 (0,78) und NFS (0,73) [110]. Die Überlegenheit von VCTE (n=126; Grenzwert: 8 kPa) gegenüber NFS (n=233), FIB-4 (n=243) und APRI (n=243) in der Abklärung einer fortgeschrittenen Fibrose wurde desweiteren in einer monozentrischen NAFLD Studie aus Deutschland bestätigt (NPV: 97% versus 92%, 91% und 90%; Sensitivität: 91% versus 69%, 69% und 77%) [93].

Zu den patentierten nicht-invasiven Tests zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose zählen der VCTE, FibroMeter™ und der Elevated Liver Fibrosis (ELF)™ Test. Diese Tests basieren zum Teil auf komplexen Formeln unter Berücksichtigung von Parametern, die in der Regel nicht in der Routinediagnostik erhoben werden. Sie stehen nicht zur selbständigen Berechnung zur Verfügung, sind kostenaufwendig und deshalb für den klinischen Alltag wenig geeignet. Nichtsdestotrotz werden die genannten patentierten Tests in der aktuellen EASL-Leitlinie basierend auf einem entsprechend hohen NPV für den Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose bei NAFLD empfohlen. Für den ELF Test, der Fibrosemarker wie Hyaluronsäure, Pro-Kollagen-Peptid Typ-III und Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP-1) berücksichtigt, wird dabei ein Cut-Off Wert von $<9,8$ für den Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose bei NAFLD vorgeschlagen [101,198].

Ein Blut-basiertes Marker-Panel (**NIS4**) aus HBA1c, alpha2-Makroglobulin, YKL-40 und miR-34a-5p konnte unter Verwendung eines niedrigen bzw. hohen Grenzwertes ($<0,36$ und $> 0,63$) eine NASH mit signifikanter NAFLD Aktivität (NAS ≥ 4) und Fibrose ($\geq F2$) mit einer Sensitivität von 81,5% und einem NPV von 77,9% ausschließen bzw. mit einer Spezifität von 87,1% und einem PPV von 79,2% bestätigen [199].

Die serielle Anwendung von ADAPT (Algorithmus aus Alter, Diabetes, Propeptid des Typ-3-Kollagens und Thrombozyten) und LSM in einer biopsiekontrollierten australischen Studie wies eine diagnostische Genauigkeit von 92,5% bei einem negativen Vorhersagewert von 98% auf [200].

Nicht-invasive Diagnostik der entzündlichen Aktivität

Statement

Aktuell ist kein etabliertes bildgebendes Verfahren für die nicht-invasive Beurteilung der entzündlichen Aktivität verfügbar.

Starker Konsens

Kommentar

MR-basierte Technologien sowie ein Score aus Lebersteifigkeit, Attenuationsmessung und Laborwerten zeigten in Pilotstudien gute diagnostische Eigenschaften für die nicht-invasive Vorhersage der NASH. Die Bestimmung der entzündlichen Aktivität bleibt eine Herausforderung für bildgebende Verfahren. Die konventionelle Ultraschall-Diagnostik bietet keine verlässlichen diagnostischen Kriterien für die Detektion der NASH [147]. Die Lebersteifigkeit wird außer durch fibrotische Veränderungen auch durch die entzündliche Aktivität moduliert, wobei die inflammatorische Komponente bei den meisten Patienten jedoch moderat ist. Daher bietet diese Technologie allein keine Möglichkeit zur weiteren Differenzierung zwischen Fibrose und entzündlicher Aktivität [147]. Die zusätzliche Bestimmung der Viskosität des Gewebes während der elastographischen Analyse (Dispersion Slope) ist ein neues Verfahren, das eine deutliche Korrelation mit der lobulären Entzündung aufweist [201,202].

Ein Algorithmus aus Lebersteifigkeit (VCTE), Steatose (CAP) und AST war in einer multizentrischen, Histologie-kontrollierten Studie prädiktiv für das Vorliegen einer NASH mit signifikanter NAFLD Aktivität (NAS ≥ 4) und Fibrose ($\geq F2$) [203]. Dieser sog. **Fibroscan-AST (FAST) Score** zeigte bei einem Cut-off von $\leq 0,35$ einen NPV von 85% (Sensitivität 90%) und bei einem Cut-Off von $\geq 0,67$ einen PPV von 83% (Spezifität 90%) für den Ausschluss bzw. den Nachweis einer NASH mit NAS ≥ 4 und $\geq F2$. Bei bariatrischen Patienten korrelierte der FAST-Score mit dem Rückgang der entzündlichen Aktivität [204].

Neben den US-basierten Verfahren scheinen MR-basierte Verfahren zur Differenzierung von NASH und NAFL geeignet [147]. Insbesondere die Bestimmung des „iron-corrected T1“ (cT1) ist ein aussichtsreicher Parameter [205], der in Kombination mit Leberfunktionstest vielversprechende Resultate zeigte [206].

Einzelne Serummarker

Statement

Für die Diagnose einer NASH gibt es keine gut etablierten nicht-invasiven Marker.

Konsens

Kommentar

Zu den meist evaluierten blutbasierten Einzelparametern bei NAFLD zählt Keratin-18. Keratin-18 (K18)-Fragmente werden aus apoptotischen Hepatozyten freigesetzt und können im Blut nachgewiesen werden (M30-ELISA) [207-209]. Dieser Zelltodbiomarker wurde in zahlreichen internationalen Studien

zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei NAFLD evaluiert [207,209-213]. In einer Meta-Analyse aus 11 Studien mit 822 Patienten betrug die Gesamt-Sensitivität und Gesamt-Spezifität von K18-Fragmenten 66% und 82% für die Diagnose einer NASH [135]. Eine Meta-Analyse unter Berücksichtigung von 9 Studien und insgesamt 856 Patienten berichtete über eine Gesamt-Sensitivität von 78% (0,64-0,92) und -Spezifität von 87% (0,77-0,98) sowie eine diagnostische Wertigkeit (AUC) von 0,82 (0,78-0,88) [214]. Der Nachweis von K18-Fragmenten wies eine enge Korrelation zur histologischen Entzündung und der hepatozellulären Ballonierung auf und spiegelte somit die entzündliche Leberschädigung bei NASH wider [213,215]. Blut-Spiegel für K18-Fragmente korrelierten bei NAFLD auch mit der Fibrose [213,215,216]. Dabei wurden für den K18-Marker eine AUC für den Nachweis einer NASH von 0,82 [207], 0,86 [213], 0,93 [215] und 0,88 [211] ermittelt. Die in diesen Studien ermittelte hohe diagnostische Wertigkeit von K18 konnte in einer Studie an überwiegend lateinamerikanischen NAFLD-Patienten nicht belegt werden. Diese zeigte für den K18-Marker bezüglich der Diagnose einer NASH und Fibrose eine Sensitivität/ Spezifität von 58%/ 68% und 54%/ 85% mit einer entsprechend niedrigeren AUC von 0,65 und 0,68 [216]. Eine kürzlich publizierte multizentrische Studie von NAFLD-Patienten aus Deutschland zeigte, dass bei einem durch den K18-Marker erfolgten falsch positiven Nachweis einer NASH bei der Mehrzahl der Patienten eine Entzündungsaktivität von mindestens 1 im NAS vorlag und umgekehrt die Mehrzahl der Patienten mit falsch negativem Ergebnis für den Nachweis einer NASH durch K18 keine oder nur eine geringe Fibrose aufwies [217]. Eine Einschränkung des K18 Markers ist das Fehlen eines einheitlichen Cut-Off-Wertes für den NASH-Nachweis bei Patienten mit Verdacht auf NAFLD. In mehreren Studien wurde ein Grenzwert für K18 um 200 U/L ermittelt, der mit bestmöglicher Sensitivität/Spezifität eine Unterscheidung von NASH versus NAFL ermöglichte [207,212,215,216].

Die Berücksichtigung des K18-Markers in Scores wie z.B. dem CHek-Score [218] oder MACK-3-Score [219] ist im Gegensatz zur Nutzung als Einzelparameter zur Beurteilung der NAFLD-Aktivität weniger gut evaluiert. Der MACK-3-Score berücksichtigt K18, GOT und eine durch HOMA (Homeostasis Model Assessment) ermittelte Insulinresistenz. Ein MACK-3 Score $\leq 0,134$ bzw. $\geq 0,550$ zeigte eine 90%ige Sensitivität und 94%ige Spezifität für die Diagnose einer fibrotischen NASH (NAS ≥ 4 und Fibrose F ≥ 2) [219]. Da die genannten Scores überwiegend bei Patienten mit ausgeprägter Adipositas bzw. metabolischem Syndrom evaluiert wurden, bleibt deren diagnostische Wertigkeit bei NAFLD-Patienten ohne Adipositas bzw. metabolischem Syndrom gegenwärtig noch unklar. Aufgrund der fehlenden breiten Verfügbarkeit von Elastographie-Verfahren, kann in der erweiterten Primärdiagnostik, z.B. bei intermediärem NFS/FIB-4 (FIB-4: 1,3-2,67 oder NFS: -1,455-0,675), die anschließende Bestimmung von K18 oder K18-basierten Scores hilfreich sein, um Patienten mit möglicher fibrotischer NASH zu identifizieren [217]. Als Alternative zu K18 könnte zukünftig in der erweiterten Primärdiagnostik oder im Präscreening für Therapiestudien der oben erwähnte NIS4 für den Nachweis einer fibrotischen NASH Berücksichtigung finden. Die Bestimmung dieses Marker-Panel im klinischen Alltag kann gegenwärtig nicht empfohlen werden.

Abklärung von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen bei NAFLD

Empfehlungen

NAFLD Patienten sollen hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikos wie Risikopatienten entsprechend der Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften evaluiert werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Wegen der engen und wechselseitigen Assoziation der NAFLD mit metabolischen Risikofaktoren sollen in der Diagnostik der NAFLD BMI, Bauchumfang sowie der Blutdruck dokumentiert werden und eine Messung des Nüchternblutzuckers, des HbA1c, der Triglyceride sowie des LDL- und HDL-Cholesterins durchgeführt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Darüber hinaus sollten durch geeignete Untersuchungen bzw. Scores eine Malnutrition, eine Sarkopenie, die körperliche und geistige Fitness sowie die Medikamenteneinnahme (einschl. OTC*-Präparate) erfasst werden.

Empfehlung, starker Konsens

*OTC, over the counter, Arzneimittel, das nicht verschreibungspflichtig und ohne ärztliche Verschreibung erworben werden kann.

Kommentar

Wegen des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei NAFLD sollte eine kardiovaskuläre Risiko-Stratifizierung erfolgen. Initial sollte diese mittels Risiko-Scores (z.B. HEART-Score) sowie detaillierter Erfassung von Risikofaktoren erfolgen. Vorliegende Erkrankungen sollten frühzeitig identifiziert und präventive und therapeutische Maßnahmen begonnen werden. Metabolische Risikofaktoren wie z.B. die arterielle Hypertonie, die Dyslipidämie und vor allem die (viszerale) Adipositas und ein T2DM sind mit einer höheren Prävalenz der NAFLD assoziiert [220]. So steigt die NAFLD Prävalenz mit steigendem BMI und lag bei Patienten, die sich einer bariatrischen Chirurgie unterziehen, bei über 95% [221,222]. Umgekehrt lag in einer großen Meta-Analyse die globale Prävalenz der Adipositas bei NAFLD bei 51,34% (95% CI: 41,38-61,20) und bei NASH bei 81,83% (95% CI: 55,16-94,28) [61]. Die Assoziation zwischen T2DM und NAFLD ist bidirektional. Einerseits ist die Prävalenz der NAFLD bei T2DM doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. Sie lag einer Meta-Analyse von 80 Studien mit 49419 Personen aus 20 Ländern zufolge global bei 55,5% (95% CI: 47,3–63,7), mit der höchsten berichteten Prävalenz von 68% (95% CI: 62,1–73) in Europa [223]. Andererseits begünstigt T2DM die fortgeschrittenen Verlaufsformen der NAFLD. So lag die globale Prävalenz der NASH bei T2DM bei 37,3% (95% CI: 24,7–50,0%) und 17% (95% CI 7,2–34,8) der NAFLD-Patienten mit T2DM haben eine fortgeschrittene Fibrose (\geq F3) [223]. Ein anderes pathophysiologisches Konzept sieht die Fettleber als Ursache eines T2DM. Die aus der Leber stammenden Hepatokine begünstigen hierbei die Diabetes-Entstehung [224].

Die Prävalenz der NAFLD ist auch bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie erhöht. So zeigten sich in einer Querschnitts-Studie aus Brasilien bei 5362 Personen mit normalem Blutdruck, einer prä-Hypertonie (unbehandelter systolischer Blutdruck 120-139 mmHg oder diastolischer Blutdruck 80-89

mmHg) und einer Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg oder antihypertensive Medikation) signifikant unterschiedliche NAFLD Prävalenzen von 16,5, 37,5 und 59,3% ($p < 0,001$) [225]. Auf der anderen Seite lag die globale Prävalenz einer Hypertonie bei Patienten mit NAFLD und NASH bei 42,54% (95% CI: 30,06-56,05) und 70,65% (95% CI: 54,64-82,79) [61]. Die Dyslipidämie, definiert als Erhöhung von Serum-Triglyceriden (TG) und Nicht-HDL-Cholesterin bei erniedrigtem HDL-Cholesterin, ist ein weiterer metabolischer Risikofaktor für eine erhöhte NAFLD-Prävalenz. In einer großen Querschnittsstudie aus Taiwan mit 44.767 Personen zeigten Patienten mit den höchsten Gesamtcholesterin zu HDL- und TG zu HDL-Ratios eine NAFLD Prävalenz von 78%, während die NAFLD-Prävalenz für die niedrigsten Ratios bei 33% lag [226]. Die globale Prävalenz der Dyslipidämie bei NAFLD und NASH liegt bei 40,74% (95% CI: 30,80-51,50) und 83,33% (95% CI: 36,87-97,72) [61]. Darüber hinaus beeinflussen Alter, Geschlecht und Ethnizität die Prävalenz der NAFLD. Eine populationsbasierte Studie mit 2811 Teilnehmern aus den Niederlanden mit einem mittleren Alter von 76,4 Jahren (65,3 – 98,7 Jahre) zeigte eine Prävalenz der NAFLD von 35,1%, wobei diese mit steigendem Alter abnahm [227]. Auch das männliche Geschlecht scheint ein Risikofaktor für die NAFLD zu sein [228,229]. Allerdings gibt es auch Daten, die eine höhere NAFLD Prävalenz bei Frauen zeigen [230]. Die Ethnizität und damit verbundene genetische Unterschiede scheinen die Prävalenz der NAFLD ebenfalls zu beeinflussen. Eine Meta-Analyse zeigte für die USA, dass lateinamerikanische Amerikaner die höchste, während Afroamerikaner die niedrigste NAFLD Prävalenz aufweisen. Weiße Amerikaner nehmen hierbei eine intermediäre Stellung ein [231]. Es wurde eine familiäre Häufung der NAFLD aufgrund genetischer Faktoren beobachtet, so z.B. ein häufigeres Auftreten bei monozygoten im Vergleich zu dizygoten Zwillingen [232] und bei Familienangehörigen übergewichtiger Kinder [233]. Als möglicher genetischer Faktor gilt ein Polymorphismus im PNPLA3-Gen (Adiponutrin). Die Assoziation des PNPLA3 SNP rs738 409 (Ile148Met) mit der Steatose sowie der Progression zu NASH Fibrose, -Zirrhose und HCC wurde mittlerweile mehrfach bestätigt [137].

Es bestehen Assoziationen der NAFLD mit extrahepatischen Erkrankungen, deren Odds Ratios (OR) auf Basis verfügbarer Meta-Analysen im Folgenden angegeben werden: Chronische Niereninsuffizienz (OR 1,37; (95% CI: 1,20-1,53)), Obstruktive Schlafapnoe (OR 2,37; (95% CI: 1,59-3,51)), Hypothyreose (OR 1,42; (95% CI: 1,15-1,77)) und Psoriasis (OR 2,15; (95% CI: 1,57-2,94)) [234-237]. Weitere Assoziationen bestehen mit der Osteoporose (Prävalenz 3,6% mit NAFLD vs. 1,5% ohne; $p < 0,005$) und dem Polyzystischen Ovar-Syndrom (PCOS) mit einer fast 4-fach erhöhten NAFLD-Prävalenz [238,239].

Prognoseabschätzung und Risiko-Stratifizierung

Empfehlungen

Die diagnostischen Maßnahmen sollen eine Feststellung der Krankheitsschwere zum Ziel haben und dadurch der individuellen Prognoseabschätzung/ Risiko-Stratifizierung dienen.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Die Diagnostik der NAFLD sollte strukturiert unter Verwendung der klinischen,

laborchemischen, bildgebenden und ggf. histologischen Methoden entsprechend des Algorithmus in [Abbildung 2](#) erfolgen.

Empfehlung, starker Konsens

Patienten mit inzidentell diagnostizierter Fettleber sollen ebenso charakterisiert werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Die Mehrzahl der NAFLD Fälle zeigt eine sehr starke Assoziation mit Adipositas und T2DM [240-247], wobei einige Studien auch von einer NAFLD Prävalenz in der normalgewichtigen Bevölkerung in Höhe von 7%-16% berichteten [4,248-250]. Entsprechend dem Adipositas-abhängigen Auftreten der NAFLD finden sich weitere Assoziationen zu verschiedenen metabolischen Dysregulationen, die in [Tabelle 5](#) (Kapitel Definitionen) zusammengefasst werden und die gemeinsam das metabolische Syndrom definieren. Das Vorliegen einer NAFLD stellt einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Diese Assoziation wird durch das Auftreten einer NASH weiter verstärkt. Beide Krankheitsentitäten bilden jedoch kein kardiovaskuläres Risikoäquivalent, sodass eine individuelle Risikobewertung unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Vorerkrankungen, dem Alter, Geschlecht, Cholesterin, Blutdruck und Lebensstil unter Verwendung validierter Risiko-Scores (z.B. Heart-SCORE) erfolgen sollte. Hierbei sind weitere Risikomodifikatoren ([Tabelle 5](#)) zu berücksichtigen. Des Weiteren sollte die Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen, das Vorliegen einer subklinischen Atherosklerose und der sozioökonomische Status in der Risikobewertung berücksichtigt werden. Nach einer aktuellen Analyse aus der Framingham Heart Study ist die mittels VCTE definierte Leberfibrose mit den kardiovaskulären Risikofaktoren Adipositas, Metabolisches Syndrom, T2D, Bluthochdruck und HDL-Cholesterin assoziiert [70].

Abgrenzung der NAFLD gegen andere Lebererkrankungen mit Steatose

Empfehlungen

Bei der Diagnostik von NAFLD sollen neben Alkohol weitere sekundäre Ursachen und begleitende Lebererkrankungen ausgeschlossen werden (siehe [Tabelle 6](#)).

Starke Empfehlung, starker Konsens

Weitere Komorbiditäten wie (subklinische) Hypothyreose, polycystisches Ovarialsyndrom (PCOS) und obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom sollten in der Abklärung der NAFLD berücksichtigt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Die NAFLD ist mit verschiedenen Komorbiditäten assoziiert. Dazu zählen neben den kardiometabolischen Erkrankungen (siehe Empfehlung zur Abklärung von Risikofaktoren und

Begleiterkrankungen), das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) sowie das Schlaf-Apnoe-Syndrom. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine subklinische Hypothyreose oder eine niedrig normale Schilddrüsenfunktion mit einer progressiven NAFLD assoziiert ist [251]. Eine niedrig-normale Schilddrüsenfunktion ging mit einer erhöhten Gesamtmortalität und kardiovaskulär-bedingten Mortalität einher [252]. Eine Hypothyreose trug zur Triglyceridsynthese und Insulinresistenz bei und förderte somit die Entstehung der NAFLD [253,254]. In PCOS Patienten konnte gezeigt werden, dass der durch K18-Fragmente nachgewiesene apoptotische Zelltod mit Insulinresistenz und einer hohen NASH Prävalenz einherging [255].

Tabelle 6: Differentialdiagnose der Leberverfettung (starker Konsens)

Differentialdiagnose der Leberverfettung	
Genetische Erkrankungen inkl. Fettstoffwechselstörungen	Abetalipoproteinämie Hypobetalipoproteinämie Familiäre Hyperlipidämie Lipodystrophie Hereditäre Fruktoseintoleranz LAL-Defizienz (Cholesterolesterspeichererkrankung (CESD), Wolmann's Disease) Morbus Wilson Glykogenosen Siehe auch Tabelle 2 aus Liebe et al. 2021
Ernährungsbedingte Ursachen	Hyperalimentation Erworbene Fettstoffwechselstörungen Metabolisches Syndrom Totale parenterale Ernährung Mangelernährung Akuter Gewichtsverlust (bariatrische Chirurgie, Fasten) Pankreatektomie
Schwangerschaft	Akute Schwangerschaftsfettleber
Medikamente	Mikrovesikuläre Verfettung: u.a. Valproinsäure, Tetrazykline, Nukleosidanaloga, Acetylsalicylsäure, Didanosin, Stavudin, MDMA (Amphetamine) Makrovesikuläre Verfettung (+/- Steatohepatitis): u.a. Amiodaron, Tamoxifen, Methotrexat, Kortikosteroide, anti-retrovirale Therapie, Irinotecan, Spironolacton, Sulfasalazin
Endokrine Ursachen	Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) Hypothyreose Wachstumshormonmangel (Growth Hormon Deficiency) Hypophyseninsuffizienz Nebennierenrindentumore Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)/Hyperandrogenismus Östrogendefizienz/Menopause Männlicher Hypogonadismus
Chronische HCV Infektion	Insbesondere Genotyp 3
Dünndarmerkrankungen	Zöliakie Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms Kurzdarmsyndrom (anatomisch, funktionell)
Umweltfaktoren	Alkohol

Noxen, Toxine	Siehe auch Tabelle 1 aus Liebe et al. 2021
Idiopathische Erkrankungen	Weber-Christian-Syndrom

Abgrenzung NAFLD gegen ALD

Empfehlung/Statement

Der Nachweis von CDT ist aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität für die differentialdiagnostische Abklärung von NAFLD versus ALD nicht geeignet.

Starker Konsens

Zum Ausschluss eines übermäßigen Alkoholkonsums (z.B. juristisch erforderlich) können Alkoholbiomarker (siehe Kommentar) herangezogen werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Bei Notwendigkeit eines sicheren Nachweises von Alkoholkonsum kann eine Bestimmung von Ethylglucuronid im Urin oder Haar erfolgen.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Die ALD (alcoholic liver disease, alkoholische Lebererkrankung) ist durch eine erhöhte GOT/GPT Ratio (solange keine Zirrhose vorliegt) und γ GT sowie ein erhöhtes MCV und Ferritin gekennzeichnet, die in der Differentialdiagnose zur NAFLD berücksichtigt werden können. Eine ALD kann jedoch durch den erhöhten Nachweis dieser Laborparameter nicht bewiesen werden. Entscheidend sind die Anamnese und strukturierte Befragungsbögen wie der CAGE Test oder AUDIT(-C) Fragebogen zum Alkoholkonsum [257,258]. Dabei ist die Schwellendosis für lebertoxische Effekte sehr individuell und statistisch definierte Schwellwerte schließen nicht aus, ob ein Patient auch durch sehr niedrigen Alkohol-Konsum Leberschäden davonträgt. Die Alkoholempfindlichkeit wird unter anderem durch die Genetik, Ethnizität und das Geschlecht beeinflusst. Entsprechend den europäischen und amerikanischen Leitlinien werden Grenzwerte von 20 und 30 g Alkohol pro Tag für Frauen und Männer festgelegt [174,259]. Die asiatischen Leitlinien und auch die deutsche S2k Leitlinie sehen strengere Grenzwerte von 10 und 20 g Alkohol pro Tag für Frauen und Männer vor, auch unter Berücksichtigung der kanzerogenen Wirkung von Alkohol [51,260].

Auch wenn histologisch geringe Unterschiede zwischen NAFLD und ALD zu verzeichnen sind, erlaubt die Histologie keine sichere Abgrenzung der beiden Erkrankungen [261]. Das betrifft auch die hepatische Eisenüberladung, die bei beiden Erkrankungen auftreten kann [54]. Für die Transaminasen lassen sich typische Veränderungen in Abhängigkeit von Ätiologie und Fibrose-Stadium belegen [262]. In einem direkten Vergleich von je 30 Patienten mit ALD und NAFLD (jeweils gematched für Geschlecht, Fibrorestadium und Alter) konnten Unterschiede zwischen den Entitäten verzeichnet werden [53]. In dieser Studie waren typischerweise die γ GT, GOT, Ferritin und MCV bei ALD signifikant

höher, allerdings der Hb niedriger. Bei NAFLD waren Glukose und BMI (nicht signifikant) höher. Für die Differentialdiagnose zwischen NAFLD und ALD wurde der **NAFLD/ALD Index** entwickelt, der MCV, AST/ALT Ratio, BMI und das Geschlecht berücksichtigt [263]. Auch dieser Score bedarf einer prospektiven Validierung in größeren Kohorten, um die diagnostische Wertigkeit für dessen Gebrauch im klinischen Alltag zu überprüfen. Das **Kohlenhydrat-defiziente Transferrin (CDT)** kann bei einem höheren Alkoholkonsum (mind. 50 g/Tag über einen Zeitraum von 1-2 Wochen) erhöht nachweisbar sein, ist jedoch nicht spezifisch für den Nachweis einer ALD und kann bei Leberzirrhose falsch negativ sein. Abhängig vom verwendeten Assay kann die Sensitivität und Spezifität für den CDT-Nachweis erheblich variieren [257]. **Ethylglucuronid (EtG)** weist als direkter Marker für den Alkoholnachweis dagegen eine hohe Spezifität auf und kann im Urin bis 80 Stunden nach Alkoholkonsum nachweisbar sein. Bei einem Cut-Off für EtG im Urin von 0,1 mg/L kann ein wesentlicher Alkoholkonsum ausgeschlossen werden. Noch länger lässt sich EtG im Haar nachweisen, wobei der Nachweis pro 1 cm Haarlänge einen Alkoholkonsum von einem Monat widerspiegelt. Bei einem Cut-Off-Wert von <7 pg/mg kann von einer wesentlichen Alkoholabstinenz ausgegangen werden [257]. Die EtG-Bestimmung ist kostenaufwendig und bleibt bestimmten Situationen, wie beispielsweise der Evaluation zur Lebertransplantationslistung, die eine langfristige Alkoholabstinenz erfordert, vorbehalten.

4. Therapie

4a Nicht-medikamentöse Therapie

Empfehlungen

Übergewichtige bzw. adipöse NAFLD Patienten sollen ihr Gewicht um mindestens 5% reduzieren, um eine Verbesserung von Steatose, Inflammation bzw. Transaminasen zu erreichen. *

Starke Empfehlung, starker Konsens

Zur Verbesserung der Fibrose sollte bei übergewichtigen/adipösen Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% angestrebt werden.

Empfehlung, starker Konsens

NAFLD Patienten sollten wöchentlich 3 Stunden aerobes Training von moderater bis mittlerer Intensität praktizieren.

Empfehlung, starker Konsens

*Klug entscheiden

Kommentar

Eine Verminderung des Körpergewichts ist bei übergewichtigen bzw. adipösen NAFLD Patienten von einer Regression der Steatose begleitet [117,264-266]. Die Abnahme von Steatose und ALT ist dem Gewichtsverlust proportional; es besteht eine klare Beziehung von Dosis und Wirkung [267-269]. Dabei

ist es unerheblich, auf welche Art der Gewichtsverlust erreicht wurde [31,117,264,265].

Die Auswertung gepaarter Leberbiopsien von NASH Patienten vor und nach Gewichtsreduktion zeigen, dass eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% erzielt werden muss, um eine Regression von Fibrose und eine vollständige Rückbildung der NASH zu erreichen [270-281]. Zu diesem Ergebnis kommen auch systematische Reviews [282] bzw. Leitlinien [31,117,265,283]. Sie zeigen zudem, dass eine geringere Gewichtsabnahme vornehmlich zu einer Verbesserung von Steatose und Transaminasen führt [276,279,282-287]. Bei normalgewichtigen NAFLD Patienten zeigte eine kontrollierte Studie in 50% eine Remission der Steatose, wenn eine Gewichtsreduktion von 3-5% erzielt wurde [288].

Eine 16-wöchige Lebensstilintervention mit hypokalorischer Ernährung und aerobem Training führte bei übergewichtigen bzw. adipösen Patienten mit Leberzirrhose zu signifikanter Abnahme von Gewicht und portaler Hypertension; dabei war eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% mit einer Senkung der hepatisch-venösen Druckgradienten (HVPG) um 23% verbunden [289]. Zur Frage, nach Rückbildung einer bereits vorhandenen NASH Zirrhose oder zur Prävention der Krankheitsprogression mit Ausbildung eines HCC liegen bislang keine Ergebnisse aus Studien zur Lebensstilintervention vor. Insgesamt ist eine Gewichtsreduktion um mindestens 10% äußerst wirksam in der Behandlung einer NASH (90% Heilungsrate), aber in der klinischen Praxis ein Ziel, das nur von 10% der Patienten auch erreicht wurde [282]. Konzepte wie Web-basiertes Training [290,291], Text-Messaging [292] oder Motivationsverstärkung durch Spende für caritative Zwecke [293] sind neue Ansätze zur Lösung dieses Dilemmas.

Ein körperliches Training sollte erfolgen, um die Leberverfettung zu reduzieren und die Wirkung einer Gewichtsreduktion gegen die Inflammation zu verstärken. Eine Verbesserung des nekroinflammatorischen Geschehens ist bisher nicht belegt. Bestimmungen des Leberfetts mittels ¹H-MRS zeigen, dass aerobes Training ohne Änderung des Körpergewichts zu einer Abnahme des hepatischen Fettgehalts führte [294-297]. Metaanalysen zeigen, dass aerobes Training und/oder isometrisches Training bei NAFLD Patienten die Transaminasen und den hepatischen Fettgehalt auch unabhängig von einem Gewichtsverlust verbesserten [268,298-301]. Beide Trainingskonzepte sind offenbar gleichermaßen wirksam [268,299,301].

Empfehlungen

Übergewichtigen oder adipösen NAFLD Patienten soll eine Gewichtsreduktion mittels hypokalorischer Ernährung gemäß den Empfehlungen der DAG, S3 Leitlinie Adipositas (AWMF 050-001), empfohlen werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Eine mediterrane Ernährungsweise (ME) sollte erwogen werden, um Steatose und Insulinsensitivität zu verbessern.

Empfehlung, Konsens

Bei normalgewichtigen NAFLD Patienten (Lean-NAFLD) sollte körperliche Aktivität gemäß WHO-Empfehlungen mit dem Ziel des Muskelaufbaus angestrebt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Patienten mit NAFLD und einem BMI >20 und <25 kg/m² kann eine mediterrane Ernährung (ME) empfohlen werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Die Rationales für eine Gewichtsreduktion sind eine Verbesserung von Komorbiditätsrisiken, von Transaminasen und der Leberhistologie (Nekroinflammation). Eine mediterrane Ernährungsweise kann Steatose und Insulinsensitivität verbessern. Übergewichtige bzw. adipöse NAFLD Patienten sollten bezüglich einer hypokalorischen Ernährung gemäß den Leitlinien zur Behandlung der Adipositas (AWMF Leitlinie Adipositas-Prävention und Therapie 050-001) beraten werden [265,302,303]. Das kalorische Ziel beträgt dabei 1200 kcal/d für Frauen und 1400-1500 kcal/d für Männer, entsprechend einer Reduktion um -500 bis -1000 kcal/d [283]. Die Kombination von hypokalorischer Ernährung mit aerobem bzw. isometrischem Training wirkt synergistisch und verstärkt die Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung von Steatose und nekroinflammatorischer Aktivität [275,276,286,304,305]. Bei Veränderung der Energiebilanz in gleichem Ausmaß durch entweder alleinige hypokalorische Ernährung oder eine Kombination von weniger restriktiver Ernährung und körperlichem Training erzielten die Teilnehmer einer systematischen Studie jeweils den gleichen Gewichtsverlust (-10%) und die gleiche Verbesserung von Transaminasen, Leberfett und Insulinsensitivität [306]. Beide Interventionen sind auch für sich allein wirksam, wenn die jeweils andere Variable - Gewicht oder körperliche Aktivität - konstant gehalten wird. So führte aerobes Training ohne Änderung des Körpergewichts zu einer Abnahme des hepatischen Fettgehalts [294-297], ebenso wie die Gewichtsreduktion unter einer hypokalorischen low-carb bzw. low-fat Ernährung unter Beibehaltung eines inaktiven sitzenden Lebensstils [287]. NAFLD Patienten zeigen eine geringe körperliche Aktivität, bei diabetischen NAFLD Patienten rangiert sie im niedrigsten Quartil [307]. Übergewichtige bzw. adipöse NAFLD Patienten zeigen eine geringe Bereitschaft für Lebensstiländerungen; nur 10% befassen sich aktiv damit [308].

Die Studienlage zeigt keinen Vorteil für eine spezifische Zusammensetzung der Makronährstoffe Fett oder Kohlenhydrate einer hypokalorischen Diät hinsichtlich einer Gewichtsreduktion oder Besserung von Transaminasen oder histologischen Veränderungen einer NAFLD [31,265,283]. Dies trifft auch für den Einsatz von Formuladiäten, sogenannten very-low-energy-diets (VLED), als Lebensmittlersatz (meal replacement) zu [309,310]. Unter Einsatz einer VLED (800 kcal/d) erreichten mehr als 80% einer Münchener Kohorte einen Gewichtsverlust von mindestens 10% in 52 Wochen, begleitet von signifikanten Verbesserungen von Transaminasen, Fatty Liver Index und NAFLD Fibrose Score [311]. Möglicherweise ist eine eiweißreiche Ernährung vorteilhaft. Bei adipösen Patienten mit T2DM führte eine isokalorische eiweißreiche Ernährung nach 6 Wochen zu einer Verbesserung von Steatose, Insulinsensitivität und BMI [312].

Die in den letzten Dekaden rasant steigende Adipositasprävalenz wurde mit dem steigenden Konsum von Fruktose und fruktosehaltigem Maissirup in prozessierten Lebensmitteln und Getränken in Verbindung gebracht [313-316]. Metaanalysen zeigten jedoch nicht, dass Fruktosekonsum im Rahmen einer normokalorischen Ernährung die Ausbildung oder den Progress einer NAFLD begünstigt [317-319]. In einer doppelblinden Studie bei Übergewichtigen war die übermäßige Kalorienzufuhr, nicht aber Fruktose gegenüber isokalorischen Mengen von Glukose, mit einer Erhöhung von hepatischem Fettgehalt und Transaminasen assoziiert [320].

Die Ergebnisse sieben interventioneller [279,321-326] und vier Beobachtungs-Studien [327-330] legen nahe, dass eine mediterrane Ernährung (ME) günstige Auswirkungen auf Körpergewicht und Insulinsensitivität sowie hepatische Steatose hat. Zur präventiven Wirksamkeit der ME bezüglich des Auftretens einer NAFLD ist die Datenlage jedoch weniger klar [117,282,331,332]. Daten der Framingham Studie zeigen ein reduziertes Risiko für eine NAFLD Neuerkrankung bei Menschen mit hoher Adhärenz an eine ME [333]; hier war eine wie die ME qualitativ hochwertige Ernährung insbesondere bei Vorliegen genetischer Risikofaktoren wirksam. Eine Studie aus Griechenland fand keine Assoziation zwischen ME-Adhärenz und dem Vorliegen einer NAFLD, wohl aber eine negative Korrelation zwischen ME-Adhärenz einerseits und Insulinresistenz, Transaminasen, Lebersteifigkeit sowie histologisch diagnostizierter Steatose und Fibrose andererseits [328]. ME senkt das Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen und T2DM Neuerkrankung, wo Adipositas und Insulinresistenz als ätiologische Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen [334]. Im Vergleich mit allgemeinen Ernährungsempfehlungen verbessert ME Insulinsensitivität und Steatose auch ohne Gewichtsverlust [323]. In der CENTRAL Studie war die ME einer low-fat Diät hinsichtlich der mittels Ganzkörper MR bestimmten Fettmobilisierung aus Leber, Herz und Pankreas überlegen [335].

Im Vergleich mit metabolisch Gesunden haben metabolisch kranke Normalgewichtige – das betrifft etwa 20% der normalgewichtigen Population – ein über dreifach erhöhtes Sterblichkeits- bzw. kardiovaskuläres Ereignisrisiko [336,337]. So zeigte eine kontrollierte Studie an normalgewichtigen (BMI 22,7 kg/m²) NAFLD Patienten in Hong-Kong, dass eine hypokalorische Ernährung mit einer Gewichtsreduktion um 3-5% in 50% zur Remission der NAFLD (gemessen an der Bestimmung des hepatischen Fettgehalts mittels ¹H-MRS) führte [288]. Andere Diätformen müssen noch evaluiert werden [338,339].

Aerobes bzw. isometrisches Training kann den hepatischen Fettgehalt und die Insulinresistenz senken [294-297,340,341]. Es erscheint daher plausibel, normalgewichtigen NAFLD Patienten ein solches Training zu empfehlen, um Steatose und Insulinsensitivität zu verbessern. Eine Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass beide Trainingsformen bezüglich hepatologischer Endpunkte gleichermaßen wirksam sind, isometrisches Training aber für Menschen mit schlechter kardiorespiratorischer Fitness weniger belastend ist [301]. Die mediane wirksame Dosis lag für aerobes Training bei 4,8 MET (Metabolisches Äquivalent) in drei 40-minütigen Trainingseinheiten pro Woche und für isometrisches Training bei 3,5 MET in drei 45-minütigen Einheiten pro Woche [301].

Entsprechend der WHO Bewegungsrichtlinien vom 25.11.2020, publiziert unter <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>, sollten Patienten mit NAFLD und einem BMI >20 und <25kg/m² pro Woche mindestens 150 bis 300 Minuten aerobe körperliche Aktivität mittlerer Intensität ausführen oder mindestens 75 bis 150 Minuten aerobe körperliche Aktivität mit starker

Intensität. Alternativ kommt auch eine äquivalente Kombination von Aktivität mittlerer und starker Intensität während der Woche in Frage.

Genussmittel (Alkohol, Nikotin, Kaffee)

Empfehlungen

NAFLD Patienten mit moderatem Alkoholkonsum sollten diesen reduzieren.

Empfehlung, Konsens

Patienten mit NAFLD assoziierter Zirrhose sollen Alkoholkarenz und Nikotinkarenz einhalten.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Retrospektive Studien, die einen günstigen Effekt von moderatem Alkoholkonsum auf die Gesundheit zeigten, müssen kritisch bewertet werden, da diese lediglich Assoziationen und nicht Kausalitäten untersuchten [342-344]. Zudem zeigten tierexperimentelle prospektive Daten eindeutig einen negativen Einfluss von Alkohol auf z.B. eine diätetisch induzierte Fettleber [345-348]. Diese Beobachtung konnte auch bei NAFLD Patienten gemacht werden, die durch Alkoholkonsum eine beschleunigte Fibroseprogression aufwiesen [349]. Schließlich zeigte eine retrospektive Studie, dass Patienten mit NASH Zirrhose, die Alkohol auch in kleineren Mengen konsumieren, ein signifikant höheres Risiko für die HCC-Entwicklung haben [350]. Alkoholkonsum ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung einer Leberzirrhose [351], und insbesondere bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien sollte auf sozialen Alkoholkonsum komplett verzichtet werden. Hier soll eine absolute Abstinenz empfohlen werden. In einer kleinen Kohorten-Analyse zeigte sich schon bei Patienten mit moderatem, regelmäßigen Alkoholkonsum (<140 g/Woche) häufiger ein fortgeschrittenes Fibrorestadium, insbesondere bei Vorliegen eines T2DM [352].

Empfehlung

Patienten mit NAFLD kann der Konsum von Kaffee empfohlen werden.

Empfehlung offen, Konsens

Kommentar

Systematische Reviews und Metaanalysen legen nahe, dass Kaffeetrinken zu einer Verringerung des HCC-Risikos führt. Höhere Kaffeedosen hatten dabei eine höhere Risikominderung zur Folge [353,354]. Ein erhöhter Kaffeekonsum ist allerdings nicht mit einem verringerten Risiko für hepatobiliäre Karzinome verbunden [355]. Die protektiven Agenzien aus Kaffee und die molekularen Mechanismen der HCC Prävention blieben bislang unklar.

Positive Effekte in Bezug auf Kaffeekonsum können aus epidemiologischen Untersuchungen abgeleitet werden [356]. Hier zeigte sich ein protektiver Effekt des Kaffeekonsum in Bezug auf das Risiko an einer NALFD zu leiden und auch in Bezug auf das Fibrose-Stadium [357], allerdings liegen zu dem Thema keine kontrollierten Studien vor. Menschen die Kaffee tranken, hatten in einer gepoolten Metanalyse mit insgesamt 11 Studien ein relatives Risiko von 0,77 (95% KI 0,60-0,98) an NALFD zu leiden. Darüber hinaus zeigte sich ein signifikant reduziertes Risiko für eine fortgeschrittene Leberfibrose im Vergleich zu Patienten, die keinen Kaffee tranken (RR 0,68 (95% CI 0,68-0,79) [357].

Empfehlung

Patienten mit NAFLD sollten Impfungen gemäß den aktuellen Vorgaben der STIKO erhalten.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen gehören zu einer Risikogruppe. Gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) sollten alle Patienten mit chronischen Lebererkrankungen eine Impfung gegen Hepatitis A, Hepatitis B, Influenza und COVID-19 erhalten. Vor Organtransplantationen, dem Beginn einer immunsuppressiven Therapie und bei immunsupprimierten Patienten, so z.B. Patienten mit Leberzirrhose, sollte eine Impfung gegen Pneumokokken durchgeführt werden. Eine Impfung gegen Varizellen wird für seronegative Patienten vor geplanter immunsuppressiver Therapie oder Organtransplantation empfohlen. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind nach Lebertransplantation kontraindiziert. Die Impfungen sollten gemäß den aktuellsten Richtlinien der STIKO erfolgen (www.rki.de/epidbull).

4b Medikamentöse Therapie

Medikamentöse Therapie der NAFLD unabhängig von Komorbiditäten

Empfehlung/Statement

Statement

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie gibt es keine für die Indikation NAFLD zugelassene Medikation.

Starker Konsens

Empfehlung

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 Behandlung der NAFLD nicht erfolgen.*

Starke Empfehlung, starker Konsens

*Klug entscheiden

Kommentar

Der Einsatz von Antioxidantien wie Vitamin E bei Patienten mit NAFLD-Fibrose ($\geq F2$) bewirkte in einer Dosierung von 800 IE/Tag über zwei Jahre histologisch eine Reduktion von Steatose und Inflammation, ohne die Fibrose zu verbessern [358]. Eine Supplementation mit Vitamin E kann nicht empfohlen werden, da einige Metaanalysen bei langfristiger Vitamin E Behandlung insbesondere in Dosierungen oberhalb von 400 IE/Tag eine erhöhte Gesamtmortalität [359,360] und bei Männern eine erhöhte Rate an Prostatakarzinomen berichteten [361]. Auch andere Nahrungsergänzungsmittel wie Omega-3-Fettsäuren, Silymarin, Polyphenole oder Medikamente wie Ursodeoxycholsäure (UDCA) und Pentoxifyllin erbrachten keine signifikanten histopathologischen Verbesserungen bei Patienten mit NAFLD und können daher nicht zur Therapie empfohlen werden (siehe [Anhang 2: Tabelle 4b-1: Randomisierte kontrollierte Studien von Off-Label Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln \(Auswahl\)](#)).

).

Pioglitazon wurde auch bei NAFLD-Patienten ohne T2DM etwa in der PIVENS-Studie evaluiert [358]. Pioglitazon verbesserte histologisch Steatose, Ballooning und lobuläre Inflammation, nicht aber die Fibrose. Pioglitazon kann zusätzlich aufgrund des Nebenwirkungsprofils mit deutlicher Gewichtszunahme, erhöhten Risikos für Knochenfrakturen und selten Herzinsuffizienz nicht empfohlen werden.

Zum Einsatz von Omega-3 Fettsäuren und anderen mehrfach ungesättigten Fettsäuren existiert die größte Evidenz. Im WELCOME Trial zeigte sich kein Einfluss auf das Fibrorestadium [362] und nur in Subgruppen eine Abnahme des Leberfettgehalt [363]. Auch kleinere Studien mit Omega-3 Fettsäuren [364] oder mehrfach ungesättigten Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA) [365] konnten keinen Einfluss auf die Leberhistologie finden. In Metanalysen zeigte sich nur eine Verbesserung der Transaminasen nach 12 Monaten und eine Abnahme des Leberfettgehalts [366,367]. Eine Studie mit übergewichtigen Männern wies in der Subgruppe mit erhöhtem Leberfettgehalt nach 12 Wochen keinen Nutzen auf die mittels MRI gemessene Leberverfettung nach [368]. Daten aus randomisierten Studien zur Supplementation von Spurenelementen bei NASH sind nicht verfügbar. In der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III Studie zeigte sich eine geringere Sterblichkeit und niedrigere nicht-invasive Marker der Fibrose bei NAFLD-Patienten, die erhöhte Selen Serumspiegel aufwiesen [369]. Kontrollierte Daten zu einer Phytotherapie oder "hepatoprotektiven Substanzen" sind kaum verfügbar. Eine Untersuchung aus Hong Kong hat Phyllanthus im Vergleich zu Placebo über 24 Wochen untersucht und konnte keinen Effekt auf die histologische Entzündung, Verfettung oder Fibrose feststellen [370]. In einer randomisierten-kontrollierten Studie mit histologischen Endpunkten zeigte Silymarin keine Effekte auf die NAFLD [371]. Zur Supplementation von Vitamin D liegen wenige klinische Studien vor. Im Zeitraum von 48 Wochen zeigten sich reduzierte Leberwerte [372]. Diese Effekte konnten bei Patienten mit T2D nicht beobachtet werden [373]. In einer randomisierten Studie zur Supplementation einer Kombination von Probiotika und Präbiotika über ein Jahr zeigte sich kein Effekt auf nicht-invasive Marker bei NAFLD. Kurze Studien haben einen Effekt auf die Leberwerte nach 12 Wochen beobachtet [374]. Studien zum Einsatz von Präbiotika, Synbiotika und Probiotika sind auf kleine Fallzahlen begrenzt und untersuchten in den meisten Fällen ausschließlich Leberwerte und Ultraschall in einem begrenzten Zeitraum [375]. In einer randomisierten Studie zeigte die

Supplementation einer Kombination aus Pro- und Präbiotika eine Veränderung des Mikrobiom, nicht aber einen Einfluss auf den Leberfettgehalt oder die Lebersteifigkeit als Surrogat für die Leberfibrose [376]. Bei lean NAFLD-Patienten (n=50) zeigten Synbiotika einen Nutzen in Bezug auf die Verbesserung von nicht-invasiven Surrogaten der Leberverfettung und der Fibrose über 28 Wochen [377]. Daten zum Transfer von Mikrobiota sind nicht verfügbar [378].

Anhang 2: Tabelle 4b-1: Randomisierte kontrollierte Studien von Off-Label Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln (Auswahl)

Medikamentöse Therapie bei Diabetes

Empfehlungen

Aufgrund der günstigen Effekte auf die NASH sollten bei nicht-zirrhosischen NAFLD-Patienten mit Typ-2-Diabetes (Metformin plus) Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Agonisten, z. B. Liraglutid oder Semaglutid, eingesetzt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Der Einsatz von Sodium dependent glucose transporter 2 (SGLT2) Inhibitoren, z. B. Empagliflozin und Dapagliflozin oder des Thiazolidindions Pioglitazone kann bei diesen Patienten erwogen werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Patienten mit NASH-assoziiierter Leberzirrhose und Typ-2-Diabetes können bei kompensierter Leberzirrhose im Stadium Child A und normaler Nierenfunktion Metformin erhalten.

Empfehlung offen, starker Konsens

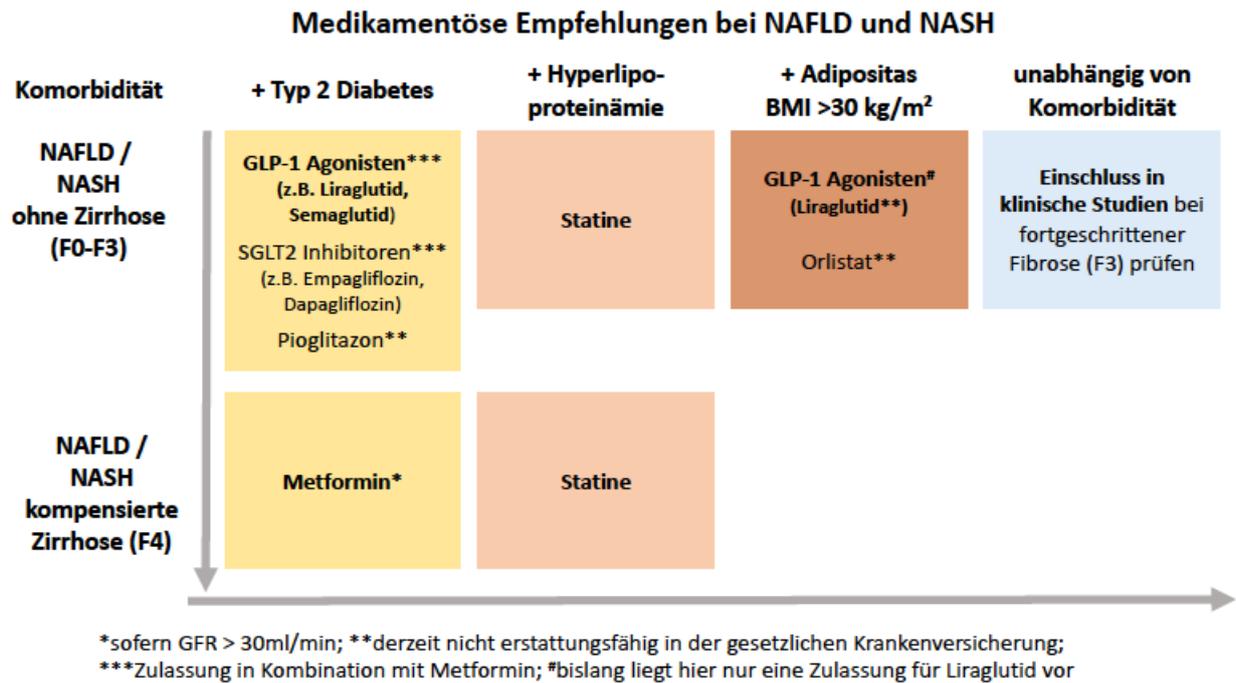


Abbildung 3: Medikamentöse Empfehlungen bei NAFLD in Abhängigkeit von Komorbiditäten und Fibrosestadien (Konsens)

Kommentar

GLP-1 Agonisten und SGLT2 Inhibitoren sind nur in Kombination mit Metformin zugelassen (bzw. als Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit). Die nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes von 2020 sieht bei Typ-2-Diabetes mit Risikofaktoren eine Kombinationstherapie von Metformin + SGLT2 Inhibitoren oder GLP-1 Agonisten vor; ohne Risikofaktoren sogar Metformin-Monotherapie. Die Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes (Langfassung, 2. Auflage) ist in der Konsultationsfassung abrufbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-2aufl-konsultation.pdf>. Metformin wird in den aktuellen europäischen Empfehlungen nur noch dann als Mittel der ersten Wahl zur T2DM Therapie aufgeführt, wenn keine kardiovaskulären Komplikationen vorliegen [379].

Eine Placebo-kontrollierte Studie mit 52 NASH-Patienten, bei der 33% T2DM hatten, zeigte nach einjähriger Liraglutidtherapie häufiger eine Resolution der NASH und seltener einen Progress der Fibrose [380]. Eine Therapie mit Semaglutid bei NASH und NASH Fibrose im Stadium F1-F3 (62% der Patienten hatten einen T2DM) war mit einer häufigeren Resolution der NASH, allerdings ohne signifikante Verbesserung der Fibrose assoziiert [381]. Die in dieser Phase 2 Studie getesteten täglichen Injektionen entsprechen allerdings einer höheren Dosierung, als derzeit in Deutschland zur Behandlung des T2DM (in Kombination mit Metformin) zugelassen ist. Zudem zeigten GLP-1 Analoga positive Effekte in kardiovaskulären Endpunktstudien und haben vergleichsweise wenige Kontraindikationen, z.B. Vorliegen oder erhöhtes Risiko für Pankreatitis, Pankreaskarzinom oder C-Zell Karzinom der Schilddrüse. Eine Therapie mit Sodium dependent glucose transporter 2 (SGLT2) Inhibitoren zeigte bei Patienten mit NAFLD und T2D eine signifikante Verbesserung des Leberfettgehalts [382-385]. Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zum Effekt von SGLT2

Inhibitoren auf die Leberhistologie liegen derzeit nicht vor. SGLT2 Inhibitoren weisen ebenso positive Effekte in kardiovaskulären und renalen Endpunktstudien auf. Die Nebenwirkungen betreffen vor allem urogenitale Infektion, Dehydratation und die Maskierung der Symptome und Befunde einer diabetischen Ketoazidose. Das Fehlen histologischer Daten begründet die insgesamt niedrigere Empfehlungsstärke für SGLT2 Inhibitoren.

Des Weiteren gibt es eine Reihe älterer Studien zum Einsatz von Pioglitazon bei Patienten mit NASH, die entweder eine eingeschränkte Glukosetoleranz oder einen T2DM haben. So bewirkte Pioglitazon in einer Placebo-kontrollierten Studie über 6 Monate, auf der Basis einer kalorienreduzierten Diät, eine stärkere Reduktion des Leberfettgehalts und eine signifikante Verbesserung der NASH (hepatozelluläres Ballooning und lobuläre Inflammation) aber nicht der Fibrose [386]. In einer über 18 Monate durchgeführten Placebo-kontrollierten Studie auf Basis einer hypokalorischen Diät bei Patienten mit NASH und Prädiabetes oder T2DM, mit einer anschließenden 18-monatigen unverblindeten Nachbeobachtung zeigte eine Therapie mit Pioglitazon eine stärkere Reduktion des Leberfettgehalts, eine häufigere Resolution der NASH und auch eine stärkere Verbesserung der Fibrose [387]. Allerdings ist Pioglitazon insbesondere bei Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) und Harnblasenkarzinom kontraindiziert. Vorsicht ist geboten bei erhöhter Knochenfrakturgefährdung und höhergradiger Adipositas, da Pioglitazon die Gewichtszunahme fördert. Diese Sicherheitsbedenken begründen die insgesamt niedrigere Empfehlungsstärke für Pioglitazon.

Zum möglichen Einsatz von GLP1-Agonisten, SGLT2 Hemmern oder Pioglitazon bei Patienten mit NASH-assoziiierter Leberzirrhose liegen derzeit keine ausreichenden Erfahrungen vor. SGLT2 Inhibitoren sollten bei einer GFR <60 ml/min in der Dosis reduziert und bei <45 ml/min abgesetzt werden.

Weitere Antidiabetika, wie Metformin, Dipeptidylpeptidase IV Inhibitoren oder Insulin zeigten bisher keine spezifischen Vorteile hinsichtlich der Therapie einer NAFLD. Allerdings ist aus großen retrospektiven Studien berichtet worden, dass unter Metformin bei NAFLD-Patienten ein reduziertes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) besteht [388]. Auch in Patienten mit NASH-assoziiierter kompensierter Leberzirrhose im Stadium Child A ist die Einnahme von Metformin zur Diabetesbehandlung mit einem reduzierten Risiko für hepatische Dekompensation und HCC assoziiert, so dass Metformin als Basis der Behandlung des T2D auch bei kompensierter Leberzirrhose (bis zu einer Dosis von 2g/d bei normaler Nierenfunktion) eingesetzt werden kann [389,390]. Metformin ist bei einer GFR unter 30 ml/min kontraindiziert. Allerdings fehlen prospektive kontrollierte Studien zum Einsatz von Metformin bei der Leberzirrhose.

Eine Placebo-kontrollierte Studie von Patienten mit NASH und T2DM ergab für Vitamin E (800 IE/Tag) eine stärkere Reduktion des Leberfettgehalts und eine häufigere NASH Reduktion ohne Verbesserung der Fibrose [391]. Das Risiko erhöhter Mortalität und Morbidität unter Supplementation mit Vitamin E (siehe oben) limitiert dessen Einsatz insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus. Hingegen zeigen große Studien bei Patienten mit T2DM kardiovaskuläre Vorteile unter einer Therapie mit Pioglitazon [392], Liraglutid [393], Semaglutid [394] und den SGLT2-Inhibitoren, z. B. Empagliflozin [395] und Dapagliflozin [396], so dass diese Therapieformen bei Patienten mit T2DM bevorzugt eingesetzt werden sollen.

Medikamentöse Therapie bei Fettstoffwechselstörungen

Empfehlungen

Bei Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung bei NAFLD Patienten soll diese effektiv therapiert werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Statine können in Anbetracht der insgesamt günstigen Effekte auch bei NAFLD Patienten mit kompensierter Leberzirrhose verwendet werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Es liegen keine belastbaren Studien vor, welche eine Therapie einer NAFLD bei Fettstoffwechselstörungen untersucht haben. Da Fettstoffwechselstörungen, wie z.B. Familiäre Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Lipoprotein(a)-Erhöhung oder isolierte HDL-Cholesterin-Erniedrigung, ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen und die NAFLD unabhängig von einer Fettstoffwechselstörung das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht [240,397], soll bei Vorliegen einer NAFLD die Fettstoffwechselstörung effektiv therapiert werden. Es liegen keine kontrollierten Studien vor, die eine Wirksamkeit von Lipidsenkern auf die Leberhistologie bei NAFLD zeigen. In großen Kohorten wurde der Einsatz von Statinen bei NAFLD mit einem niedrigeren Risiko der Progression der Lebererkrankung assoziiert [398-401]. Hepatotoxische Nebenwirkungen scheinen sehr selten aufzutreten, selbst wenn Statine bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden [402]. Bei Patienten mit Leberzirrhose scheinen Statine darüber hinaus weitere positive Effekte zu haben. Aus klinischen Beobachtungen ist ein reduziertes HCC-Risiko bekannt [403], zudem wurde eine Verminderung des portalen Hypertonus, eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion und eine geringere Fibrogenese beschrieben [404].

Medikamentöse Therapie bei Adipositas

Empfehlungen

Bei Vorliegen einer Adipositas bei NAFLD Patienten soll diese effektiv therapiert werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Aufgrund der günstigen Effekte auf die NASH sollten bei nicht-zirrhosischen NAFLD Patienten mit Adipositas und Indikation zur medikamentösen Gewichtsreduktion Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Agonisten, z. B. Liraglutid, eingesetzt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Orlistat, welches zur Therapie der Adipositas zugelassen ist, kann bei übergewichtigen und

adipösen Patienten mit einer NASH eingesetzt werden.*Empfehlung offen, starker Konsens***Kommentar**

Liegt eine der Indikationen zur Anwendung von Liraglutid oder Orlistat vor, kann die Therapie günstig auf NAFLD bzw. histologisch gesicherter NASH wirken. Für andere zugelassene Gewichtsreduktionsarzneimittel liegen solche Daten nicht vor. Obwohl es keine zugelassenen Medikamente für die Indikation NAFLD mit Adipositas gibt, zeigen klinische Studien bei Patienten mit NASH einen positiven Effekt einer Therapie mit Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Agonisten, von denen Liraglutid in einer Dosierung von 3,0 mg/Tag s.c. in Deutschland für die Therapie der Adipositas zugelassen ist [405]. Es gibt für GLP-1 Agonisten allerdings keine Studien, die ausschließlich NAFLD-Patienten mit Adipositas eingeschlossen haben. In einer Placebo-kontrollierten Studie (n=52) bei Patienten mit NASH, bei welchen der mittlere Body-Mass-Index (BMI) bei $\sim 35 \text{ kg/m}^2$ lag, zeigte eine einjährige Therapie mit Liraglutid von 1,8 mg/Tag s.c. häufiger eine Resolution der NASH und gleichzeitig seltener einen Progress der Fibrose [380]. Eine aktuelle Studie untersuchte Semaglutid, welches bislang in Deutschland nur zur Therapie des T2DM zugelassen ist, bei NASH. Semaglutid wurde bei Patienten mit NASH und Fibrose im Stadium F1-F3 eingesetzt, bei denen der mittlere BMI bei $\sim 36 \text{ kg/m}^2$ lag. Die Therapie mit Semaglutid war mit einer häufigeren Resolution der NASH ohne signifikante Verbesserung der Fibrose, assoziiert [381]. Die in dieser Phase 2 Studie getesteten täglichen Injektionen entsprechen allerdings einer höheren Dosierung als derzeit in Deutschland zur Behandlung des T2DM (in Kombination mit Metformin) zugelassen ist. Zudem zeigten GLP-1 Analoga positive Effekte in kardiovaskulären Endpunktstudien und haben vergleichsweise wenige Kontraindikationen (s.o.).

Auch das zur Therapie der Adipositas zugelassene Medikament Orlistat zeigte positive Effekte auf den Verlauf einer NASH. In einer Placebo-kontrollierten Studie (N=50) über 36 Wochen bei Patienten mit NASH und einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (mittlerer BMI 36 kg/m^2), die alle eine kalorienreduzierte Diät und 800 IE Vitamin E/Tag erhielten, zeigte eine Therapie mit Orlistat eine Verbesserung der Steatose, des Ballooning und der Inflammation, nicht aber der Fibrose, vor allem im Falle einer Gewichtsabnahme $\geq 9\%$ [275]. Für andere zugelassene Gewichtsreduktionsarzneimittel liegen solche Daten (günstige Beeinflussung von NAFLD) nicht vor.

Neben diesen Therapieoptionen ist in Deutschland noch die Fixdosis-Kombination von Bupropion und Naltrexon zur Gewichtsreduktion zugelassen. Hierzu zeigt eine kürzlich publizierte Posthoc-Analyse der Zulassungsdaten, die vom Zulassungsinhaber finanziert wurde, geringe, klinisch nicht relevante, Verbesserungen der ALT und des FIB-4 Index. Hierbei ist zu beachten, dass ein heterogenes Patientenkollektiv mit dem Ziel der Gewichtsreduktion eingeschlossen wurde. Eine gezielte Studienaufnahme aufgrund von Leberveränderungen fand nicht statt [406]. Die Aussagekraft dieser Analyse ist daher gering. In den USA sind außerdem die Fixdosis-Kombination von Phentermin und Topiramamat sowie Lorcaserin zur Gewichtsreduktion zugelassen. Zu beiden fehlen Daten zur Beeinflussung von NAFL oder NASH [407].

Inwieweit beeinflusst eine Leberfunktionseinschränkung bei NAFLD die Therapie mit Statinen, Antihypertensiva, Antidiabetika, Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmern, die aus anderer Indikation verabreicht werden (müssen)?

Empfehlung/Statement

Statement

Derzeit können keine Empfehlungen zur Dosisanpassung von Arzneimitteln jeglicher Indikation bei Patienten mit NAFLD in Abwesenheit einer dekompensierten Zirrhose ausgesprochen werden.

Starker Konsens

Empfehlung

Für Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite und/oder lebensrettender Bedeutung kann ein therapeutisches Drug Monitoring bei Patienten mit NAFLD, insbesondere bei Leberfunktionseinschränkung, sinnvoll sein.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

In der Leber sind eine Vielzahl von Enzymen und Arzneimitteltransportern aktiv. Deren jeweils spezifisches Zusammenspiel beeinflusst die Pharmakokinetik von Arzneimitteln mit hepatischem Metabolismus und/oder ausgeprägter biliärer Elimination maßgeblich. Für die wichtigsten Enzyme der Cytochrom P450 Familie, der Glucuronyl-, Sulfonyl- und Gluthationtransferasen, der Influxtransporter der OCT (organic cation transport), OAT (organic anion transport) und OATP (organic anion transporting polypeptides) Familien und der Effluxtransporter P-Glykoprotein, BCRP (breast cancer resistance protein) und der MRP (multidrug resistance-associated protein) Familie sind in verschiedenen Tiermodellen und im Menschen Studien zur veränderten Genexpression, Proteinexpression und Enzym- bzw. Transporteraktivität bei NAFLD/NASH durchgeführt worden [408]. Die Veränderungen scheinen bei NASH ausgeprägter zu sein als bei NAFLD. Diese Daten sind aufgrund der meist kleinen und heterogenen Datenbasis nicht konklusiv und erlauben keine Dosisanpassung eines bestimmten Arzneimittels. Der Versuch, über sogenanntes physiologically-based pharmacokinetic modelling (PBPK) die Kinetik eines einzelnen Arzneimittels auf der Basis pharmakokinetischer Daten in einer bestimmten Patientenpopulation vorherzusagen, gelingt Spezialisten im Einzelfall, aber auch dies lässt keine allgemeinen Empfehlungen für die Klinik zu [409]. In diesen Studien, wie auch in solchen, in denen die Veränderung der Fläche unter der Kurve für die Arzneimittelplasmakonzentration innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls bei Patienten mit NAFLD oder NASH, bestimmt wurde, zeigten sich Abweichungen von $\pm 30\text{-}50\%$ oder weniger [410-412]. Letztlich bleibt die Entscheidung zur Dosisanpassung eines Arzneimittels mit ausgeprägtem hepatischem Metabolismus und/oder biliärer Elimination eine individuelle Entscheidung. Therapeutisches Drug Monitoring bietet sich hier zur Entscheidungsfindung an, ist aber für viele Arzneimittel nicht etabliert oder in der klinischen Routine nicht verfügbar. Der Fokus sollte daher auf Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite und/oder lebensrettender Bedeutung für die Patienten

liegen. Hier sollte ein Drug-Monitoring auch dann durchgeführt werden, wenn dies die Fachinformation nicht explizit empfiehlt.

Zukünftige pharmakologische Interventionen

Empfehlung

Bis zur Zulassung spezifischer NASH-Medikamente sollte der Einschluss in klinische Studien für Patienten erwogen werden, die eine fortgeschrittene Fibrose (F3) und/oder andere besondere Risikokonstellationen haben (z.B. hohe NASH-Aktivität mit F2 Fibrose, kardiometabolische Komorbiditäten).

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Die Anwendung neu zugelassener NASH spezifischer Medikamente im Fibrosestadium F1 oder F2 kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Nutzen und Risiken einer Anwendung neu zugelassener NASH spezifischer Medikamente im Fibrosestadium F4 sind derzeit unklar. Neue Therapieansätze, die derzeit in klinischen Studien untersucht werden, sind für die Zukunft sehr viel versprechend. Bislang fehlt aber der wissenschaftliche Nachweis, dass diese Substanzen das langfristige Outcome (Überleben, kardiovaskuläre Ereignisse, Krebserkrankungen, Leber-assoziierte Komplikationen) verbessern. Als „Surrogat“ für solche langfristigen Outcome-Daten wird von den europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden eine erhebliche Verbesserung der Leberhistologie durch die Intervention gegenüber einer Vergleichsbehandlung (derzeit Plazebo) für eine „konditionale Zulassung“ akzeptiert. Hierbei wird gefordert, dass in der Folgebiopsie entweder die histologischen Merkmale der NASH wie Ballooning und Inflammation ohne Verschlechterung der Fibrose verschwunden sind („NASH-Resolution“) und/oder die Leberfibrose um mindestens einen Schweregrad gebessert ist, ohne Verschlechterung der NASH-Charakteristika („Fibrosis Improvement“) [413,414]. Der wichtigste Aspekt ist dabei die signifikante Reduktion der prognostisch relevanten hepatischen Fibrose durch NASH spezifische Medikamente. Da diese Endpunkte klinisch plausibel und wissenschaftlich akzeptiert sind, sollte erwogen werden Patienten mit einer entsprechenden Risikokonstellation, d.h. insbesondere mit fortgeschrittener brückenbildender Fibrose (F3) und/oder hoher Krankheitsaktivität und/oder schweren kardiometabolischen Risikofaktoren, bevorzugt in klinische Studien einzuschließen, die diese Endpunkte untersuchen. Selbst wenn die Patienten im Rahmen der Studie nur Plazebo erhalten, profitieren sie generell von der engen Überwachung und Lebensstil-Beratung, wie sich aus „Plazebo-Ansprechraten“ für die histologischen Endpunkte ableiten lässt, die etwa zwischen 15-35% liegen [415].

Derzeit werden eine Reihe von Substanzen in klinischen Phase 3 und Phase 2 Studien untersucht [416-419], deren Wirkmechanismus im Bereich der pathophysiologischen Prozesse des Glukose-Metabolismus, der Hemmung der *de novo* Lipogenese, der Inflammation oder Fibrogenese liegen. Die Substanzklassen umfassen Agonisten der nukleären Rezeptoren FXR (bzw. dessen Wirkungsvermittler Fibroblast-Growth-Factor/FGF19) und PPAR, Chemokinrezeptor (CCR) Inhibitoren, Thyroidhormonrezeptor- β (THR- β) Agonisten, Inhibitoren lipogener Schlüsselenzyme wie FASN und

SCD-1 sowie enterohepatischer Hormone und deren Agonisten wie Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1), FGF19 oder FGF21. Auch Medikamente mit primär anti-diabetischem Wirkansatz wie die Gruppe der SGLT2 Inhibitoren sind hier zu nennen.

In Phase 3 befinden sich derzeit Obeticholsäure (FXR-Agonist), Resmetirom (THR- β Agonist) sowie Aramchol (SCD-1 Inhibitor) (siehe [Anhang 3: Tabelle 4b-2: Randomisierte kontrollierte Studien neuartiger NAFLD Substanzen](#)

). Nur für die Obeticholsäure liegen positive Daten einer Interimsanalyse bezüglich der Fibroseverbesserung als co-primärem Endpunkt vor (REGENERATE Studie) [420]. Mehrere Substanzen erbrachten in der Phase 3 keine positiven Ergebnisse und werden daher als Einzelsubstanzen in der Indikation nicht mehr weiterentwickelt: Elafibranor (PPAR α/δ Agonist), Cenicriviroc (CCR2/5 Inhibitor) und Selonsertib (ASK1-Inhibitor). Weitere FXR-Agonisten (Tropifexor, Cilofexor), rekombinantes FGF19 (Aldafermin), verschiedene Varianten des FGF21 (Pegbelfermin, Efruxifermin), GLP1-Analoga (Liraglutid, Semaglutid) und Pan-PPAR Agonisten (Lanifibranor) zeigten in Phase 2 Studien vielversprechende Ergebnisse [421] (siehe [Anhang 3: Tabelle 4b-2: Randomisierte kontrollierte Studien neuartiger NAFLD Substanzen](#)

). Nach aktuellem Stand ist Obeticholsäure als einziges Medikament mit einem signifikanten Benefit auf die Fibrose in der Phase 3 Interimsanalyse der primäre Kandidat für die erste konditionale Zulassung; diese wurde bis zum Zeitpunkt der Leitlinienveröffentlichung noch nicht gewährt [422]. NASH Therapien werden perspektivisch möglicherweise eher in einer Kombination zweier oder mehrerer Medikamentenklassen mit komplementärem Wirkansatz bestehen, um ein optimales Therapieansprechen zu erzielen. Solche Kombinationsbehandlungen werden bereits in klinischen Studien untersucht (z.B. Tropifexor plus Cenicriviroc, Semaglutid plus FXR Agonist) und beinhalten zumeist einen FXR Agonisten (siehe [Anhang 3: Tabelle 4b-2: Randomisierte kontrollierte Studien neuartiger NAFLD Substanzen](#)

). Über additive oder synergistische Effekte kann derzeit aufgrund der geringen Fallzahlen verfügbarer Phase 2 Daten keine Aussage gemacht werden [418,419,423]. Die Tabelle im Anhang und aktuelle Reviewartikel geben einen Überblick über laufende Studien und zukünftige Therapieoptionen [424].

Offen bleibt auch die Frage nach der Zielgruppe einer zukünftigen spezifischen medikamentösen NASH-Therapie. Einige der jüngst durchgeführten Phase 3 Studien haben Patienten im Fibrorestadium F1 im Falle begleitender Risikofaktoren eingeschlossen, während andere mindestens F2 oder gar ausschließlich F3 als Zielpopulation definiert haben. Primär kommen vor allem Patienten mit weiter fortgeschrittener Fibrose mit hoher Dringlichkeit in Betracht, denn hier ist sowohl die leberassoziierte als auch die extrahepatische Mortalität signifikant erhöht [425]. Es bleibt zu klären, inwiefern Patienten mit früheren Fibrorestadien oder nur diese mit dem unmittelbar höchsten Progressionsrisiko bei F3 eine spezifische medikamentöse Therapie erhalten sollten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es nur sehr wenige Studiendaten (Phase 2 oder 3) für pharmakologische Therapien bei der NASH Zirrhose [413].

Für die Zukunft sind verstärkt „personalisierte“ Therapiekonzepte zu erwarten. Dies könnte die gezielte „Korrektur“ der intestinalen Mikrobiota zur Verringerung der NAFLD und kardiometabolischer Komorbiditäten umfassen [426] oder gezielte Therapien basierend auf einer genetischen Risikostratifizierung. Das klassische Beispiel hierfür wäre der Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP)

im *patatin-like phospholipase domain-containing 3* Gen (PNPLA3), rs738409, welcher für die Missense-Mutation p.I148M kodiert. Durch gezielte Medikamente (z.B. Antisense-Oligonukleotide, Tyrosinkinaseinibitor Momelotinib) könnten PNPLA3-Spiegel bei 148M-homozygoten Personen und damit ein Pathomechanismus für die Progression gehemmt werden [427,428].

Anhang 3: Tabelle 4b-2: Randomisierte kontrollierte Studien neuartiger NAFLD Substanzen

4c Interventionelle Therapieansätze

Indikationen für eine chirurgische Therapie (Adipositas- und metabolische Chirurgie)

Empfehlungen

Bei Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m²) und NAFLD soll eine metabolisch chirurgische Operation empfohlen werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen und konservative Maßnahmen ausgeschöpft sind.

Starke Empfehlung, Konsens

Bei Adipositas Grad II (BMI ≥ 35 kg/m² und < 40 kg/m²) und NAFLD sollte eine metabolisch chirurgische Operation empfohlen werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen und konservative Maßnahmen ausgeschöpft sind.

Empfehlung, starker Konsens

Bei BMI < 35 kg/m² und NAFLD sollte eine metabolisch chirurgische Operation nur im Rahmen wissenschaftlicher Studien erfolgen.

Empfehlung, starker Konsens

Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und/oder portaler Hypertension soll keine metabolisch chirurgische Operation erfolgen.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose soll vor einer metabolisch chirurgischen Operation eine Evaluation betreff des Vorliegens einer portalen Hypertension erfolgen.

Starker Empfehlung, starker Konsens

Auch bei Vorliegen einer portalen Hypertension kann nach kritischer Nutzen-/Risiko-Abschätzung eine metabolisch chirurgische OP erfolgen. Diese soll in erfahrenen Zentren und am besten im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.

Empfehlung offen/starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Die Adipositaschirurgie hat sich als effektivste Therapie der morbid Adipositas erwiesen. Weiterhin führen adipositaschirurgische Operationen regelhaft zu einer Verbesserung und oft auch der vollen Remission von Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen [429]. Gemäß der aktuellen deutschen S3 Leitlinie der DGAV von 2018 ist bei Vorliegen einer schweren Adipositas mit **BMI ≥ 40 kg/m² (auch ohne Begleiterkrankungen) eine adipositaschirurgische Operation indiziert**, sofern alleinige konservative Maßnahmen zur Gewichtsreduktion (Ernährungsumstellung, Bewegungsmaßnahmen und ggf. Verhaltenstherapie) versagt haben. **Darüber hinaus sollte eine solche schon bei einem BMI ≥ 35 kg/m² und mindestens einer wesentlichen adipositaspezifischen Begleiterkrankung wie z.B. einer NAFLD und NASH angeboten werden**, sofern alleinige konservative Maßnahmen zur Gewichtsreduktion versagt haben [429].

Dabei ist zu berücksichtigen, dass NAFL und NASH häufige Komorbiditäten adipöser Patienten darstellen [75]. Verschiedene Studien und eine aktuelle Meta-Analyse zeigen, dass bei diesen Patienten die Adipositaschirurgie zu hohen Remissionsraten der NAFL und NASH führte [278]. Die qualitativ besten Daten stammen aus der „Lille Bariatric Cohort“, welche bei histologisch gesicherter NASH über fünf Jahre eine hohe Remissionsrate zeigte. Zudem offenbarte die Studie, dass die Adipositaschirurgie zu einer langanhaltenden Verbesserung einer bestehenden Leberfibrose führen kann, auch wenn es in einem geringen Prozentsatz zu einem Fibroseprogress kam [430]. Diese Beobachtung ist von hoher Relevanz da die Fibrose als der wichtigste Risikofaktor für den Progress der NAFLD zu einer Zirrhose oder einem HCC gilt [17,68]. Register-basierte Daten deuten darauf hin, dass die Adipositaschirurgie das HCC-Risiko und den Progress zur Zirrhose reduziert [431,432]. Zuletzt ergab eine Kosten-Nutzen-Analyse insbesondere bei NASH einen Vorteil für die Adipositaschirurgie [433].

Wenngleich es mittlerweile Studien gibt, welche den positiven Effekt einer Gewichtsreduktion selbst bei normalgewichtigen NASH-Patienten nachweisen [434], und trotz der sehr guten chirurgischen Ergebnisse in pro- und retrospektiven Kohortenstudien bei Patienten mit BMI ≥ 35 kg/m², kann aktuell keine allgemeingültige Empfehlung zur Therapie der NAFLD mittels metabolischer Chirurgie bei BMI < 35 kg/m² und Versagen der konservativen Therapie abgegeben werden. Weiterhin liegen hier nur Daten aus nicht-randomisierten Studien vor und keine Daten zu den Effekten der metabolischen Chirurgie bei Patienten mit einem BMI < 35 kg/m² und NAFLD bzw. NASH. Eine kürzlich publizierte Netzwerk Meta-Analyse deutet jedoch darauf hin, dass metabolisch chirurgische Operationen eine effektivere Therapieoption als medikamentöse Therapien darstellen [435]. Zukünftige Studien sollten metabolische Operationen direkt mit der effektivsten medikamentösen Therapie vergleichen und auf diese Weise den Stellenwert metabolischer Operationen bei Patienten mit NAFLD und BMI < 35 kg/m² untersuchen.

Bei Patienten mit etablierter Leberzirrhose sollte eine adipositaschirurgische Operation nur im kompensierten Stadium erfolgen. Mosko et al. konnten zeigen, dass die Mortalität bei dekompensierter Zirrhose und/oder stattgehabter Blutung aufgrund eines Pfortaderhochdruckes sprunghaft ansteigt (kompensierte Zirrhose: 0,9%; dekompensierte Zirrhose: 16,3%) [436]. Insgesamt ist das Risiko für perioperative Komplikationen bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose zwar deutlich erhöht, aber noch im akzeptablen Bereich [437-439]. Bei Patienten mit Lebererkrankung und Zeichen einer portalen Hypertension sollte präoperativ eine ausführliche Abklärung erfolgen [440]. Dazu gehört zumindest

eine Vorstellung bei einem Gastroenterologen/ Hepatologen, eine präoperative ÖGD mit Frage nach Ösophagusvarizen und/oder einer hypertensiven Gastropathie sowie eine portalvenöse CT zur Evaluation von Umgehungskreisläufen. Ggf. kann auch eine invasive Pfortaderdruckmessung in Erwägung gezogen werden. Weiterhin ist die Indikation für eine adipositaschirurgische Operation bei Patienten mit portaler Hypertension nur im Rahmen einer sorgfältigen, kritischen interdisziplinären Nutzen-Risiko-Abwägung zu stellen [441]. In Zentren mit sehr viel Erfahrung und maximaler Versorgungskapazität kann ggf. vor einer adipositaschirurgischen Operation die Senkung des Pfortaderdruckes in Erwägung gezogen werden [441]. Mit der entsprechenden Erfahrung und guter Selektion in hochspezialisierten Zentren für Lebertransplantation (LTX) und bariatrische Chirurgie können bariatrische Operationen auch bei LTX-Kandidaten durchgeführt werden [442].

Chirurgische Verfahren (Adipositas- und metabolische Chirurgie) bei NAFLD

Empfehlungen

Bei Adipositas und NAFLD können als metabolisch chirurgische Operationsverfahren die Sleeve-Gastrektomie, der Roux-Y-Magenbypass und ein Ein-Anastomosen-Magenbypass empfohlen/ durchgeführt werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Das adjustierbare Magenband sollte bei Adipositas und NAFLD wegen unterlegener Wirksamkeit nicht eingesetzt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Wegen der Gefahr eines progredienten Leberversagens soll bei Indikationsstellung zu malabsorptiven Verfahren (z.B. biliopankreatische Diversion, distaler Magenbypass und Ein-Anastomosenbypass mit mehr als 200 cm langer biliopankreatischer Schlinge) der Schweregrad der NAFLD kritisch berücksichtigt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Bei Vorliegen einer Leberzirrhose sollte vorzugsweise die Sleeve-Gastrektomie Anwendung finden.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Es haben sich verschiedene Operationsverfahren etabliert wobei die laparoskopische Schlauchmagenresektion (Sleeve-Gastrektomie, SG) und die laparoskopische Roux-Y-Magen-Bypass-Operation (RYGB) in Deutschland und weltweit am häufigsten eingesetzt werden. Der laparoskopische Ein-Anastomosen-Magenbypass (One-Anastomosis Gastric Bypass, OAGB) wird ebenfalls zunehmend häufig eingesetzt. Bezüglich der Effektivität und Nutzen-Risiko-Analyse der verschiedenen Verfahren gibt es bisher keine abschließende Beurteilung. Die randomisiert-kontrollierten Studien mit Follow-up von 5 Jahren, welche die SG und den RYGB vergleichen, zeigen

ein insgesamt gleichwertiges Ergebnis. Der RYGB führt zu einem marginal besseren Gewichtsverlust (ca. 1-2 BMI-Punkte nach 5 Jahren) während die SG weniger Komplikationen und Re-Operationen aufweist [443,444]. Allerdings steht bei der SG ein deutlich erhöhtes De-Novo-Refluxrisiko im Raum mit konsekutivem Risiko für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus und einem damit assoziierten Ösophaguskarzinom [444,445]. Entsprechende Langzeitdaten fehlen, daher ist eine Nachsorge der Patienten mit SG mittels ÖGD unabdingbar. Eine randomisiert-kontrollierte Studie, welche den RYGB mit dem 200cm-OAGB vergleicht, zeigte nach zwei Jahren Follow-up einen vergleichbaren Effekt auf den Gewichtsverlust und das metabolische Outcome. Der OAGB war in der Studie allerdings mit einer signifikant höheren Rate an Mangelerscheinungen assoziiert [445]. Deren Bedeutung ist aktuell noch ungeklärt, da sie hauptsächlich zu einer Anämie führten und es nur in wenigen Fällen zu einem relevanten Proteinmangel kam, der für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion von Bedeutung sein könnte.

Das Magenband ist bezüglich des langfristigen Gewichtsverlustes und der metabolischen Effekte den anderen Verfahren unterlegen und sollte deshalb nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden [446]. Obwohl die biliopankreatischen Diversionen (Scopinaro und Duodenal Switch) die stärksten metabolischen Effekte haben, ist deren Einsatz durch die Nebenwirkungen und insbesondere das Auftreten von Mangelernährung limitiert [446].

Bezüglich Effektivität der verschiedenen Operationsverfahren bei NAFLD ist aufgrund der begrenzten Datenlage keine abschließende Beurteilung möglich. In Studien mit histologischen Untersuchungen im Rahmen der initialen Operation und im Follow-up finden sich widersprüchliche Ergebnisse. Die Arbeiten von Froylich et al. und von Schöfels et al. verglichen den RYGB mit der SG [447,448]. Während Froylich et al. keinen Unterschied zwischen RYGB und SG fanden, zeigten von Schöfels et al. eine häufigere Normalisierung der Leberhistologie nach SG. Beim Vergleich des RYGB mit dem Magenband konnten Caiazzo et al. die deutliche Überlegenheit des RYGB gegenüber dem Magenband bezüglich Verbesserung der Leberhistologie zeigen [281]. Weitere Studien mit Langzeitergebnissen und histologischen Endpunkten sind dringend notwendig, um das beste Verfahren für die NAFLD bestimmen zu können.

Die Sicherheit der verschiedenen Operationsverfahren sollte im Rahmen der Anwendung bei NAFLD-Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Das Leberversagen nach Adipositaschirurgie ist eine sehr seltene aber dramatische Komplikation. Eine Analyse von zehn Patienten mit Leberversagen nach Adipositaschirurgie ergab, dass solche nur nach Bypass-Verfahren (RYGB und OAGB) aufgetreten sind, während bisher keine Fälle nach SG oder Magenband in der Literatur beschrieben wurden [449,450]. Somit sollten bei Patienten mit schwerer NAFLD mit konsekutiver Leberfunktionseinschränkung und infolgedessen der Gefahr eines postoperativen Leberversagens malabsorptive Bypassverfahren (z.B. distaler RYGB oder OAGB mit >200cm biliopankreatischer Schenkellänge) vermieden werden. Außerdem zeigte eine aktuelle Meta-Analyse eine Reduktion des perioperativen Komplikationsrisikos nach SG auf ein Drittel gegenüber dem RYGB bei Patienten mit Leberzirrhose [451]. Weiterhin hat die SG den Vorteil, dass die Anatomie des oberen Gastrointestinaltraktes am wenigsten verändert wird und ein endoskopischer Zugang zu den Gallenwegen bestehen bleibt. Dies ist insbesondere bei potentiellen LTX-Kandidaten relevant. Somit sollte bei Leberzirrhose die SG als Operationsverfahren der 1. Wahl angewandt werden.

Endoskopische Verfahren bei NAFLD (Voraussetzungen, Methoden)

Empfehlungen/Definition

Endoskopische Verfahren können bei NAFLD und Adipositas bei Versagen einer konservativen Therapie und bei Ablehnung bzw. bei Kontraindikation für ein operatives bariatrisches Verfahren eingesetzt werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Bei Entscheidung für ein endoskopisches Verfahren sollte aufgrund der vorliegenden Evidenz eine endoskopisch intragastrale Ballonanlage (IGB) oder ein endoskopischer Schlauchmagen (ESG) erfolgen. >95%

Empfehlung, starker Konsens

Endoskopische Dünndarminterventionen (Endoskopischer duodenojejunaler Bypass, duodenales *Mukosa Resurfacing* und partielle jejunale magnetische Diversion) sollten bei NAFLD nur innerhalb von Studien erfolgen.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Endoskopische Verfahren sind hinsichtlich der Gewichtsreduktion weniger effektiv und langanhaltend als die operativen Verfahren, können aber bei Versagen der konservativen Therapie und bei Kontraindikationen für ein operatives bariatrisches Verfahren Anwendung finden. Die AWMF Leitlinie Adipositas Chirurgie aus 2018 spricht eine „kann Empfehlung“ für die endoskopischen Verfahren – hier insbesondere für den Magenballon basierend auf der zum Entstehungszeitpunkt der LL gegebenen Datenlage aus [452] (Adipositaschirurgie 2018 AWMF 088-001).

Das am besten untersuchte endoskopische Verfahren ist der **intra-gastrale Ballon (IGB)**. Er ist indiziert ab einem BMI von ≥ 30 -40 kg/m² mit einer zugelassenen Liegedauer von 6 Monaten. Eine aktuelle Metaanalyse untersuchte 13 RCTs (endoskopisch intra-gastraler Ballon vs. Sham oder Lifestyle Änderung) mit 1.523 Patienten und zeigte einen signifikanten Vorteil für den IGB hinsichtlich EWL (prozentualer Übergewichtsverlust) und TWL (prozentualer Gesamtgewichtsverlust) (-17.98% bzw. -4.40%) [453]. Eine ältere Metaanalyse aus dem Jahr 2008 [454] mit 3.698 eingeschlossenen Patienten belegte ein gutes Sicherheitsprofil der Methode mit ernststen Komplikation unter 1% (Dünndarmobstruktion 0,8%, Magenperforation 0,1%) und der Notwendigkeit einer früheren Entfernung bei Schmerzen/ Druckgefühl in 4,2% der Patienten. Der IGB zum Bridging bei einem BMI >50 kg/m² vor bariatrischer Chirurgie erwies sich in einer neueren Meta-Analyse hinsichtlich der Gewichtsreduktion als nicht signifikant effektiv [455], so dass bei derart stark Übergewichtigen zumindest im Hinblick auf den Gewichtsverlust kein Vorteil für ein Bridging durch IGB besteht.

Der IGB ist bezüglich metabolischer und hepatologischer Parameter das am besten untersuchte endoskopische Verfahren. [Anhang 4: Tabelle 4c: Studien zu endoskopischen Verfahren und Effekt auf metabolische Parameter und NAFLD](#)

im Anhang gibt einen Überblick über die Studien und Ergebnisse. Nach 6 Monaten IGB zeigte sich ein signifikanter Rückgang des BMI, ein signifikanter Abfall von Glucose, Insulinspiegel und Triglyceriden sowie ein Abfall der Leberwerte (AST, ALT). Zwei Arbeiten untersuchten den Effekt auf die Leberhistologie mittels NAFLD Aktivitätsscore mit einem Rückgang um 2-3 Punkte [456] [457]. Außerdem konnten bildgebende Verfahren (MRT, CT, US) in 4 Studien einen signifikanten Rückgang des Lebervolumens [458], des Steatosegrades [459,460] und des Fibrosestadiums [457] zeigen.

[Anhang 4: Tabelle 4c: Studien zu endoskopischen Verfahren und Effekt auf metabolische Parameter und NAFLD](#)

Mit dem Einzug von endoskopischen Nahtverfahren wurde die **Endoskopische Sleeve Gastroplasty (ESG = Endoskopischer Schlauchmagen)** in den letzten Jahren eingeführt. Eine aktuelle dänische Metaanalyse hat 23 Studien - überwiegend Kohortenstudien und Fallserien - darunter drei nicht prospektive Vergleiche gegen den laparoskopischen Schlauchmagen (**LSG**), den chirurgischen endoluminalen Schlauchmagen (**POSE = primary obesity surgery endoluminal procedure**) und den endoskopischen Magenballon (**IGB**) analysiert [461]. Es zeigte sich ein mittlerer Gewichtsverlust über 12 Monate von -16,3%. ESG war dem IGB und der Lifestyle Modifikationen bzgl. der Gewichtsabnahme überlegen und den chirurgischen Verfahren unterlegen bei allerdings geringerer Rate an unerwünschten Ereignissen. 2 Studien haben den ESG (Overstich Verfahren) hinsichtlich metabolischer und hepatologischer Parameter untersucht (siehe [Anhang 4: Tabelle 4c: Studien zu endoskopischen Verfahren und Effekt auf metabolische Parameter und NAFLD](#)

). Neben der Gewichtsabnahme kam es zu einem signifikanten Abfall von HbA1c [462,463] und einer Verminderung des NFS sowie des hepatischen Steatose Index nach 12 und 24 Monaten [463]. Derzeit gibt es 2 laufende prospektive randomisierte Studien zu dem Verfahren: ESG (Overstich) + Lifestyle Modifikation vs. Sham + Lifestyle Modifikation bei Patienten mit histologisch gesicherter NASH [NCT 03426111] und ESG versus LSG [NCT04060368].

Der **3. endoskopische Ansatz** umfasst die Umgehung des proximalen Dünndarms (Duodenum), da hier metabolische Prozess ablaufen, die insbesondere den T2DM günstig beeinflussen und damit auch die Lipogenese und Lipidspeicherung in der Leber vermindern können. Der **endoskopische duodenal-jejunale Bypass mittels EndoBarrier®** besteht aus einem Metallstent, der im Bulbus duodeni verankert wird. Daran angeschlossen ist ein Kunststoffschlauch, der das Duodenum bis ins Jejunum überbrückt. Für den EndoBarrier® wurde in einer Metanalyse von 15 zum Teil heterogenen Studien, davon 5 RCTs, ein effektiverer Gewichtsverlust im Vergleich zu Lifestyle Interventionen nachgewiesen [464]. Die Verbesserung der metabolischen Parameter HbA1c und Nüchtern glukose erreichten nicht das Signifikanzniveau. Es traten 27 unerwünschte Ereignisse auf, Übelkeit, Erbrechen, Mukosa-Lazeration und Ulceration im Bulbus duodeni, 6 davon schwer. Eine retrospektive Arbeit aus

Deutschland mit Untersuchung hepatologischer Parameter (siehe [Anhang 4: Tabelle 4c: Studien zu endoskopischen Verfahren und Effekt auf metabolische Parameter und NAFLD](#)

) zeigte eine verbesserte Diabeteseinstellung, einen Abfall von AST/ALT sowie einen Rückgang der Lebersteifigkeit und Steatosis hepatis [465]. Aktuell ist das Verfahren in Deutschland nicht zugelassen.

Das **duodenale Mukosa Resurfacing (DMR)** (Revita System) fußt auf einer endoskopischen Ballonkatheter basierten zirkulären thermischen Ablation von 10 cm duodener Mukosa. Erste hochrangig publizierte prospektive Daten bei adipösen T2D zeigten eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellaage und einen Abfall der Leberwerte (siehe [Anhang 4: Tabelle 4c: Studien zu endoskopischen Verfahren und Effekt auf metabolische Parameter und NAFLD](#)

) [466,467]. Weitere prospektive Studien zu Effektivität, Nebenwirkungen, sowie Einfluss auf Steatose und Leberfibrose bei NAFLD sind zu erwarten.

Das dritte endoskopische Verfahren, die **partielle jejunale Diversion**, stellt einen partiellen jejunoilealen Bypass dar, der über die endoskopische Einbringung von 2 Magneten generiert wird (100 cm distal des Treitz'schen Bandes und etwa 100 cm proximal der Ileocoecalklappe). Hier liegen derzeit nur kleine Machbarkeitsstudien vor (siehe [Anhang 4: Tabelle 4c: Studien zu endoskopischen Verfahren und Effekt auf metabolische Parameter und NAFLD](#)

) mit positivem Einfluss auf die metabolische Situation [468].

Wann ist eine Lebertransplantation bei NAFLD indiziert?

Empfehlung

Die Indikation zur LTX soll nach den gleichen Kriterien wie bei Patienten mit Leberzirrhose oder HCC anderer Genese gestellt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Eine LTX ist eine etablierte Therapieoption bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose oder HCC auf dem Boden einer NASH Zirrhose. Betreff der Indikationsstellung wird auch auf die S3 Leitlinie Lebertransplantation verwiesen [AWMF Register Nr. 021/29].

Weltweit nimmt die NASH Zirrhose als Indikation zur LTX deutlich zu. Entsprechend einer Analyse der UNOS Datenbank stieg die Zahl der mit einer NASH Zirrhose transplantierten Patienten von 2003 bis 2014 um 162%. In den USA ist die NASH-assoziierte Leberzirrhose mittlerweile die zweithäufigste Indikation zur LTX bei Erwachsenen und es wird prognostiziert, dass sie zur häufigsten Indikation wird [78,469,470].

Zahlreiche Studien haben das Überleben von Patienten mit NASH nach LTX im Vergleich zu Patienten mit anderen Lebererkrankungen untersucht. In den meisten Studien ist das 1-Jahres-Patientenüberleben der NASH-Patienten dabei tendenziell geringfügig schlechter [471,472]. In einer großen Untersuchung der European Liver Transplant Registry war das 1- und 10-Jahres-Patientenüberleben bei den 1.667 eingeschlossenen Patienten mit NASH Zirrhose ohne HCC im Vergleich zu den 47.063 Non-NASH Patienten ohne HCC nicht signifikant unterschiedlich (1- und 10-Jahres-Patientenüberleben: NASH 84,1% und 62,1% versus Non-NASH 86,2% und 62,9%). Gleiches

galt auch für Patienten mit HCC, wobei jedoch insgesamt das Überleben der HCC Patienten signifikant schlechter war. In der multivariablen Cox Regressionsanalyse war ein Patientenalter >61 Jahren (HR 2,07) bzw. >65 Jahren (HR 1,72) im Vergleich zum Alter ≤ 45 Jahren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Des Weiteren zeigte sich eine erhöhte Mortalität für Patienten mit BMI >40 kg/m² (HR 1,96) aber auch mit niedrigem BMI von $\leq 18,5$ kg/m² (HR 4,29) [473]. Eine Analyse der UNOS Datenbank mit Einschluss von Patienten zwischen 2002 bis 2016 zeigte ein vergleichbares Patientenüberleben zwischen den NASH Patienten und den Patienten mit kryptogener, autoimmune oder alkoholtoxischer Leberzirrhose [474]. Andererseits fand sich in einer großen Metaanalyse von Beckmann et al., die 37 Studien aus 11 Ländern zwischen 1996 und 2016 einschloss, ein negativer Effekt von Adipositas auf den Transplantationserfolg. Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m² bzw. BMI ≥ 35 kg/m² hatten ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu normgewichtigen Patienten (72,6% und 69,8% vs 84,2%) [475].

In der Nutzen-/Risikoabschätzung wird die Indikation zur LTX bei Patienten mit dekompensierter NASH Zirrhose dadurch unterstrichen, dass die Wartelistenmortalität bei Patienten mit NASH bzw. Adipositas höher als in anderen Patientengruppen zu sein scheint. Eine Analyse der UNOS Datenbank zeigte, dass Patienten mit Adipositas einen höheren Benefit von der LTX hatten als normalgewichtige Patienten [476]. Allerdings ist der BMI nur eingeschränkt aussagekräftig bei NASH Zirrhose und hydroper Dekompensation. So fand sich in der Studie von Leonard et al. kein Einfluss des Gewichtes auf das Überleben, wenn das Gewicht für das Vorhandensein von Aszites korrigiert wurde [477]. Zum anderen reflektiert der BMI nicht die bestehende Muskelmasse. Eine Sarkopenie, welche mit einem schlechteren Überleben nach Transplantation assoziiert ist, kann auch bei adipösen Patienten vorliegen und z.B. durch Messung des Muskelmassenindex erfasst werden.

Das Rezidivrisiko der NASH stellt per se keine Kontraindikation zur LTX dar. Zwar entwickeln 41-54% aller NASH Patienten innerhalb von 1 Jahr nach LTX [478,479] und 89% im Langzeitverlauf wieder eine NAFLD [480], aber die Fibroseentwicklung erscheint deutlich langsamer als bei Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung. In einer kürzlich veröffentlichten monozentrischen amerikanischen Kohortenstudie mit 226 aufgrund einer NASH Zirrhose transplantierten Patienten fand sich zwar 3 Jahre nach Transplantation bei 49 % histologisch ein NASH Rezidiv, aber nur bei 4 Patienten nach 9 Jahren eine Zirrhose [481]. Eine andere monozentrische, amerikanische Untersuchung, die 103 Patienten aufgrund NASH Zirrhose transplantierten Patienten einschloss, fand histologisch bei 20,6% nach 47 Monaten post LTX im Median und mittels transientser Elastographie bei 26,8% nach 75 Monaten eine fortgeschrittene Fibrose ($\geq F3$) [480]. Diese kürzlich durchgeführte Untersuchung zeigte somit höhere Rezidivraten der NASH Zirrhose als ältere, größere Untersuchungen, bei denen die Rezidivrate zwischen ca. 4-10 % nach ca. 10 Jahren lag. Dennoch scheint die Rezidivrate verglichen mit anderen Transplantationsindikationen akzeptabel und keinesfalls ein Grund für die Ablehnung der NASH Zirrhose als LTX-Indikation.

Welche speziellen Risiken sind bei einer Lebertransplantation bei NAFLD zu beachten?

Empfehlungen

Vor Listung zur LTX soll aufgrund des erhöhten perioperativen Risikos eine multidisziplinäre Evaluation der Patienten erfolgen, insbesondere im Hinblick auf das vermehrte Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen sowie infektiösen Komplikationen.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Nach LTX soll im Management der Patienten und bei der Auswahl der immunsuppressiven Medikation das erhöhte Risiko für das erneute Auftreten eines metabolischen Syndroms, kardiovaskulärer Erkrankungen sowie eines Rezidivs der NAFLD Berücksichtigung finden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Patienten mit NASH Zirrhose leiden zum Zeitpunkt der Listung häufiger an einem metabolischen Syndrom als Patienten mit anderer Genese der Zirrhose. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die NASH Patienten ein höheres Alter aufweisen [482]. Auch die Prävalenz einer KHK ist bei LTX-Kandidaten mit NASH Zirrhose mit 21% bis 29% deutlich höher bei Patienten mit Zirrhosen anderer Genese (5-11%) [482,483]. Dies reflektiert die höhere Komplikationsrate post LTX, welche in zahlreichen Studien belegt werden konnte [484-486]. In der Untersuchung von Vanwagner et al. [487] traten in 26% der 115 NASH Patienten im 1. Jahr post LTX kardiovaskuläre Ereignisse auf, dagegen nur in 8% der 127 Patienten mit alkoholtoxischer Zirrhose. In der multivariaten Analyse war NASH ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen, und zwar unabhängig vom Alter, T2DM, Nikotinkonsum und dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms. NASH Zirrhose war auch mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (50%) assoziiert, wobei 70% der Ereignisse perioperativ auftraten. Auch entsprechend einer großen Kohortenanalyse der UNOS Datenbank an über 32.800 lebertransplantierten Patienten war das Vorliegen einer NASH Zirrhose ein Risikofaktor für das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen 30 und 90 Tage nach LTX (OR 1,6) [488]. In der größten aktuellen Metaanalyse von M. Barone et al. [489], die 24 Studien einschloss, bestand insbesondere für die Subgruppe der Patienten mit BMI ≥ 40 kg/m² ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko 30 Tage, 1, 2 und 5 Jahre nach LTX. Ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen bestand schon bei einem BMI >30 kg/m². Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko sollte in der Evaluation der Patienten zur LTX beachtet werden. Hogen et al. [490] schlug daher vor, bei Patienten mit NASH Zirrhose immer eine Koronarangiographie durchzuführen, wenn mehr als 2 der folgenden Risikofaktoren vorliegen: Alter >50 Jahre, T2DM, Hypertonus, positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen, Nikotinkonsum oder bekannte kardiovaskuläre Erkrankung. Patienten mit 1-2 Risikofaktoren können zunächst mittels Dobutamin-Stressecho untersucht werden und nur bei Verdacht auf eine KHK sollte eine Koronarangiographie erfolgen.

Des Weiteren wurden infektiöse Komplikationen - insbesondere Wundheilungsstörungen - häufiger bei Patienten mit NASH Zirrhose als bei Patienten mit anderen Transplantationsindikationen beobachtet. Dieses könnte sich durch die höhere Prävalenz eines T2DM erklären. Insgesamt reflektiert sich in einigen Studien die erhöhte perioperative Morbidität auch in einer längeren Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer nach LTX. In einer Untersuchung von Malik et al. waren Infektionen

sogar die häufigste Todesursache (57,1%) nach LTX [491].

Aufgrund des erhöhten perioperativen Risikos sollten Patienten mit NASH Zirrhose daher im Rahmen der Transplantationsevaluation kritisch multidisziplinär unter Einbeziehung von Gastroenterologen/Hepatologen und Transplantationschirurgen sowie von Kardiologen, Anästhesisten und Diabetologen durchuntersucht werden [492].

Wie oben dargestellt besteht bei Patienten, die aufgrund einer NASH Zirrhose transplantiert wurden, ein hohes Rezidivrisiko für NAFLD. Risikofaktoren hierfür sind ein insulinabhängiger Diabetes mellitus vor Transplantation [479], höheres Alter in Verbindung mit einem metabolischen Syndrom [493], weibliches Geschlecht [494], genetische Faktoren [495] sowie starke Gewichtszunahme und Adipositas nach Transplantation [496]. Dieses sollte in Bezug auf das Management der Patienten nach LTX und bei der Wahl der immunsuppressiven Therapie unbedingt Berücksichtigung finden. Diesbzgl. verweisen wir auf die [DGVS S3 Leitlinie Lebertransplantation, AWMF Register Nr. 021/29]. Steroide sind mit dem Auftreten eines metabolischen Syndroms assoziiert, aber auch die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin haben einen negativen Effekt auf eine Insulinresistenz [497]. Dagegen fand sich keine Assoziation mit der Einnahme von Everolimus und dem Auftreten einer NAFLD post LTX.

Wann besteht eine Kontraindikation zur Lebertransplantation?

Empfehlung/Statement

Statements

Ein Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 40 kg/m² wird als Risikoindikator für ein schlechteres Therapieergebnis nach LTX betrachtet. Die Bestimmung des BMI ist bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose insbesondere durch Schwankungen des Volumenstatus störanfällig.

Starker Konsens

Empfehlung

Ein BMI von ≥ 40 kg/m² sollte allein nicht als Kontraindikation für eine LTX gewertet werden, sondern im Kontext des Gesamtzustandes des Patienten und unter Berücksichtigung der Komorbiditäten betrachtet werden.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Die NAFLD ist häufig mit relevanten extrahepatischen Komorbiditäten assoziiert, die den Therapieerfolg einer LTX gefährden können [240]. Zahlreiche Studien brachten das Vorliegen einer Adipositas mit einem schlechteren Therapieergebnis nach LTX in Verbindung [473,475,484,489,491,498]. Besonders hervorzuheben ist dabei eine aktuelle europäische Registerstudie mit Auswertung von über 66.000 Lebertransplantationen, die in der multivariaten Analyse und gezielt in der Subpopulation von Patienten mit NASH ohne HCC eine Assoziation der morbiditen Adipositas (BMI ≥ 40 kg/m²) mit einem schlechteren Überleben nach LTX nachwies [499]. Diese Assoziation wurde bereits in früheren - allerdings

diagnoseunabhängig ausgewerteten – Registerstudien dokumentiert [484,498,500]. Die ältere Leitlinie der AASLD definierte deshalb einen BMI von ≥ 40 kg/m² (WHO Klasse III) als relative Kontraindikation gegen eine LTX [501].

Einschränkend muss festgehalten werden, dass Studien an größeren Patientenkollektiven vorliegen, die einen höheren BMI nicht als unabhängigen Risikofaktor für die Sterblichkeit nach LTX identifizieren konnten [477,502,503]. Dabei stellte die Verfälschung des BMI durch Aszites eine relevante Störgröße für mutmaßliche Assoziationen zwischen Adipositas und Prognose nach LTX dar [477]. Bemerkenswert ist, dass die europäische Transplantationsregisterstudie in dem NASH Kollektiv nicht nur eine Assoziation für morbide Adipositas (und Kachexie) mit einem schlechterem Überleben nachwies, sondern auch für einen BMI im normalgewichtigen Bereich (18,5-24,9 kg/m²) [499]. Eine plausible Erklärung könnte sein, dass ein normalgewichtiger BMI in der üblicherweise meist übergewichtigen Population von NAFLD/NASH-Patienten auf einen stattgehabten Muskelschwund und eine manifeste Sarkopenie hindeuten könnte, die sich negativ auf den Therapieerfolg ausgewirkt hat. Zudem errechnete eine ältere retrospektive Studie an über 25.000 Wartelistenpatienten, dass auch bei Patienten mit morbidem Adipositas ein relevanter Überlebensvorteil durch die LTX erzielt wird, der nicht geringer ist als in anderen BMI-Bereichen [504].

All dies zeigt, dass der BMI kein universell anwendbares, ausreichend akkurates Instrument ist, um eine Kontraindikation gegen die LTX bei NAFLD-Patienten zu definieren. Zu diesem Schluss kam auch eine aktuelle Metaanalyse, die zwar eine signifikante Assoziation zwischen Adipositas mit BMI ≥ 30 kg/m² und schlechterem Überleben nach LTX beschrieb, sich jedoch aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien gegen die Anwendung des BMI als Ausschlusskriterium aussprach [475]. Vor diesem Hintergrund sollte der BMI zur Orientierung über das Komplikationsrisiko übergewichtiger Patienten nach LTX eingesetzt werden und nicht als kategorisches Ausschlusskriterium. Möglicherweise werden zukünftige Studien zeigen, dass bei NASH Zirrhose andere Parameter die Erfolgsaussichten einer LTX besser abbilden als der BMI und ebenfalls mit Überleben auf der Warteliste oder nach LTX assoziiert sind, wie Frailty [505], Myosteatose [506] oder kardiopulmonale Leistungskapazität [507]. Zur detaillierten Bewertung möglicher vaskulärer, metabolischer oder neoplastischer Komorbiditäten der NASH im Rahmen der LTX-Evaluation wird auf die [DGVS S3 Leitlinie Lebertransplantation, AWMF Register Nr. 021/29] verwiesen.

Spezifischen Lebensstilinterventionen und medikamentöse Therapie während der Wartelisten-Zeit vor LTX

Empfehlungen

Bei Patienten mit NAFLD soll in der Vorbereitung einer LTX der Ernährungsstatus erhoben werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Adipöse oder fehlernährte Patienten mit NAFLD auf der LTX-Warteliste sollen eine Ernährungsberatung erhalten.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Im Rahmen der psychologischen Evaluation zur LTX sollte die Adipositas besondere Berücksichtigung finden.

Empfehlung, starker Konsens

Patienten auf der LTX Liste sollen entsprechend der Empfehlungen zur medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie der NAFLD behandelt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Lebensstilintervention: Bei einem großen Anteil der Patienten mit NASH Zirrhose sind Übergewicht oder Adipositas vorhanden. In einer aktuellen europäischen Registerstudie lag der mittlere BMI von Patienten, die sich aufgrund einer NASH einer LTX unterziehen mussten, bei 32,6 kg/m² [499]. Wie oben ausgeführt deutet vieles darauf hin, dass Adipositas mit einer schlechteren Prognose nach LTX assoziiert ist [475]. Außer der Adipositas bestehen bei NASH-Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose häufig Mangelernährung, Sarkopenie und Myosteatose als prognostisch ungünstige Störungen der Körperzusammensetzung. Dabei können bei vielen Patienten mit Leberzirrhose Mangelernährung und Sarkopenie auch zusammen mit Adipositas als kombiniertes Krankheitsbild der sarkopenen Adipositas („sarcopenic obesity“) vorliegen [506,508-511]. Diese Zustände können durch gezielte Interventionen therapeutisch beeinflusst werden. Neben den Ernährungsempfehlungen zur Therapie des übergewichtigen Patienten mit NAFLD durch „mediterrane Diät“ mit reichlich Gemüse, Obst, Getreide, Fisch und Olivenöl als Hauptfettquelle [332,512], können Maßnahmen wie Zwischen- und Spätmahlzeiten, proteinreiche Ernährung, Zugabe von verzweigtkettigen Aminosäuren [513,514], sowie eine dem Energiebedarf angepasste Ernährung Mangelzustände vermutlich günstig beeinflussen [515-518]. Eine differenzierte Erhebung von Ernährungszustand und Körperzusammensetzung bei NASH-Patienten auf der Transplantationswarteliste ist also angezeigt. Eine retrospektive Studie deutet darauf hin, dass Ernährungsinterventionen Überleben und Lebensqualität bei Patienten mit Leberzirrhose verbessern [519]. Insbesondere ist bei fortgeschrittener NASH Zirrhose eine pauschale Empfehlung zur Gewichtsreduktion nicht angezeigt, da dies Sarkopenie und Mangelernährung verschlechtern könnte.

Adipositas kann mit psychischen Erkrankungen – etwa Essstörungen oder Depression - assoziiert sein [520,521] und umgekehrt auch psychosoziale Auswirkungen haben, die sich negativ auf die Prognose der Patienten auswirken [522]. Aus diesem Grund und da die Umsetzung erforderlicher Lebensstiländerungen durch eine psychologische Mitbetreuung verbessert werden kann, empfehlen aktuelle Adipositasleitlinien die psychologische Evaluation adipöser Patienten und die Einbindung psychologischer Interventionen in das Behandlungskonzept der Adipositas [520,521,523]. Auch bei adipösen Patienten mit NASH Zirrhose im Rahmen der LTX-Evaluation sollte eine gezielte psychologische Evaluation mit der Frage nach Adipositas-assoziierten psychischen Erkrankungen und Bedarf für eine psychotherapeutische Mitbehandlung erfolgen.

Während für Patienten mit nicht-zirrhosischer NASH gut etabliert ist, dass die durch Lebensstiländerung erreichte Gewichtsreduktion eine histologische Besserung erzielt [276], steht für Patienten mit fortgeschrittener NASH Zirrhose insgesamt wenig Evidenz zur Verfügung. Eine unkontrollierte Pilotstudie untersuchte den Effekt einer intensiven Lebensstilintervention mit individualisierter hypokalorischer Diät und 60 Minuten körperlichem Training pro Woche in 60 übergewichtigen oder adipösen Patienten mit kompensierter NASH Zirrhose und portaler Hypertension. Nach 16 Wochen konnte eine signifikante Gewichtsreduktion erzielt werden, die mit einer Reduktion des portalen Hypertonus einherging. Dekompensationen wurden unter der Intervention nicht registriert [289]. Zahlreiche kleinere Studien zeigten ebenfalls, dass angepasste Programme zum körperlichen Training keine nachteiligen Effekte bei Patienten mit Leberzirrhose haben, sondern legten positive Auswirkungen auf Aspekte wie maximale Sauerstoffkapazität (VO_2), Muskelmasse, Mobilität und Lebensqualität nahe [524-527]. Einschränkend muss hier der große Anteil an Child A Patienten in den Studien angemerkt werden. Ob bei dekompensierter Child C Leberzirrhose eine Lebensstilintervention eine klinische Besserung erzielen kann, ist bislang nicht in großen kontrollierten Studien untersucht. Ein angepasstes Bewegungstraining zum Erhalt der Mobilität erscheint sinnvoll.

Pharmakotherapie des T2DM: T2DM und NAFLD sind epidemiologisch stark miteinander assoziiert [61,75,224,528]. Das Vorliegen eines T2DM vor LTX ist prädiktiv für ein schlechteres Therapieergebnis nach der Transplantation, vor allem bei Patienten mit schlechterer Diabeteseinstellung [529]. Demgemäß ist die Auswahl der optimalen Diabetestherapie bei NAFLD Patienten auf der Warteliste eine zentrale Fragestellung. Diese Zielgruppe ist dadurch gekennzeichnet, dass in der Regel eine fortgeschrittene, dekompensierte Leberzirrhose oder ein HCC vorliegt. Leider enthalten aktuelle diabetologische Konsensuspapiere und Leitlinien keine spezifischen Empfehlungen für antidiabetische Therapien bei Patienten mit terminaler Lebererkrankung [530-532], da Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oft von Therapiestudien ausgeschlossen sind [533]. Vor diesem Hintergrund liegt keine klare Evidenz bezüglich der optimalen antidiabetischen Pharmakotherapie bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose vor. Trotzdem sollen hier auf der Basis der vorliegenden Evidenz einige Überlegungen dargelegt werden.

Für *Metformin* ist in der Therapie des T2DM die Besserung relevanter Endpunkte einschließlich der kardiovaskulären Mortalität gut belegt [534]. Speziell für Patienten mit Leberzirrhose und T2DM zeigten retrospektiven Untersuchungen, dass eine Metformintherapie die Inzidenz des HCC senkt [535-537] und die Überlebenswahrscheinlichkeit von Diabetikern mit Leberzirrhose – auch bei Patienten mit Child B oder C-Zirrhose - steigert [538,539]. Eine Reduktion der HCC-Inzidenz und der Mortalität wurde auch in einer retrospektiven Studie speziell bei NASH und fortgeschrittener Leberfibrose oder kompensierter Zirrhose beobachtet [539]. Auch eine kleinere prospektive Beobachtungsstudie bei Patienten mit HCV-Zirrhose und T2DM zeigte eine signifikant reduzierte HCC-Inzidenz und eine signifikante Reduktion der leberassoziierten Mortalität bzw. LTX bei Patienten unter Metformintherapie [540]. Das Risiko einer Metformin-induzierten Laktatazidose ist bei T2DM-Patienten ohne Niereninsuffizienz insgesamt extrem gering [541] und womöglich nicht einmal gegenüber Patienten ohne Metformineinnahme erhöht [542]. Auch bei Patienten mit Leberzirrhose scheint Metformin mit ausreichender Sicherheit eingesetzt werden zu können [538-540,543], gemäß der Studie von Zhang et al. vermutlich auch bei moderater Dekompensation [538]. Eine Leberinsuffizienz wurde nur selten als Risikofaktor einer Metformin-

assoziierten Laktatazidose identifiziert [544] und Metformin wird nicht in der Leber metabolisiert [545]. Insgesamt ist der Einsatz von Metformin bei Patienten mit T2DM und Leberzirrhose sinnvoll, wobei auf Kontraindikationen bei Hypoxämie (z.B. akut-auf-chronisches Leberversagen) und Niereninsuffizienz geachtet werden muss.

Für *Thiazolidindione (TZD)*, *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten*, *Natrium-Glukose Co-transporter 2 (SGLT2)-Hemmer* (Studienübersicht in Hydes et al. [546]) und *Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4)-Inhibitoren* [547,548] wurden in Studien mehr oder weniger stark ausgeprägte günstige Effekte auf den Verlauf der NAFLD beschrieben (s.a. Kapitel „Medikamentöse Therapie“), jedoch wurden dabei keine Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder HCC, wie sie auf der Transplantationswarteliste zu erwarten sind, untersucht. Die Studienergebnisse stellen damit keine Rechtfertigung für den Einsatz bei Wartelistenpatienten dar. Diese ergibt sich vielmehr aus Verträglichkeit und Evidenz für diabetologische Endpunkte. TZD werden nahezu ausschließlich in der Leber metabolisiert und sind mit Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention [549] und erhöhtem Risiko für osteoporotische Knochenfrakturen [550] assoziiert, die gerade bei ohnehin durch Aszites und Osteopenie gefährdeten Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose ungünstig sind. TZD sollten daher bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose nicht eingesetzt werden.

GLP-1-Rezeptoragonisten werden nicht in der Leber metabolisiert [533]. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigten für Liraglutid kein erhöhtes Risikoprofil bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Leberinsuffizienz [551]. Klinische Daten zur Sicherheit von GLP-1-Analoga bei fortgeschrittener Leberzirrhose fehlen. Ein Konsensuspapier zum Einsatz von Antidiabetika bei Leberzirrhose empfiehlt die Beschränkung des Einsatzes von GLP-1-Analoga auf Patienten mit Child A-Zirrhose [533]. Zu Bedenken ist, dass sich die unter GLP-1-Analoga beobachtete Gewichtsreduktion womöglich negativ auf eine vorbestehende Sarkopenie bei Leberzirrhosepatienten auswirken könnte. *SGLT2-Hemmer* werden zwar überwiegend in der Leber metabolisiert, jedoch hat eine milde oder moderate Leberinsuffizienz keinen ungünstigen Effekt auf die Pharmakokinetik. Hepatotoxizität wird nicht beschrieben [533]. Expertenmeinungen sehen den Einsatz von SGLT2-Hemmern bei Child A-Zirrhose und unter regelmäßigem Monitoring auch im Child B-Stadium als unproblematisch an [533,545]. Es liegen keine Studien zur antidiabetischen Therapie mit SGLT2-Inhibitoren bei dekompensierter Leberzirrhose vor. Zu beachten ist der diuretische Effekt der Substanzklasse, der bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und fragiler Nierenfunktion möglicherweise das Risiko eines prärenalen Nierenversagens mit sich bringt. *DPP-4-Inhibitoren* sind bei unterschiedlichen Schweregraden einer Leberinsuffizienz untersucht worden, ohne dass ein ungünstiges Risikoprofil kurzfristig beobachtet wurde [533,552-555]. Bei Patienten mit Leberzirrhose und leichter oder moderater Leberfunktionseinschränkung ist der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und SGLT2-Inhibitoren unter üblicher Vorsicht vermutlich vertretbar.

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren wie Acarbose können wegen der geringen systemischen Wirkung und des geringen Hypoglykämierisikos bei Patienten mit enzephalopatisch dekompensierter Leberzirrhose und T2DM eingesetzt werden und wirken sich vermutlich günstig auf eine leichte bis moderate hepatische Enzephalopathie aus [556,557].

Aufgrund des erhöhten Risikos für Hypoglykämien [558] und der bei fortgeschrittener Leberzirrhose zusätzlich beeinträchtigten Glukoneogenese sollten *Sulfonylharnstoffe und Glinide* bei Patienten mit

Leberzirrhose nicht zum Einsatz kommen. Dieses Risiko wird vermutlich durch die vorwiegend hepatische Metabolisierung dieser Substanzen verstärkt [545]. Zudem lassen verschiedene Untersuchungen befürchten, dass unter Sulfonylharnstofftherapie eine erhöhte HCC-Inzidenz auftritt [537,559].

Insulin und Insulinanaloga stellen nach wie vor die effektivste antidiabetische Therapie dar. Die Pharmakokinetik sowohl für kurz- als auch langwirksame Insulinanaloga ist bei Leberfunktionsstörungen nur minimal verändert [545,560]. Eine Insulintherapie wird bei Leberzirrhosepatienten als ausreichend sicher angesehen [545]. Die sichere Therapieeinstellung bei Patienten mit Leberzirrhose erfordert jedoch erhöhte Aufmerksamkeit und Vorsicht. Das größte Risiko stellt dabei die erhöhte Neigung zur Hypoglykämie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion dar. Zusätzlich kann die Insulineinstellung bei abnehmender Leberfunktion durch einen sogenannten hepatogenen Diabetes erschwert werden [561]. Hierbei entsteht als Folge der abnehmenden Leberfunktion eine fortschreitende Betazell-dysfunktion mit eingeschränkter Insulinsekretion, kombiniert mit verminderter Insulinsensitivität [562,563]. Vor diesem Hintergrund sollte die Insulintherapie nur bei Patienten mit T2DM und NASH Zirrhose zum Einsatz kommen, bei denen andere antidiabetische Therapiekonzepte gescheitert sind. Bei Patienten mit T2DM und schwerer hepatischer Dekompensation, also Leberzirrhose Child C oder akut-auf-chronisches Leberversagen, stellen Insulin oder Insulinanaloga jedoch die einzige antihyperglykämische Therapieoption dar.

In der Steuerung der Diabeteseinstellung ist zu beachten, dass der *HbA1c-Wert* bei Patienten mit Leberzirrhose die Blutzuckereinstellung nicht gut abbildet, und gerade bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung falsch niedrige Befunde ergibt [564,565].

Indikationen und Kontraindikationen für endoskopische Interventionen bzw. chirurgische Therapie (Adipositas- und metabolische Chirurgie) bei NAFLD vor, während oder nach der Lebertransplantation

Empfehlungen

Eine metabolisch chirurgische Operation kann vor, während oder nach der LTX erfolgen.

Empfehlung offen, starker Konsens

Die Indikationsstellung für eine metabolisch chirurgische Operation soll im Kontext einer LTX bei Patienten mit einem BMI > 35 kg/m² individuell und in enger interdisziplinärer Kooperation zwischen dem Transplantationszentrum und einem Zentrum für Adipositaschirurgie erfolgen.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Eine metabolisch chirurgische Operation vor einer geplanten LTX kann bei kompensierter Zirrhose erwogen werden.

Empfehlung, Konsens

Vor LTX sollten aufgrund fehlender Daten endoskopische bariatrische Interventionen bei

Patienten mit Leberzirrhose innerhalb von klinischen Studien erfolgen.

Empfehlung, starker Konsens

Nach LTX sollte als endoskopisches Therapieverfahren ein endoskopischer Sleeve Magen oder ein Magenballon erfolgen.

Empfehlung, starker Konsens

Endoskopische Dünndarminterventionen sollten nach einer LTX in Studien erfolgen, da die Auswirkungen auf die Resorption von immunsuppressiver Medikation unklar sind.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Aufgrund einer erhöhten Morbidität und Mortalität nach LTX wird ein BMI von ≥ 40 kg/m² von vielen Zentren als relative Kontraindikation zur LTX angesehen [566]. Darüber hinaus zeigen zirrhotische Patienten mit einem BMI ≥ 40 kg/m² ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf der Warteliste bzw. ein erhöhtes Risiko für eine Delisting [567]. Der Zusammenhang zwischen einem BMI ≥ 40 kg/m² und einer Verschlechterung der Ergebnisse nach LTX sind nicht in allen Analysen gleichermaßen nachzuweisen [568]. Daher sollte bei Patienten auf der Transplantationsliste mit schwerer Adipositas (BMI > 35 kg/m²) und weiteren prognostisch ungünstigen Faktoren (z.B. T2DM) eine adipositaschirurgische Operation auf individueller Basis und nach Versagen von konservativen Maßnahmen diskutiert werden [569].

Aus bisher vorliegenden Daten können keine allgemeinen Empfehlungen für den optimalen Zeitpunkt einer adipositaschirurgischen Operation vor, während oder nach einer LTX abgeleitet werden [569], unter anderem auch, weil jeder Zeitpunkt der Operation mit spezifischen Risiken und Kontraindikationen behaftet ist [570]. Die Therapieplanung bei Patienten mit einem BMI > 35 kg/m² und möglicher Indikation zur LTX sollte daher individuell nach sorgfältiger Risiko-Nutzenabschätzung erfolgen [571]. Dies sollte in Zentren mit entsprechender Erfahrung in der Adipositaschirurgie und der Transplantationsmedizin erfolgen, da die Krankenhausmortalität bei Zirrhosepatienten in Zentren mit > 100 adipositaschirurgischen Operationen pro Jahr deutlich niedriger ist als in Zentren mit geringeren Fallzahlen (OR 0,3, $p < 0,0001$ im Vergleich zu Zentren mit < 50 Operationen pro Jahr) [436]. Mit der entsprechenden Erfahrung können in hochspezialisierten Zentren für LTX und Adipositaschirurgie auch LTX-Kandidaten relativ sicher adipositaschirurgisch operiert werden [442].

Eine adipositaschirurgische Operation vor LTX kann hilfreich sein, um Patienten mit morbidem Adipositas überhaupt den Zugang zu einer LTX zu ermöglichen und gleichzeitig sinnvoll, um modifizierbare Risikofaktoren für das Überleben nach LTX günstig zu beeinflussen [566]. Allerdings sind adipositaschirurgische Eingriffe vor LTX nur bei Patienten mit niedrigem MELD-Score und fehlender klinischer Dekompensation mit vertretbarem Risiko durchführbar. Außer bei Vorliegen eines HCC als Transplantationsindikation besteht bei Patienten mit gut kompensierter Zirrhose in der Regel keine Indikation zur LTX. Somit spielt die präoperative Adipositasoperation in der Klinik keine wesentliche Rolle. Weiterhin wurde über eine erhöhte Rate an Delistungen wegen Sarkopenie nach adipositaschirurgischer Operation bei Kandidaten für eine LTX berichtet [572].

Es konnte in kleineren Fallserien gezeigt werden, dass eine SG bei Child A Zirrhose mit guter Kompensation mit einer erhöhten aber insgesamt immer noch geringen Komplikationsrate verbunden ist [438,441,451]. Bei dekompensierter Zirrhose oder signifikanter portaler Hypertension steigt sowohl die postoperative Komplikationsrate als auch die Mortalität signifikant an, so dass hier die Indikation zur Adipositaschirurgie vor einer LTX nicht mehr ohne weiteres gestellt werden sollte. Eine Auswertung von Daten des US-amerikanischen Nationwide Inpatient Sample basierend auf 3.888 Adipositasoperationen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und 62 mit dekompensierter Zirrhose zeigte, dass selbst bei kompensierter Zirrhose ein verlängerter Krankenhausaufenthalt und eine erhöhte Krankenhaus-Mortalität verglichen mit Patienten ohne Zirrhose (0,3% vs 0,9% OR 2,17) besteht. Spätere Dekompensationen und Wiederaufnahmen wurden nicht berücksichtigt. Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose betrug die Mortalität dagegen 16,3% (OR 21,2) [436]. Bezüglich der Art der Operation bei Zirrhosepatienten hat die SG deutlich weniger Komplikationen als der RYGB [451]. Verlässliche Daten für eine bessere Risiko-Stratifizierung von Patienten mit morbid oder schwerer Adipositas anhand des MELD-Scores, des HVPG oder von Leberfunktionstesten liegen bisher nicht vor. Allgemein steigt bei chirurgischen Eingriffen die 30-Tages Mortalität mit zunehmendem MELD Score linear an, und zwar um 1% für jeden MELD Punkt zwischen 8 und 20 und um weitere 2% für jeden MELD Punkt über 20 [573-575].

Ob eine präoperative TIPS-Implantation bei Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertension die postoperative Komplikationsrate senken kann, ist für bariatrische Operationen bisher nicht geklärt. Bei anderen abdominalen Eingriffen kann eine präoperative TIPS-Anlage die Komplikationen durch die portale Hypertension reduzieren [576,577].

Kommt bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eine LTX allein aufgrund der morbid Adipositas nicht in Frage, kann individuell auch die Indikation zu einer simultanen adipositaschirurgischen Operation mit gleichzeitiger LTX erwogen werden. Berichte zu monozentrischen Fallserien mit akzeptablen Ergebnissen liegen vor allem für LTX mit simultaner SG vor. So konnte gezeigt werden, dass eine gleichzeitige SG während einer LTX den BMI nach LTX deutlich reduziert [578,579]. Andererseits erhöht die simultane SG die perioperative Morbidität und Mortalität nach LTX. Zusätzlich kann es zu einer Mangelernährung in der Frühphase nach Transplantation kommen, was bei den ohnehin oft katabolen Patienten („sarcopenic obesity“) die Rekonvaleszenz verzögern kann [580]. Andererseits fand sich bei erfolgreicher simultaner Durchführung einer LTX mit SG eine dauerhafte Gewichtsreduktion bis zu 3 Jahre nach LTX (Gewichtsverlust $34,8 \pm 17,3\%$ nach 3 Jahren) und zusätzliche anhaltende Vorteile in Bezug auf den arteriellen Hypertonus, die Insulinresistenz und die Hyperlipidämie [579].

Bezüglich der Verfahrenswahl liegen die meisten Erfahrungen im Kontext der LTX für die SG vor. Mögliche Vorteile der SG für (potentielle) Lebertransplantationspatienten bestehen zum einen in der einfacheren technischen Durchführbarkeit, im Erhalt des späteren endoskopischen Zugangs zum Gallenwegssystem und in der Vermeidung einer Malabsorption. Letzteres spielt auch im Hinblick auf die sichere Resorption der Immunsuppressiva eine Rolle.

Als dritte Option besteht die Möglichkeit einer adipositaschirurgischen Operation nach der LTX bei Versagen konservativer Maßnahmen mit persistierender oder sich verschlechternder morbid Adipositas. Die konservative Therapie von schwerer Adipositas und metabolischen Komplikationen

nach LTX kann sich besonders schwierig gestalten, u.a. da Nebenwirkungen der Immunsuppression die metabolische Kontrolle erschweren [581]. Auch für adipositaschirurgische Operationen nach LTX sind erfolgreiche Fallserien veröffentlicht [582-584]. Insgesamt sind die Komplikationen im vertretbaren Rahmen [582,585-587]. Aufgrund der zu erwartenden Verwachsungen und der Höhe der Immunsuppression sollte eine adipositaschirurgische Operation möglichst nicht vor Ablauf des ersten Jahres nach Transplantation erfolgen. Einzelfallberichte existieren für die Anwendung des IGB bei Patienten mit Leberzirrhose oder nach LTX [588].

NAFLD Patienten als Organspender

Empfehlungen

Patienten mit NAFLD sollen grundsätzlich als Organspender in Betracht gezogen werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Bei V.a. eine höhergradige Leberverfettung der Spenderleber sollte vor LTX eine Schnellschnittuntersuchung des Organs gemäß der Standards der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) erfolgen.

Empfehlung, starker Konsens

Bei höhergradiger Leberverfettung eines post mortal gespendeten Organs kann eine Konditionierung des Transplantats mittels ex vivo Maschinenperfusion erfolgen.

Empfehlung offen, starker Konsens

Patienten mit geringgradiger NAFLD können als Lebendspender evaluiert werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Die Problematik der genauen Evaluierung der Leberfunktion bei höhergradiger Leberverfettung eines post mortal gespendeten Organes mittels ex vivo Maschinenperfusion wird in [589] diskutiert. Patienten mit NAFLD sollen grundsätzlich als Organspender in Betracht gezogen werden. Das tolerable Ausmaß der Leberverfettung hängt dabei von der Art der Spende (Lebendspende vs. Leichenspende), der Art der Verfettung (makrovesikulär vs. mikrovesikulär) sowie weiteren Spender- und Empfängerfaktoren ab und muss in der individuellen Spender-/ Empfängerkonstellation festgelegt werden. Hinsichtlich der genauen Evaluation zur Leber-Lebendspende bei Patienten mit NAFLD sei auf die [DGVS Leitlinie Lebertransplantation, AWMF Register Nr. 021/29] verwiesen, da hier neben dem alleinigen Verfettungsgrad noch andere Faktoren berücksichtigt werden müssen.

Im Rahmen der postmortalen Spende gilt eine makrovesikuläre Steatose >30% als erweitertes Spenderkriterium. Eine mikrovesikuläre Steatose ist dagegen weniger relevant. Eine höhergradige makrovesikuläre Steatose des Transplantats stellt einen unabhängigen Risikofaktor für postoperative Komplikationen bis hin zum primären Transplantatversagen dar. Mitursache dafür ist ein erhöhter Ischämie-Reperfusionsschaden bei steatotischen Lebern [590]. Neben der makrovesikulären Steatose

haben weitere Faktoren wie z.B. das Spenderalter und die Ischämiezeit einen wesentlichen Einfluss auf die spätere Transplantatfunktion [591]. Auch Empfängerfaktoren müssen bei der individuellen Organakzeptanz berücksichtigt werden, um das kumulative Risiko bei der Transplantation von Organen mit erweiterten Spenderkriterien abzuschätzen [DGVS S2k Leitlinie Lebertransplantation, AWMF Register Nr. 021/29]. Das Vorgehen bezüglich der Organakzeptanz von steatotischen Spenderlebern unterscheidet sich bei Empfängern mit und ohne NASH nicht. Es existieren keine Daten, die ein unterschiedliches Vorgehen rechtfertigen, zumal eine Steatose des Transplantats ohnehin in der frühen Phase nach LTX rückbildungsfähig ist [117] [570].

Eine bessere Beurteilung der Leberfunktion und eine Konditionierung von steatotischen Transplantaten könnte zukünftig möglicherweise durch eine ex vivo Perfusion der Spenderlebern im Rahmen einer Maschinenperfusion erfolgen. Ergebnisse mit höhergradiger Evidenz liegen vor allem für die normotherme Perfusion von Spenderlebern vor. Hier konnte im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden, dass nach normothermer Maschinenperfusion mehr Transplantate verwendet wurden und diese postoperativ einen geringeren Transplantatschaden aufwiesen als die Kontrollgruppe mit kalter Konservierung ohne Maschinenperfusion [592]. Darüber hinaus konnten durch Einsatz einer normothermen Maschinenperfusion 22 von 31 (71%) Lebern, die ursprünglich als nicht geeignet für eine Transplantation eingeschätzt wurden, nach Maschinenperfusion und Testung auf Funktionalität transplantiert werden. Bei einem hohen Anteil der Lebern war eine Steatose als alleiniger oder kombinierter Ablehnungsgrund für eine Transplantation angegeben worden [593]. Daneben gibt es auch Hinweise, dass nach Maschinenperfusion möglicherweise der Ischämie-Reperfusionsschaden geringer ausgeprägt ist, was besonders bei steatotischen Transplantaten von Vorteil sein könnte [594].

Bei geplanter Lebendspende ist der Ausschluss einer relevanten Steatose des potentiellen Lebendspenders sowohl aus Gründen des Spenderschutzes, als auch hinsichtlich einer möglichen initialen Nichtfunktion beim Empfänger wichtig. Daher sind die Grenzen für eine Steatose bei der Lebendspende, insbesondere erwachsenen Empfängern, deutlich geringer als bei der postmortalen Spende. Lebendspender mit einer makrovesikulären Steatose von >30% werden in den meisten Zentren abgelehnt. Das genaue Ausmaß der akzeptablen Steatose bei Lebendspendern hängt dabei unter anderem vom Spenderalter und dem Volumen der Restleber des Spenders nach der Lebendspende (future liver remnant) ab [595] und kann nicht allgemein angegeben werden. Bei potentiellen Spendern mit zu hoher oder grenzwertiger Verfettung der Leber kann durch konservative Maßnahmen (Diät, Lebensstiländerung) ein Rückgang der Verfettung erreicht werden. Das gilt auch für normalgewichtige Spender mit NAFLD [596].

Zur Einschätzung der Parenchymqualität erfolgt bei der Evaluierung zur Lebendspende eine Sonographie und eine VCTE der Leber zur Quantifizierung der Steatose mittels CAP und der Fibrose mittels Stiffness-Messung. Eine zusätzliche Beurteilung des Verfettungsgrades mittels Biopsie ist v.a. bei Lebendspendern mit einem erhöhten BMI erforderlich, da die Prävalenz einer Steatose bei potentiellen Spendern bereits mit einem BMI >28 kg/m² bei 76% liegt [597]. Gleiches gilt, wenn die CAP-Messung mit >248 dB/m erhöht ist bzw. eine VCTE-Messung >7 kPa liegt.

Für detailliertere Ausführungen sei hier auf die Leitlinien zur „Lebertransplantation“ verwiesen [DGVS S2k Leitlinie Lebertransplantation, AWMF Register Nr. 021/29].

5. Überwachung und Langzeitmanagement

Surveillance (Frequenz)

Empfehlungen

Bei allen Patienten mit NAFLD sollen klinische und laborchemische Verlaufskontrollen durchgeführt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Umfang und Intervalle sollten sich nach Auftreten von Komorbiditäten sowie Ausprägung der Lebererkrankung richten und alle 6 Monate, jährlich oder alle 2-3 Jahre durchgeführt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Bei Patienten mit inzidentell diagnostizierter NAFLD ohne fortgeschrittene Fibrose und ohne typische Begleiterkrankungen sollten die Verlaufsuntersuchungen jeweils die Evaluation von metabolischen Komorbiditäten beinhalten.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Die enge Assoziation zwischen der NAFLD und metabolischen Erkrankungen muss bidirektional betrachtet werden, d.h., dass die NAFLD bereits um Jahre der Entwicklung eines T2DM vorausgehen kann. Umgekehrt weisen einer aktuellen multinationalen Metaanalyse zufolge Patienten mit NAFLD in 72% ein metabolisches Syndrom auf und sind mit 47% an T2DM erkrankt [31,598,599]. Darüber hinaus sind die überwiegende Anzahl von NAFLD Patienten übergewichtig und weisen einen arteriellen Hypertonus auf. Die Häufigkeiten kardiovaskulärer Erkrankungen liegen bei NAFLD höher als bei Kontrollgruppen und führen bereits ab frühen Fibrorestadien zu kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall [17,600].

Eine Empfehlung zum Umfang und Zeitintervall der Verlaufskontrollen muss daher an die heterogene Ausprägung der NAFLD mit ihren Risikofaktoren und Komorbiditäten adjustiert werden. Folgende Faktoren spielen dabei eine entscheidende Rolle: Zusammenarbeit der primären und sekundären Versorgungsstrukturen. Die Kenntnis von und der Verweis auf andere nationale Versorgungsleitlinien (insbesondere zu Adipositas, T2DM, KHK, Gastrointestinale Onkologie und HCC) sowie der Verweis auf bestehende Angebote zu Vorsorgeuntersuchungen und Krebsvorsorge gemäß G-BA Richtlinien ist erforderlich.

Surveillance der Fibroseprogression

Empfehlungen

Die individuelle Fibroseprogression bei Patienten mit NAFLD kann durch die wiederholte

Anwendung von nicht-invasiven Tests evaluiert werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Für die Verlaufsbeurteilung von Patienten mit therapeutischer Intervention kann eine Elastographie und/oder CAP verwendet werden.

Empfehlung offen, Konsens

Kommentar

Die NAFLD kann in der Regel als eine eher langsam progressiv verlaufende Lebererkrankung angesehen werden [419]. Als einziges histologisches Merkmal ist die Leberfibrose unabhängig mit Langzeitmortalität, LTX und leberbezogenen Ereignissen assoziiert [82,601]. Eine aktuelle Meta-Analyse mit 13 Studien, insgesamt 4.428 Patienten und histologisch gesicherter NAFLD, zeigte bei F4 im Vergleich zu F0 ein stetig ansteigendes Risiko für die Gesamtmortalität (RR 3,42; 95% CI 2,63-4,46), leberbezogene Mortalität (RR 11,13; 95% CI 4,15-29,84), LTX (RR, 5.42; 95% CI 1,05-27,89) und leberbezogene Ereignisse (RR 12,78; 95% CI 6,85-23,85) [425].

Über einen längeren Zeitraum gemessen, korreliert das initiale Fibrosestadium mit der Entwicklung einer schwerwiegenden Lebererkrankung. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 646 biopsierten NAFLD Patienten, die über durchschnittlich 20 Jahre nachverfolgt wurden, zeigte sich ein Zeitraum von 6 Jahren für Patienten mit F3-Fibrose bzw. 35,6 Jahre für Patienten mit F1-Fibrose, bis es zu einer Leberdekompensation kam [68]. Es erscheint daher zweckmäßig, während der Langzeitüberwachung von Patienten mit NAFLD die Fibroseprogression über die Zeit einzuschätzen, um die Patienten mit hohem Risiko für klinische Endpunkte besser zu identifizieren. Aufgrund der schlechten Akzeptanz von gepaarten Leberbiopsien außerhalb klinischer Studien bietet sich dabei die wiederholte Anwendung nichtinvasiver Surrogatmarker für die Leberfibrose, wie der FIB-4-Index, der AST/ALT-Quotient, der NFS oder bildgebende Verfahren (transiente Elastographie, Scherwellenelastographie, ARFI, u.a.) an. Frühere Daten zur chronischen HCV Infektion haben gezeigt, dass die wiederholte Messung der Lebersteifigkeit und die Berechnung des FIB-4 eine bessere Prädiktion klinischer Endpunkte erreicht als die alleinige Messung der Parameter [602]. Für die NAFLD wurde im Rahmen der interventionellen FLINT Studie mit gepaarten Leberbiopsien gezeigt, dass die nichtinvasiven Tests FIB-4 und NFS mit einer Verbesserung der Leberhistologie korrelierten [603]. Daten der schwedischen, populationsbasierten AMORIS Studie (n=40.729), bei der in den Jahren 1985-1996 der FIB-4 Index als Ausgangswert bestimmt wurde mit einer erneuten Messung im Durchschnitt 2,4 Jahre später, legen nahe, dass der Anstieg des FIB-4 über die Zeit mit einem steigenden Risiko einer späteren fortgeschrittenen Lebererkrankung einhergeht [604]. Jedoch traten leberbezogene Ereignisse häufig auch in der dauerhaft „niedrigen“ FIB-4-Gruppe auf, sodass die Sensitivität für die wiederholte FIB-4 Berechnung im Hinblick auf Leberendpunkte als niedrig eingeordnet werden muss (Sensitivität 10-40%). Weiterhin muss darauf hingewiesen werden, dass auch das zunehmende Alter bei der Berechnung des FIB-4 relevant sein kann [115].

Nicht-invasive Bestimmung der Fibroseprogression: Eine pragmatische Empfehlung zum jetzigen Zeitpunkt kann die wiederholte Berechnung eines kostengünstigen Scores wie AST/ALT-Quotient oder

FIB-4 alle 2 – 3 Jahre insbesondere bei den Patienten darstellen, die einen oder mehrere Risikofaktoren für eine fortgeschrittene Fibrose aufweisen: Alter >45-55 Jahre; BMI >30-32 kg/m²; T2DM; arterielle Hypertonie. Alternativ kann je nach Verfügbarkeit auch die wiederholte Lebersteifigkeitsmessung alle 2-3 Jahre zum Einsatz kommen. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob neue Surrogatmarker (z.B. NIS4, FAST-Score) oder bildgebende Verfahren wie die MR-Elastographie oder die MR-PDFF auch für die Einschätzung der individuellen Fibroseprogression und des Verlaufs der NASH eingesetzt werden können [605].

Risikoprofile

Empfehlung/Statement

Statement

Patienten mit NASH und/oder NAFLD-Fibrose haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und tumorassoziierte Morbidität und Mortalität.

Starker Konsens

Empfehlung

Im Langzeitverlauf sollte regelmäßig das kardiovaskuläre Risikoprofil überprüft werden und auf Angebote der gesetzlichen Krebsfrüherkennung hingewiesen werden.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Basisdiagnostik für das Langzeitmanagement:

- Körperliche Untersuchung mit Bestimmung von:
 - BMI
 - Taillenumfang
 - Blutdruck
- Laborchemische Untersuchung:
 - ALT, AST, γ GT, Bilirubin, AP
 - Blutbild
 - Lipidstatus (Triglyceride, Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin)
 - Nüchternblutzucker, HbA1c

Bei Patienten mit inzidenteller NAFLD ohne fortgeschrittene Fibrose und ohne typische Begleiterkrankungen können diese Untersuchungen alle 2-3 Jahre stattfinden, z.B. im Rahmen der regelmäßigen Gesundheitsuntersuchungen (Check up) alle 36 Monate. Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und/oder NASH sollten die Basisuntersuchungen in jährlichen Abständen durchgeführt werden.

Zwei großangelegte Metaanalysen der letzten Jahre haben eindrücklich die erhöhte Inzidenz lebereigener und kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit NAFLD bei steigendem Fibroestadium gezeigt [17,425]. In der kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von Taylor et al. lag das nicht adjustierte relative Risiko für die Gesamtsterblichkeit in Abhängigkeit des Fibroestadiums zwischen 1,12 (95% CI 0,91–1,38 für F0 vs F1) und 3,42 (95% CI 2,63-4,46 für F0 vs F4) [425]. Ursächlich für die Gesamtmortalität sind insbesondere die kardiovaskulären Erkrankungen wie Myokardinfarkt und

Schlaganfall zu nennen. In einer retrospektiven Kohortenstudie aus der *German Disease Analyzer Database* (IQVIA) wurden Daten von 22.048 Patienten mit NAFLD aus 1.262 Hausarztpraxen ab einem Indexdatum in den Jahren 2000-2015 mit einer Kontrollgruppe ohne NAFLD verglichen. Das Risiko für neu aufgetretene kardiovaskuläre Erkrankungen wurde zwischen den zwei Gruppen, die bzgl. der Erkrankungshäufigkeit von u.a. arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus adjustiert waren, verglichen. Die *Hazard Ratio* (HR) lag bei 1,34 (95% CI 1,10–1,63) für das Auftreten von Myokardinfarkten, bei 1,35 (95% CI 1,25–1,45) für eine KHK, bei 1,15 (95% CI 1,04–1,26) für Vorhofflimmern sowie bei 1,09 (95% CI 0,95–1,24) für Schlaganfall (n.s.) [600].

Weiterhin konnten aktuelle Studien die höhere Inzidenz von Tumorerkrankungen bei Patienten mit NAFLD gegenüber denen ohne NAFLD zeigen [606]. Eine US-amerikanische Studie konnte anhand von 4.722 Patienten mit NAFLD über eine durchschnittliche Nachverfolgung von 8 Jahren eine Verdopplung der Anzahl von neu aufgetretenen Tumorerkrankungen, insbesondere gastrointestinale Tumoren, nachweisen. In einer Analyse der retrospektiven Kohortenstudie der *German Disease Analyzer Database* (IQVIA, s.o.) waren Tumore des Urogenitalsystems bei Männern mit einer HR von 1,26; Tumore der Haut (unabhängig von Geschlecht) mit einer HR von 1,20 sowie das Mammakarzinom der Frau mit einer HR von 1,22 erhöht im Vergleich zu Patienten ohne NAFLD [607]. Bei Patienten mit NASH und/oder Fibrose sollten im Langzeitmanagement jährliche Verlaufskontrollen inklusive der Basisuntersuchungen (s.o.) durchgeführt werden. Es sollte darüber hinaus sichergestellt werden, dass neben präventiven Maßnahmen und Interventionen (siehe Abschnitt Therapie) fachspezifische Einschätzungen des individuellen Risikoprofils (z.B. anhand der S3-Leitlinie „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“; ESC Pocket Guidelines der European Society of Cardiology /Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) erfolgen. Weiterhin sollte für die Teilnahme am gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramm in Deutschland bei den Patienten geworben werden (z.B. Informationen zur Krebsfrüherkennung des Gemeinsamen Bundesausschuss).

HCC Surveillance bei NAFLD Zirrhose

Empfehlungen

Allen Patienten mit gesicherter NAFLD-Zirrhose soll eine HCC-Surveillance angeboten werden, sofern sie einer HCC-Therapie zugeführt werden können.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Die HCC-Überwachung sollte mittels halbjährlicher sonographischer Untersuchung der Leber durch einen erfahrenen Untersucher mit einem technisch ausreichenden Gerät erfolgen.

Empfehlung, starker Konsens

Eine ergänzende AFP-Bestimmung kann durchgeführt werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Bei unzureichenden sonographischen Untersuchungsbedingungen kann eine ergänzende MRT der Leber durchgeführt werden.

*Empfehlung offen, starker Konsens***Kommentar**

Die Assoziation von NAFLD-Zirrhose und HCC-Entwicklung ist in den letzten Jahren gut untersucht und belegt worden. Patienten mit einer gesicherten NAFLD-Zirrhose haben ein deutlich erhöhtes HCC-Risiko. In zwei unterschiedlichen amerikanischen Kohortenstudien lag das HCC-Risiko bei 1,56% bzw. 2,6% pro Jahr, insgesamt kann es bei über 1,5% eingeordnet werden [350,608]. Das ist etwas niedriger als bei Patienten mit HCV-bedingter Zirrhose, bei denen die jährliche HCC-Inzidenz ca. 4% beträgt. In Anbetracht der Tatsache, dass NAFLD-assoziierte HCC oft eine schlechtere Prognose haben, da sie häufiger bei älteren und vorerkrankten Patienten auftreten und oft später entdeckt werden, ist hier eine regelmäßige Surveillance zu empfehlen [609,610]. Diese ist bei Patienten mit NAFLD Zirrhose als kosteneffizient einzuschätzen, da die jährliche Inzidenz für ein HCC bei mehr als 1,5% liegt [611-613]. Allerdings konnte zuletzt in einer großen amerikanischen matched case-control Studie im Rahmen des Veterans Affairs Healthcare System keine Verbesserung der Tumor-assoziierten Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose durch regelmäßige Screening-Untersuchungen gesehen werden [614]. Diese Ergebnisse stellen die Sinnhaftigkeit der HCC-Screeninguntersuchungen bei Patienten mit Leberzirrhose in Frage und müssen daher in Folgestudien weiter untersucht werden.

Die Sonographie der Leber ist ein breit verfügbares, kostengünstiges und effektives Screeningverfahren zur HCC-Detektion in Risikogruppen [615-617] mit dem Vorteil der breiten Verfügbarkeit. Da die Screeningqualität maßgeblich von der Erfahrung des Untersuchers sowie von der Gerätequalität abhängig ist, wird für die Screeninguntersuchungen ein/e erfahrene/r Untersucher/in mit ausreichender jährlicher Untersuchungszahl und ein Gerät mit einer Qualitätsstufe analog DEGUM II empfohlen (<http://www.degum.de/>) (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>). Im Falle einer unzureichenden Beurteilbarkeit der Leber im Ultraschall kann eine zusätzliche MRT angeboten werden. In einer Meta-Analyse zum HCC-Screening konnten zwei Studien zur Stellung der MRT beim HCC Screening ausgewertet werden [618-620]. Es ergab sich hier eine gepoolte Sensitivität für die HCC-Detektion von 83,1% (95% CI 72,0%-90,5%) sowie eine Spezifität von 89,1% (95% CI 86,5%-91,3%) [620]. Eine der beiden Studien ermittelte eine signifikant bessere Sensitivität und Spezifität von MRT gegenüber Ultraschall für die HCC-Entdeckung bei Zirrhosepatienten [618]. Zur Klärung der Kosteneffektivität von MRT-Untersuchungen für die HCC-Surveillance sind weitere Studien notwendig.

Die obligate zusätzliche α -Fetoprotein(AFP)-Bestimmung war zuletzt in den deutschen und europäischen HCC-Leitlinien nicht mehr empfohlen worden [11,117], da ein eindeutiger Zusatznutzen der Bestimmung unklar blieb. Eine aktuelle Meta-Analyse zur HCC-Surveillance legt allerdings eine zusätzliche AFP-Bestimmung zum US nahe. Insgesamt wurden 32 Studien mit 13.367 Patienten analysiert. Der alleinige US hatte mit 45% eine niedrigere Sensitivität für die HCC-Detektion als die Kombination US+AFP mit 63% (relatives Risiko 0,88; 95% CI 0,83-0,93 für alle Stadien, im frühen Stadium RR 0,81; 95% CI 0,71-0,93) [620]. Aufgrund der divers diskutierten Wertigkeit der alleinigen AFP-Bestimmung sind in den letzten Jahren Biomarker oder Kombinationen mehrerer Biomarker zum HCC Screening in Studien getestet worden. Hier hat sich z.B. der **GALAD Score** als

vielversprechendes Screeningverfahren hervorgetan. Beim GALAD Score wird das HCC-Risiko mittels Patientenalter, Geschlecht sowie den Biomarkern AFP, der AFP Isoform L3 (AFP-L3) und dem Des-Gamma-Carboxy Prothrombin (DCP) ermittelt [621]. Patienten mit HCC konnten hierdurch mit einer AUC von 0,96 identifiziert werden. Weiterhin wurden verschiedene microRNAs als Biomarker für ein HCC untersucht. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C konnten deutlich erniedrigte Mengen der microRNA-139 im Falle eines HCC detektiert werden [622,623]. Für die microRNA-182 gibt es diskordante Ergebnisse. Eine Studie ergab ein erhöhtes HCC Risiko im Falle einer Hochregulation von microRNA182, eine andere ergab eine Herunterregulation derselben microRNA bei HCC Patienten mit chronischer Hepatitis C [624,625]. Auch miR150, miR331-3p oder miR193 scheinen interessante Marker für die Diagnostik bzw. auch Verlaufsprädiktion der Erkrankung zu sein [106,624,626]. Insgesamt ist die Datenlage zu gering, um Empfehlungen für eine microRNA-Testung im Rahmen von Screening-Untersuchungen auszusprechen.

Surveillance bei NAFLD ohne Zirrhose

Empfehlung/Definition/Statement

Statement

NAFLD-Patienten ohne nachgewiesene Zirrhose kann aktuell keine allgemeine Empfehlung für eine systematische HCC-Überwachung ausgesprochen werden.

Starker Konsens

Empfehlung

Patienten mit einer fortgeschrittenen NAFLD-Leberfibrose sowie weiteren Risikofaktoren kann im Sinne eines individualisierten Verfahrens eine Surveillance entsprechend der Empfehlung für Patienten mit NAFLD-Zirrhose angeboten werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Die NAFLD ist mittlerweile zu einem der Hauptrisikofaktoren für die HCC-Entwicklung geworden und wird möglicherweise die viralen Hepatitiden als Hauptursache in wenigen Jahren ablösen [627]. Daher ist eine regelmäßige Überwachung von Patienten mit nachgewiesener NAFLD-Zirrhose bezüglich der HCC-Entstehung etabliert und anerkannt (s.o.). Deutlich schwieriger ist es die äußerst heterogene Gruppe der Patienten mit NAFLD ohne Vollbild einer Zirrhose zu bewerten. Eine generelle HCC-Surveillance aller NAFLD-Patienten ist weder als kosteneffektiv noch – insbesondere aufgrund der hohen und immer weiter steigenden Fallzahl – als praktisch durchführbar zu werten, da die jährliche HCC-Inzidenz in dieser Gruppe deutlich unter 1,5% liegt [628]. Mehrere Studien der letzten Jahre haben ergeben, dass bis zu 42% aller NAFLD-assoziiierter HCCs in nicht-zirrhatischen Lebern auftreten [629]. Dieser Umstand bedarf der Identifikation von Patientenkollektiven mit erhöhtem Risikoprofil. Folgende Risikofaktoren konnten identifiziert werden:

Fortgeschrittene Leberfibrose: Eine Meta-Analyse von Dulai et al. konnte die NAFLD-assoziierte Leberfibrose als wichtigsten Risikofaktor für die Mortalität bei NAFLD identifizieren [17]. Insbesondere

das Risiko für die leberspezifische Mortalität incl. HCC war bei den Fibrosepatienten exponentiell erhöht und abhängig vom Fibrosegrad (maximale HR 42,30 (95% CI 3,51-510,34) bei F4. Daher sollte eine nicht-invasive Bestimmung des Fibrosegrades bei allen Patienten mit NAFLD erfolgen (z.B. als Kombination aus zwei unterschiedlichen Testmodalitäten z.B. Fibrose-Scores (FIB-4, NFS) und bildgebende Verfahren (transiente Elastographie, Scherwellen-Elastographie, ARFI, u.a.) [9]. Weitere aktuelle Studien haben die Leberfibrose bei NAFLD-Patienten als Risikofaktor für die HCC-Entwicklung identifizieren können [76,630]. In einer amerikanischen retrospektiven Kohortenstudie mit 296.707 NAFLD Patienten und ebenso vielen Kontrollpatienten konnte neben höherem Lebensalter, männlichem Geschlecht und T2DM auch in der Subgruppe der Patienten ohne Zirrhose ein erhöhtes HCC-Risiko bei konstant erhöhtem FIB-4 über 2,67 festgestellt werden [76]. Im Falle einer NAFLD-assoziierten Fibrose erscheint es daher sinnvoll weitere Risikofaktoren für die HCC-Entwicklung zu untersuchen.

Männliches Geschlecht hat sich mittlerweile in vielen Studien von NAFLD-Patienten zur HCC-Entwicklung als unabhängiger Risikofaktor herauskristallisiert [76,608,631]. Eine europäische Arbeit untersuchte 100 Patienten mit NAFLD-HCC und 275 Kontrollpatienten mit NAFLD. In der Gruppe der HCC-Patienten waren 82% männlich, in der Kontrollgruppe nur 59% [631]. Zu einer ähnlichen Einschätzung kamen Ioannou et al. in einer Kohorte aus dem amerikanischen Veterans Affairs Healthcare System [608].

Höheres Patientenalter konnte in mehreren Studien als Risikofaktor für die HCC Entwicklung identifiziert werden [76,106,350,608,632,633]. So konnten zwei Arbeiten im Rahmen des amerikanischen Veterans Affairs Healthcare System bei NAFLD-Patienten, die älter als 60 (aHR 2,09) bzw. 65 (0,41 per 1000 PY) Jahre sind, signifikant häufiger HCC diagnostizieren [76,608]. In einer taiwanesischen Kohorte ergab sich bereits ein Alter >55 Jahre als relevanter Risikofaktor für die HCC-Entwicklung bei NAFLD-Patienten (HR 7,78 95% CI 3,12-19,44) [106]. Auch in einer japanischen Kohorte mit NAFLD-Patienten war ein Alter >60 Jahre einer der Risikofaktoren für die HCC-Entwicklung (HR 4,27; 95% CI 1,30-14,01) [632]. Insgesamt lässt sich feststellen, dass mit ansteigendem Alter der NAFLD-Patienten auch das Risiko für ein HCC relevant ansteigt. Dies führt zu dem bekannten Problem, dass Patienten mit HCC im Rahmen einer NAFLD-Erkrankung oft älter und stärker vorerkrankt sind als Patienten mit HCC anderer Ätiologie und daher schwieriger einer Therapie zugeführt werden können.

T2DM: Eine retrospektive Kohortenstudie aus Japan mit 6.508 NAFLD-Patienten konnte das Vorhandensein eines T2DM als unabhängigen Risikofaktor für ein HCC in diesem Patientenkollektiv aufzeigen (HR 3,21; 95% CI 1,09-9,50) [632]. Diese Beobachtung konnte in weiteren Studien der letzten Jahre bestätigt werden, sodass ein T2DM, der im Rahmen des metabolischen Syndroms bei NAFLD-Patienten gehäuft auftritt, als relevanter Risikofaktor für ein HCC zu betrachten ist [76,633].

Transaminasenerhöhung: Eine andauernde Entzündungsreaktion der Leber konnte ebenfalls als Risikofaktor für die HCC-Entstehung bei NAFLD-Patienten identifiziert werden. Mehrere Studien konnten eine alleinige AST-Erhöhung (AST >40 IU/l, HR 8,20; 95% CI 2,56-26,26) oder ALT-Erhöhung (HR 6,80; 95% CI 3,00-15,42) bzw. eine erhöhte AST/ALT-Ratio oder einen erhöhten FIB-4 als Risikofaktor für die HCC-Genese bestimmen [76,106,608,632]. Dies steht im Einklang damit, dass ein anhaltendes Entzündungsgeschehen in der Leber die Karzinogenese fördert.

Genetische Risikofaktoren: In den letzten Jahren konnten mehrere genetische Risikofaktoren für die

NASH Zirrhose beschrieben werden. Insbesondere für SNP in den Genen PNPLA3, TM6FS2 und MBOAT7 wurde eine klare Assoziation zur vermehrten intrahepatischen Fettakkumulation und Fibroseentstehung gezeigt [137,634-636]. Zusätzlich wurde für PNPLA3 rs738409 C>G bei Patienten mit F3-Fibrose oder Zirrhose ein signifikant erhöhtes HCC-Risiko ermittelt (HR 2.66; 95% CI, 1.02-7.13) [630]. Selbst für diesen SNP heterozygote NAFLD-Patienten hatten ein erhöhtes HCC-Risiko und dieses Risiko war bei Homozygotie für GG sogar 5-fach im Vergleich zu CC erhöht [631]. Auch für die MBOAT7 Variante rs641738 C<T wurde in einer aktuellen Studie ein erhöhtes HCC-Risiko bei NAFLD-Patienten nachgewiesen, insbesondere bei vorbestehender Fibrose (OR 1,65, 95% CI 1,08-2,55) [637]. Eine Kombination aus Risikoallelen in PNPLA3, MBOAT7 und TM6FS2 führte zu einem für jedes zusätzliche Risikoallel ansteigendem HCC-Risiko.

In einer aktuellen Arbeit von Behary et al. wurde die Bedeutung der Darm-Leber-Achse bei der NAFLD-Hepatokarzinogenese untersucht. Die Studie legt nahe, dass die Darmmikrobiota bei NAFLD-HCC durch ein ausgeprägtes Mikrobiom bzw. metabolisches Profil gekennzeichnet ist und die periphere Immunantwort modulieren kann [638].

Insgesamt ist die Studienlage für eine Surveillance Empfehlung nicht ausreichend. Es fehlt ein Risiko-Score anhand dessen eine Empfehlung für oder gegen eine HCC-Surveillance ausgesprochen werden kann. Zusammenfassend hat die Subgruppe der NAFLD-Patienten mit Fibrose und weiteren Risikofaktoren (männliches Geschlecht, höheres Lebensalter, T2DM, chronische hepatische Entzündungsreaktion, genetische Risikofaktoren) ein erhöhtes Risiko für ein HCC. Hier kann in Ermangelung eines vorhandenen Risikostratifizierungs-Scores im Sinne eines individualisierten Behandlungskonzeptes ein HCC-Screening wie bei NAFLD-Zirrhose (s.o.) angeboten werden.

Endoskopische Surveillance bei NAFLD Zirrhose

Empfehlungen

Patienten mit kompensierter NAFLD-Zirrhose ohne Varizen-Nachweis in der Screening-Endoskopie (siehe Diagnostik) und fortgesetzter Leberschädigung und/oder fortbestehenden Ko-Risikofaktoren (z.B. Adipositas) sollen endoskopisch gemäß der S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung (Tabelle 7, Empfehlung zum Varizenscreening) [639] alle 2-3 Jahre überwacht werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Bei Patienten mit kompensierter NAFLD-Zirrhose und kleinen Varizen in der Screening-Endoskopie soll - besonders bei Fortbestehen einer Adipositas und/oder Ko-Faktoren wie z.B. Alkoholkonsum - gemäß der S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung eine jährliche endoskopische Überwachung erfolgen.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Im Rahmen einer klinischen Dekompensation einer bisher kompensierten NASH Zirrhose soll der Varizenstatus erneut endoskopisch überprüft werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Die aktuellen Empfehlungen richten sich nach dem Report des „Baveno VI Consensus Workshops“ zur Risikostratifizierung und individuellen Behandlung der portalen Hypertension [640], die in weiten Teilen den AASLD Empfehlungen zur portalen Hypertension und Blutung bei Zirrhose entsprechen [641]. In den Baveno VI Empfehlungen wurden auch Kriterien erarbeitet, die in einer Subgruppe von Patienten mit kompensierter Zirrhose anhand nicht-invasiver Marker (Elastographie-Wert <20kPa und Thrombozyten >150.000/uL) Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose selektierten, bei denen keine Notwendigkeit einer initialen Screening-Endoskopie besteht und die lediglich jährliche Wiederholungen dieser nicht-invasiven Tests erhalten sollten. Diese Empfehlungen galten nur für Patienten mit viraler Lebererkrankung. Da allerdings eine aktuelle Untersuchung die Baveno-VI-Kriterien auch bei Patienten mit einer metabolischen Lebererkrankungen validieren konnte [642], könnten zukünftige Studien nicht-invasive Screening-Untersuchungen zum Varizenstatus auch in der kompensierten NASH Zirrhose implementieren und damit unnötige Screening-Endoskopien bei kompensierten NASH Zirrhose reduzieren. In diesem Zusammenhang sind Empfehlungen zur Verlängerung von Überwachungsintervallen in den Baveno-VI-Kriterien anhand des Fortbestehens bzw. der Elimination von leberschädigenden Grunderkrankungen definiert (z.B. Ausheilung einer Virushepatitis, vollständige Alkoholabstinenz), während im Zusammenhang der NAFLD diesbezüglich aktuell keine eindeutigen Empfehlungen ausgesprochen werden können.

6. Pädiatrie**Präambel**

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Adipositas sind einer allgegenwärtigen, hartnäckigen Form sozialer Stigmatisierung ausgesetzt. Sie sind häufig mit Diskriminierungen am Arbeitsplatz sowie im Bildungs- und Gesundheitswesen konfrontiert. Untersuchungen zeigen, dass Gewichtsstigmatisierung die Gesundheit schädigen kann, die Menschenrechte und die sozialen Rechte untergräbt und in modernen Gesellschaften nicht akzeptabel ist. Es besteht ein internationaler Konsens, stigmatisierende Sprache konsequent zu vermeiden [643]. „People-first language“ ist in diesem Zusammenhang anerkannter sprachlicher Standard, der auch in der gegenständlichen Leitlinie zur Anwendung kommt.

Prävalenz und Inzidenz**Statements**

Die NAFLD ist mit einer Prävalenz von 3-10% die häufigste chronische Lebererkrankung im Kindes- und Jugendalter in den Industrienationen.

Starker Konsens

Die Zunahme der Häufigkeit über die letzten Jahrzehnte folgt dem Anstieg der Prävalenz von

Übergewicht und Adipositas.*Starker Konsens***Kommentar**

Im Rahmen der weltweiten Adipositas-Pandemie steigt die Inzidenz und Prävalenz der NAFLD. Seit den 60er Jahren hat sich die Rate der Adipositas mehr als verdreifacht und beträgt in den USA heute 18,5% bzw. betrifft 13,7 Millionen Kinder- und Jugendliche [644]. In Deutschland zeigen die neuesten Daten der 2. Welle der KIGGS Studie eine Prävalenz von 15,4% für das Vorliegen von Übergewicht und 5,9% für das Vorliegen einer Adipositas [645-647]. Die Prävalenz der NAFLD bei Kindern und Jugendlichen variiert signifikant mit der genutzten Screening Methode (Transaminasen, Ultraschall, Biopsie) und der Patientenpopulation (regional-ethnische, genetische und Umweltunterschiede, Geschlecht, sonstige Risikofaktoren). Für die genaue Erfassung der NAFLD-Prävalenz fehlen exakte nicht-invasive Biomarker: Schätzungen gehen von 3-10% aller Kinder und Jugendlichen in westlichen Industrienationen aus [643-645]. In einer gepoolten Analyse von über 16.000 Kindern mit Adipositas stand eine Prävalenz von 7,6% (CI 95% 5,5-10,3%) in der allgemeinen pädiatrischen Population einer Prävalenz von 34,2% (CI 27,8-41,2%) gegenüber [648]. In einer Autopsiestudie in San Diego County (USA) zeigte sich eine histologisch gesicherte NAFLD bei 9,6% aller untersuchten Kinder und Jugendlichen, wobei die Prävalenz bei adipösem Ernährungsstatus 38% betrug [649].

Einordnung Metabolisches Syndrom**Statement****Die NAFLD im Kindes- und Jugendalter steht in enger Assoziation zum Metabolischen Syndrom.***Starker Konsens***Kommentar**

Bei Kindern- und Jugendlichen mit Adipositas mit Vorliegen anderer Komponenten des metabolischen Syndroms steigt das Risiko für die Entwicklung einer NAFLD auf 60-70% [650,651]. In einer multizentrischen Studie mit 675 Kindern mit NAFLD zeigte sich eine Prävalenz eines T2DM von 30%, wobei diese Kinder zudem ein höheres Risiko für die Entwicklung einer NASH aufwiesen [652]. Unter Berücksichtigung der starken metabolischen Einflussgröße in der Ätiologie der Erkrankung wurde zuletzt in Konsensuspapieren eine Umbenennung der Nomenklatur in Metabolic (Dysfunction) Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) diskutiert [652].

Natürlicher Verlauf der NAFLD**Statement****Zur Beurteilung des Langzeitverlaufes der NAFLD bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten vor.***Starker Konsens*

Kommentar

Es liegen nur sehr wenige qualitativ hochwertige Daten zum Langzeitverlauf der pädiatrischen NAFLD vor. Dies betrifft sowohl die Frage der Progression einer simplen NAFL zur NASH, als auch die Fibroseentwicklung bei Kindern und Jugendlichen mit NASH sowie die Rate der NASH-assoziierten Zirrhose und das Auftreten eines HCC. Bei adulten Patienten mit NASH ist die Mortalität maßgeblich durch den Grad der Fibrose bestimmt [17]. Eine der wenigen publizierten Fallbeschreibungen bei Kindern mit sequentieller Leberbiopsie berichtet einen potentiell schnellen Progress der NASH bis hin zur Zirrhose innerhalb weniger Jahre [653]. In einer histopathologischen Studie beschreiben Mann et al. portale entzündliche Aktivität als unabhängigen Risikofaktor für einen Progress zu fortgeschrittener Fibrose [654]. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die portale Affektion vornehmlich jüngere Kinder betrifft (siehe Abschnitt Histopathologie der pädiatrischen NAFLD). Letztlich bleibt gerade im Kindes- und Jugendalter die Frage nach der Kapazität der Rückbildung einer moderaten oder fortgeschrittenen Fibrose unter adäquater Therapie.

Die Lebensspanne und somit auch das kumulative Risiko für eine Progression oder das Auftreten von Komplikationen sind bei der pädiatrischen NAFLD imminently vergrößert. Hierbei kann die Latenz erheblich sein. Eine große retrospektive Studie untersuchte den Zusammenhang des BMI bei 244.464 Schulkindern in Kopenhagen (geboren zwischen 1930 und 1989) mit dem späteren Auftreten einer NAFLD im Erwachsenenalter. Eine Gewichtszunahme im Kindesalter zeigte sich als unabhängiger Risiko-Faktor für die spätere Entwicklung einer NAFLD sowie dem Auftreten einer Leberzirrhose. Eine dänische Studie zeigt einen klaren Zusammenhang zwischen BMI im Alter von 18-20 Jahren und leberbedingter schwerer Morbidität und Mortalität 40 Jahre später (Anstieg 5% pro BMI Einheit über 11,5 kg/m² für Zirrhose, Dekompensation und Leber-assoziiertes Tod) [655]. In einer Kohorte von 66 Jugendlichen (Alter 13,9 ± 3,9 Jahre) war während einer Beobachtungszeit von 20 Jahren das lebertransplantationsfreie Intervall bei Patienten mit NAFLD signifikant kürzer als in der allgemeinen US amerikanischen Bevölkerung (standardised mortality ratio 13,6 (95% CI, 3,8-34,8; p<0,0001)), wobei 2 Patienten aufgrund einer dekompensierten Leberzirrhose eine LTX benötigten.[656] Insgesamt besteht die Sorge um ein früheres Auftreten schwerwiegender hepatischer oder kardiovaskulärer Komplikationen bereits im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter [657].

Zu den Risikofaktoren der Entwicklung einer Fibrose im Rahmen der NAFLD gehören das Vorhandensein weiterer Bestandteile des metabolischen Syndroms, wie Insulinresistenz oder Dyslipidämie [658]. Geringer oder moderater Alkoholkonsum ist nach aktueller Datenlage bis ins junge Erwachsenenalter nicht, wie bisher angenommen, protektiv für die Entwicklung von Fibrose [659,660]. Wichtige epigenetische Einflüsse sind Ernährung und Verhalten, intrauterine Mangel- oder Überversorgung (Tiermodell high fat diet [661], epidemiologische Daten [662,663] sowie eine Reihe von DNA- und Histonmodifikationen und microRNA Profile in Leber und Zirkulation [664].

Genetik

Empfehlung

Eine regelhafte Untersuchung des PNPLA3 Genotyps zur klinischen Risikostratifizierung bei

NAFLD im Kindes- und Jugendalter kann zurzeit nicht empfohlen werden.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Die PNPLA3 I148M Variante ist der bei Kindern und Jugendlichen am besten untersuchte genetische Einflussfaktor und erhöht das Risiko für die Entwicklung einer NAFLD ebenso wie für den histologischen Schweregrad von Steatose, Inflammation und Fibrose. Die Minor-Allel Frequenz von PNPLA3 ist positiv mit der Prävalenz der NAFLD assoziiert. Inzwischen bestätigten mehrere pädiatrische Studien mit histologisch gesicherter NAFLD die Assoziation der PNPLA3 I148M Variante mit einem höheren Steatose-Grad, einem höheren NASH-Risiko, sowie einem erhöhten Fibrose-Risiko [665-667].

Die Tatsache, dass nur ein Teil der Patienten mit NAFLD einen progredienten Verlauf mit Entwicklung einer NASH aufweisen, gab einen initialen Hinweis auf einen multifaktoriellen Hintergrund der Erkrankung über eine reine Determination von Lifestyle- und Umweltfaktoren hinaus. Es gilt als gesichert, dass die individuelle genetische Prädisposition eine maßgebliche Rolle für den Phänotyp der NAFLD spielt. Inzwischen wurden zahlreiche genetische Risikofaktoren für NAFLD identifiziert. Diese sind gerade bei Kindern und Jugendlichen mit frühem Krankheitsbeginn und somit langer Krankheitsdauer klinisch relevant. In der bereits genannten Autopsiestudie von Schwimmer et al. wurde zudem die ethnische Herkunft untersucht. Nach Korrektur für den BMI wiesen Kinder mit hispanischem Familienhintergrund das höchste Risiko (11,8%) auf, während Kinder mit afroamerikanischem Hintergrund geschützt waren (1,5%) [649]. Das erhöhte Risiko für Kinder mit hispanisch-mexikanischem Hintergrund konnte in Populations-basierten Studien reproduziert werden. Es zeigt sich, dass die Minor-Allele Frequenz (MAF) des pathogenen I148M Allels in der mexikanischen Bevölkerung mit 0,73 im Vergleich zu Kaukasiern (0,26-0,32) und Afroamerikanern (0,18) deutlich erhöht ist [668].

Während die Datenlage für TM6SF2 bei Kindern derzeit keine abschließende Bewertung zulässt, zeigte eine rezente Meta-Analyse im Gegensatz zu Erwachsenen keinen Effekt von MBOAT7 bei Kindern und Jugendlichen [669]. Für die protektive Variante HSD17B13 ergab die Untersuchung von 685 Kindern und Jugendlichen ein geringeres Steatose-Ausmaß, niedrigere Transaminasen sowie einen niedrigeren Fibrose-Score [670]. Für ein besseres Verständnis der klinischen Bedeutung der PNPLA3 I148M Variante im Management der pädiatrischen NAFLD ist die Bestimmung und weitere Untersuchung in klinischen Studien wünschenswert. Die Interaktion des Risikos durch PNPLA3 I148M mit Fruktosekonsum bei Kindern würde weitere Untersuchungen zur Risikostratifizierung rechtfertigen. Aktuell ergibt sich hieraus keine Abweichung in der Beratung zu Lifestyleveränderungen oder zu pharmakologischen Therapieoptionen [671]. In klinischen Studien sollte eine Genotypisierung zur genaueren Ergebnisbewertung erfolgen.

Screening

Empfehlungen

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Body Mass Index (BMI) über der 97. Perzentile nach Kromeyer Hauschild oder einem BMI über der 90. Perzentile und anderen Risikofaktoren wie Insulinresistenz, Diabetes und Dyslipidämie sollte ab dem Alter von 8 Jahren u.a. die Höhe der ALT bestimmt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Die Beurteilung der ALT sollte nach geschlechts- u. altersspezifischen Normwerten erfolgen.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Chronische Lebererkrankungen müssen auch bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas zeitnah identifiziert werden. Eine NAFLD verläuft im Kindes- und Jugendalter progredient und kann in Ausnahmefällen auch zur Leberzirrhose führen. Die Diagnostik ermöglicht den Ausschluss anderer chronischer Lebererkrankungen sowie einen frühzeitigen Therapieversuch [656] [672]. Die Beurteilung der ALT sollte nach geschlechtsspezifischen Normwerten erfolgen [673].

Algorithmen bei persistierender Transaminasen-Erhöhung

Empfehlungen

Bei klinischem V.a. eine chronisch-progrediente Lebererkrankung (z.B. bei Cholestase oder Splenomegalie) oder spätestens bei über 6 Monaten persistierend erhöhten Serum-Transaminasen sollte bei allen Kindern und Jugendlichen eine diagnostische Abklärung erfolgen.

Empfehlung, starker Konsens

Andere Hepatopathien als Ursache erhöhter Transaminasen sollen ausgeschlossen werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Da sich andere Hepatopathien klinisch, laborchemisch, in der Bildgebung und histologisch sehr ähnlich präsentieren können, ist das primäre Ziel bei persistierender Transaminasenerhöhung nicht die Diagnose NAFLD, sondern der sichere Ausschluss anderer Ursachen für die erhöhten Transaminasen (Infektionen, Autoimmunerkrankungen, metabolische und endokrinologische Erkrankungen).

Empfehlungen

Folgende Parameter sollten bei der Anamnese erhoben werden:

Eigenanamnese: Frage nach Grunderkrankungen (Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes, Hepatitis B und C, Hypothalamus-Hypophysen-naher neurochirurgischer Intervention, Chemotherapie, Bestrahlung, Autoimmunerkrankungen), ethnischer Herkunft, Dauer des Übergewichts,

Ernährungs- und Bewegungsanamnese, Therapieversuche hinsichtlich Übergewicht, Medikamenten/ Toxinen, Alkoholgenuss.

Familienanamnese: familiäre Belastung bzgl. Übergewicht, Lebererkrankungen, Autoimmunerkrankungen.

Empfehlung, starker Konsens

Eine internistische und neurologische Untersuchung einschließlich Größe, Gewicht, BMI und Blutdruck sollte durchgeführt werden. Besondere Merkmale (z.B. Striae distensae, Hirsutismus, Acanthosis nigricans) sowie Leber- und Milzgröße sollten dokumentiert werden.

Empfehlung, starker Konsens

Bei Adipositas und persistierend erhöhten Transaminasen sollte eine Stufendiagnostik entsprechend folgendem Schema (siehe [Abbildung 4](#)) durchgeführt werden.

Empfehlung, starker Konsens

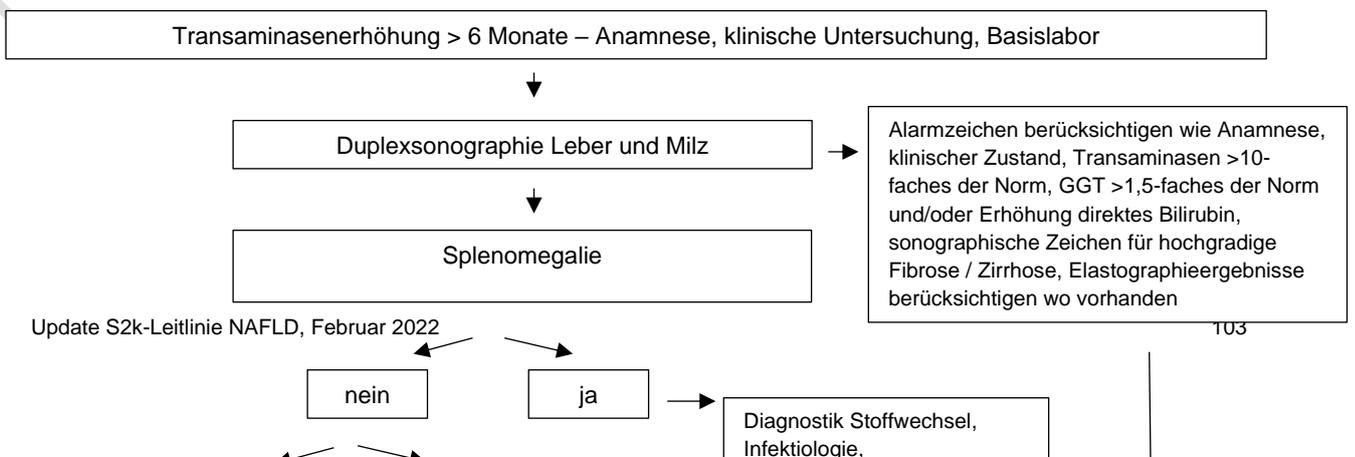


Abbildung 4: Stufendiagnostik bei Adipositas und persistierend erhöhten Transaminasen

Kommentar

Basisdiagnostik bei persistierend erhöhten Transaminasen:

Anamnese und körperlicher Befund. Der Blutdruck sollte mit der richtigen Cuff-Größe gemessen werden.

Screening:

- AST, ALT, γ -GT, AP, Bilirubin (direkt, indirekt), CK, LDH, Quick-Wert
- Ultraschalluntersuchung

Bei Alarmzeichen, also klinischen, laborchemischen oder sonographischen Hinweisen auf eine progressive Lebererkrankung oder bei Cholestase sofortige weiterführende Diagnostik, sonst Kontrolle im infektfreien Intervall nach 6-12 Wochen.

Basisdiagnostik (Stufendiagnostik 1):

Bei über 6 Monate persistierenden erhöhten Leberwerten ohne Alarmzeichen wie Splenomegalie, sonographischen oder klinischen Zeichen für höhergradige Leberfibrose/-zirrhose, Cholestase, auffällige Familien- oder Reiseanamnese.

Blutbild, Quick, PTT, Autoantikörper (ANA, SMA, LKM, SLA), Immunglobuline (IgG, IgA, IgM), Transglutaminase-IgA-Ak, Coeruloplasmin i.S., Alpha-1-Antitrypsin im Serum, Cholesterin, HDL, LDL, T3, fT4, TSH, Virus-Serologie (CMV, EBV, HAV, HBV, HCV, HEV).

Erweiterte Basisdiagnostik (Stufendiagnostik 2):

Kupferausscheidung im 24h-Urin mit oder ohne Penicillamingabe, bei grenzwertigem Befund von Alpha-1-Antitrypsin ggf. Phänotypisierung. LAL-D Enzymatik, Hepatitis E Serologie.

Darüber hinaus können auch spezielle diagnostische Verfahren wie genetische Untersuchungen, metabolische Diagnostik wie Aminosäuren im Plasma, organische Säuren im Urin, Laktat und Ammoniak im Serum, Schweißtest, Echokardiographie, u.a. sinnvoll sein.

Der Nachweis einer erhöhten ALT in Kombination mit einer Ultraschalluntersuchung ist vermutlich die sensitivste Methode zum frühen Erkennen einer NAFLD. Ein Nachteil der Sonographie ist die fehlende Quantifizierbarkeit der Steatosis hepatis.

Indikation zur Leberbiopsie und erweiterten Diagnostik

Empfehlungen

Bei Alarmzeichen, d.h. anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf eine progressive Lebererkrankung oder bei Cholestase, soll das Kind ohne Verzögerung einer erweiterten Diagnostik (Leberbiopsie) entsprechend des Stufenschemas zugeführt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Falls es keine Alarmzeichen gibt, sollen die Leberwerte nach 3-6 Monaten kontrolliert werden.

Bei bestehendem Übergewicht sollte in diesem Zeitraum eine Gewichtsreduktion angestrebt werden.

Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens

Die erweiterte Diagnostik sollte auch bei über 3-6 Monate persistierend erhöhten Leberwerten erfolgen. Die erweiterte Diagnostik sollte sich am klinischen Befund, an der Anamnese, am Alter des Kindes und den Vorbefunden orientieren und als Stufendiagnostik durchgeführt werden. Siehe [Abbildung 4](#).

Empfehlung, starker Konsens

Eine Sonographie der Abdominalorgane, insbesondere der Leber und Milz, soll in der erweiterten Diagnostik durchgeführt werden. Die Sonographie sollte durch Pädiater, Kindergastroenterologen oder mit Kindern erfahrenen Radiologen/ Gastroenterologen erfolgen.

Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens

Indikation und Zeitpunkt der Biopsie sollten von Kindergastroenterologen bzw. in der Gastroenterologie erfahrenen Pädiatern im Rahmen der Stufendiagnostik gestellt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Eine sofortige Leberbiopsie im Rahmen der Initialdiagnostik ist bei V.a. progressive Lebererkrankung, z.B. bei hohem IgG oder positiven leberassoziierten Autoantikörpern oder bei V.a. M. Wilson indiziert (niedriges Coeruloplasmin, vermehrte Kupferausscheidung im Urin, Kaiser-Fleischer-Cornealing).

Bei radiologischem Vorliegen einer Steatosis hepatis kann z.B. ein M. Wilson ohne Leberbiopsie nicht sicher ausgeschlossen werden. Patienten ohne erhöhte oder nur mit leicht erhöhten Transaminasen können bereits eine signifikante Fibrose aufweisen. Die Leberbiopsie trägt neben den punktionsassoziierten Risiken (Schmerzen, Blutung, Gallenleckage, Verletzung anderer Organe, Pneumothorax) einen erheblichen Sampling Error, zumal das histologische Bild der NAFLD nicht homogen in der Leber verteilt ist (1:50.000 Sample Volumen) [45]. Weitere Unsicherheit entsteht durch die Untersucherabhängigkeit der histologischen Beurteilung [674]. Die Bedeutung der nicht-invasiven Marker wird unter Monitoring dargestellt.

Empfehlung

Eine Leberbiopsie sollte spätestens nach 18 Monaten durchgeführt werden, wenn persistierend erhöhte Leberwerte (ALT > 2x ULN) anderweitig nicht eindeutig erklärbar sind.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Die NAFLD umfasst auch im Kindesalter ein Spektrum an Erkrankungen von der NAFL bis hin zur NASH-assoziierten Zirrhose. Der Begriff NAFL wird auch im Kindes- und Jugendalter für die Bezeichnung der nicht-alkoholischen Fettleber bzw. benignen Steatosis hepatis benutzt. Entsprechend wird der Begriff NASH in der Pädiatrie für die aggressivere Form der Leberzellverfettung mit hepatozytärer Degeneration und Fibrose verwendet. Für die Diagnose einer NAFLD im Kindesalter wird gefordert, dass mindestens 5% der Hepatozyten eine makrovesikuläre Fetteinlagerung aufweisen. In Analogie zur Diagnostik der Fettlebererkrankung des Erwachsenen werden eine geringgradige (milde) Steatose (weniger als ein Drittel der Hepatozyten sind betroffen), eine mittelgradige (mäßige) Steatose (zwei Drittel der Hepatozyten sind betroffen) und eine hochgradige (schwere) Steatose (mehr als zwei Drittel der Hepatozyten sind betroffen) unterschieden. Ergeben sich während der Diagnostik Hinweise auf eine andere Lebererkrankung, sollte die Diagnose sofort angestrebt werden, ggf. mit Leberbiopsie.

Differentialdiagnostik

Empfehlung/Definition

Die Abwägung zwischen einem potentiellen Risiko (durch die Punktion) und dem erwarteten Nutzen (Diagnose einer bisher nicht erkannten potentiell gefährlichen Hepatopathie z.B. M. Wilson, Möglichkeit zur Differenzierung NAFL versus NASH, im letzten Fall Intensivierung der Adipositas-Therapie etc.) soll mit Eltern und ggf. Patient besprochen werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Zur Differentialdiagnostik der NAFLD sollten Kinder und Jugendliche einer spezialisierten pädiatrischen Versorgung zugeführt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Zum Ausschluss anderer Ursachen sollte eine Differentialdiagnostik erfolgen.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Differentialdiagnosen zur NAFLD im Kindes- und Jugendalter:

- *Ernährungsstörungen:* Akute oder chronische Unterernährung, parenterale Ernährung
- *Hepatopathien:* Infektiöse Hepatitiden, Autoimmunerkrankungen (Autoimmunhepatitis, primär sklerosierende Cholangitis PSC, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie), Stoffwechselerkrankungen (Lysosomale saure Lipase Defizienz, Morbus Wilson, α_1 -Antitrypsin-Mangel, Glykogen-Speichererkrankung, familiäre Hyperlipoproteinämien, Abetalipoproteinämie, Oxidations-, Harnstoffzyklusdefekte, Hämochromatose), endokrinologische Erkrankungen (nach hypophysennahem ZNS-Eingriff oder Chemotherapie, Hypothyreose, Hypophyseninsuffizienz)
- *Syndromale Erkrankungen:* z.B. Bardet Biedl Syndrom, Prader Willi Syndrom, Lipodystrophie

- *Hepatotoxische Medikamente:* z.B. Amiodaron, Methotrexat, Steroide, L-Asparaginase, Vitamin A, Ziduvudin und andere "highly active antiretroviral therapy" (HAART) bei HIV, Valproat.

Ethische Überlegungen zum Einschluss in klinische Studien:

Eine Teilnahme an einer Studie ist sehr wünschenswert, eine Nichtteilnahme hat keinen Einfluss auf die Therapie. Eine Vermeidung von (wiederholten) Leberbiopsien im Kindesalter durch validierte nicht-invasive Marker ist ein wichtiges Ziel, um möglichst viele Kinder in Studien behandeln zu können. Aktuell ist kein nicht-invasiver Marker ausreichend validiert um eine Leberbiopsie hinreichend zu ersetzen. Ein weiteres Ziel klinischer Studien sieht die Entwicklung neuer medikamentöser Targets vor.

Histopathologie der pädiatrischen NAFLD

Statement

Die histopathologischen Veränderungen bei kindlicher NASH sind mit denen der Erwachsenen vergleichbar, wobei unterschiedliche Ausprägungen von Steatose, Entzündung und Fibrose vorkommen. Grundsätzlich sind die histopathologischen Veränderungen bei Kindern geringer ausgeprägt, eine Zirrhose seltener und Jungen häufiger erkrankt.

Starker Konsens

Kommentar

Schwimmer und Mitarbeiter haben zwei unterschiedliche Formen der kindlichen NASH beschrieben [675]. Typ 1 zeigt ein vergleichbares Bild wie die NAFLD des Erwachsenen. Diese Form zeichnet sich durch Verfettung in Zone 3 mit häufig assoziierter hepatozellulärer Ballonierung und der Entwicklung einer perisinusoidalen Fibrose aus. Sie scheint häufiger bei Adoleszenten vorzukommen. (Siehe [Tabelle 7](#)) Typ 2 der kindlichen NAFLD findet sich häufiger bei jüngeren Kindern und zeigt eine in Zone 1 betonte, teils panazinäre Steatose. Die größten Fettvakuolen finden sich um die Portalfelder. (Siehe [Tabelle 7](#)) Eine hepatozelluläre Ballonierung und perisinusoidale Faserablagerungen fehlen meist, oder diese Merkmale sind nur gering ausgeprägt. Wenngleich initial eine mildere lobuläre Inflammation beschrieben wurde, war bei Analyse einer größeren Kohorte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Varianten der kindlichen Fettlebererkrankung nachweisbar. Mallory Körper finden sich sehr selten. Allerdings weisen die Kinder mit einer Zone 1-betonten Verfettung offenbar eine vom Portalfeld ausgehende Fibrose auf. Diese ist häufiger als bei einer kindlichen NASH mit Zone 3-Verfettung bereits septenbildend und hat somit ein Progressionspotential [675] [676]. Bereits in der ursprünglichen Arbeit von Schwimmer et al. wie auch in anderen Arbeiten war eine Überlappung dieser beiden Typen der kindlichen NAFLD nachweisbar, weshalb die Klassifikation nicht praktikabel erscheint. Zudem stammen die vorliegenden Daten aus Querschnittstudien, so dass nicht beurteilt werden kann, ob die beiden Verfettungstypen prognostisch relevant sind. Wichtig erscheint, dass es (im Gegensatz zum Erwachsenen) distinkte Verfettungsphänotypen gibt und dass bei Kindern NAFLD auch progredient verlaufen kann, obwohl die formalen Kriterien zur Diagnose einer NASH (Fett + Ballonierung + entzündliche Foci) nicht erfüllt

sind.

Differentialdiagnostisch müssen ein Morbus Wilson, weitere, auch seltene hepatische Stoffwechselerkrankungen oder auch Gewichtsverlust bei Diarrhöen im Sinne chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen mit Lebermitbeteiligung erwogen werden. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber viraler Hepatitis ist besonders wichtig.

Tabelle 7: Histopathologische Kriterien der kindlichen NAFLD

Population	<i>Kinder</i>	<i>Heranwachsende</i>
Steatosis	Zone 1 bis panazinär	Zone 3 bis panazinär
Entzündung	mehr portale als intraazinäre Entzündung, insbesondere in frühen Stadien	Intraazinäre Entzündung dominierend
Ausgeprägte Ballooning	Selten oder fehlend, keine Mallory Denk Bodies	in Zone 3
Fibrose	Periportal beginnende Fibrose	Perisinusoidale Fibrose, in Zone 3

Therapie: Prävention, Lifestyle-Therapie / Adipositas-Therapie

Empfehlungen

Kinder und Jugendliche mit NAFL/NASH sollen bei bestehendem/er Übergewicht bzw. Adipositas eine multimodale Lifestyle-Intervention erhalten, gemäß der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (AWMF 050-002).

Starker Empfehlung, starker Konsens

Kinder mit NAFL/NASH sollten gegen Hepatitis A und B geimpft werden. Ansonsten sollten die Empfehlungen der ständigen Impfkommission am Robert Koch Institut berücksichtigt werden.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Hinsichtlich der Lifestyle-Interventionen und Gewichtsreduktion gibt es aktuell keinen systematischen Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen mit Adipositas und/oder NAFLD. Die Säulen der Therapie umfassen die Steigerung der Bewegung sowie die Modifikation der Ernährung. Die Wahrscheinlichkeit des Gewichtsverlustes sowie dessen Aufrechterhaltung steigt mit Betreuung durch multidisziplinäre Teams [677,678].

Die multimodale Lifestyle-Intervention ist für alle Kinder- und Jugendliche zur primären Behandlung der NAFLD geeignet und senkt nachweislich den intrahepatischen Fettanteil [679,680]. Die Kombination aus Ernährungs- und Bewegungstherapie ist effektiver als die jeweilige Einzelintervention [681].

In einer randomisierten Interventionsstudie mit 40 Kindern- und Jugendlichen mit Adipositas und

NAFLD führte die diätetische Restriktion von freien Zuckern über 8 Wochen zu einer stärkeren Reduktion des hepatischen Fettanteils von 25% auf 17% (gemessen über MR-PDFF) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei erhaltenem kalorischen Tagesbedarf war die Restriktion von Kohlenhydraten in einer randomisierten Studie über 8 Wochen einer Low-Fat Diät überlegen und zeigte eine signifikante Reduktion des hepatischen Fettanteils sowie eine Verbesserung der Insulinresistenz [682]. Die Prävention des metabolischen Syndroms im Sinne einer sekundären Prävention wird durch eine frühzeitige und langfristig erfolgreiche Adipositas-Therapie erreicht. Für die Verbesserung der Insulinresistenz ist die Bewegung innerhalb der multimodalen Lifestyletherapie besonders effektiv [683]. Bewegungstherapie ist vermutlich auch für Kinder mit Normalgewicht und NAFLD relevant, da ein Zusammenhang von Insulinresistenz mit der Skelettmuskelmasse besteht [684].

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-002l_S3_Therapie-Praevention-Adipositas-Kinder-Jugendliche_2019-11.pdf , S.22ff.

Therapie: Bariatrischen Verfahren (Chirurgie / Endoskopie)

Empfehlungen/Statement

Bariatrische Verfahren bei Jugendlichen mit extremer Adipositas (BMI >99,5. Perzentile)

- können durch Gewichtsreduktion und Verbesserung der metabolischen Situation auch zur Besserung der NAFLD führen,
- können bei sehr strenger Indikationsstellung in Ausnahmefällen nach Ausschöpfung aller anderen Therapiemöglichkeiten und nach Ausschluss relevanter psychiatrischer Begleiterkrankungen durchgeführt werden,
- sollen immer an einem spezialisierten Zentrum erfolgen, um eine strukturierte multiprofessionelle Vor- und Nachbetreuung, sowie eine langfristige Nachbeobachtung sicherzustellen.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Langfristige Therapieerfolge für Kinder/Jugendliche mit extremer Adipositas und einem metabolischen Syndrom mit NAFLD werden selten erreicht. Deshalb werden bariatrische Verfahren als Möglichkeit der Behandlung einer NAFLD bei Kindern/Jugendlichen seit Jahren kontrovers diskutiert (ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015) [685]. Die grundsätzliche Indikationsstellung zu bariatrischen Maßnahmen berücksichtigt dabei die Besonderheiten dieser Altersgruppen. Insbesondere bei irreversiblen bariatrisch-chirurgischen Verfahren (Magenverkleinerung; Magen-Bypass) sind die lebenslangen Folgen zu berücksichtigen [686] [687].

Andererseits ist für pädiatrische Patienten mit extremer Adipositas durch bariatrische Verfahren eine Verbesserung ihrer metabolischen Situation und damit auch eine Besserung der NAFLD möglich [688]. Die größte Evidenz liegt für die Methoden Magenverkleinerung und Magen-Bypass vor [689]. Zumeist werden bei kleinen Fallzahlen Surrogatmarker der NAFLD (Transaminasen, Sonographie,

Elastographie, Scores) im Verlauf beschrieben [690], in einzelnen Studien auch für bariatrisch-endoskopische Verfahren wie das Magenband [691]. Diese zeigen jeweils signifikante Verbesserungen der NAFLD (anhand der unterschiedlichen Marker), allerdings fehlen einheitliche Kriterien und langfristige Beobachtungen. Lediglich eine pädiatrische Studie wertete Leberbiopsien vor und 1 Jahr nach Magenverkleinerung bei 20 jugendlichen Patienten aus und fand signifikante Verbesserungen sowohl der Histologie als auch der Adipokine [692] [693]. In diesem Zusammenhang wird auch die Sinnhaftigkeit einer routinemäßigen intraoperativen Leberbiopsie bei pädiatrischen Patienten diskutiert [694]. Die geringe Anzahl und Heterogenität der pädiatrischen Studien zum Themenfeld „Bariatrische Verfahren und NAFLD“ lässt aktuell keine eindeutigen Empfehlungen zu Indikation und Kontraindikation zu. Vielmehr bedarf es dringend einer strukturierten Erfassung und Nachverfolgung dieser besonderen Patientengruppe. Empfehlungen für endoskopisch bariatrische Verfahren wie einem Magenballon werden in der S3-Leitlinie Chirurgie der Adipositas (AWMF-Register Nr. 088-001) unter bestimmten Voraussetzungen für das Erwachsenenalter gegeben. Aufgrund unzureichender Studien kann für das Jugendalter keine Empfehlung gegeben werden.

Therapie: Pharmakologische Therapie (Vitamin E & N-3)

Statement

Aktuell gibt es keine ausreichende Datengrundlage für eine pharmakologische Therapie der NAFL oder NASH im Kindes- und Jugendalter.

Starker Konsens

Kommentar

Obwohl in der multizentrischen, plazebokontrollierten Studie Treatment of NAFLD in Children (TONIC) Trial [695] weder Vitamin E (800IE/d) noch Metformin (500mg 2x tgl.) bei Kindern und Jugendlichen den primären Endpunkt einer substantiellen und persistierenden ALT Reduktion erreichen konnte, zeigte sich in der Vitamin E Gruppe ein signifikant höherer Rückgang von NASH (58% vs 28%, $p = 0,006$) und eine signifikante Verringerung des histologischen Aktivitätsindex (-1,8 vs -0,7). In der Metformin Gruppe zeigte sich weniger Ballonierung. Bei Erwachsenen bestehen hinsichtlich der Behandlung mit Vitamin E erhebliche Sicherheitsbedenken (gesteigerte Gesamtmortalität, Schlaganfall und Prostata-Carcinom) [361]. Die langfristige Sicherheit einer hochdosierten Vitamin E Behandlung von Kindern ist unbekannt [696]. Die Gabe von Vitamin E zur Behandlung von Biopsie-gesicherter NASH bei Kindern sollte im Vorfeld in Bezug auf Risiken und Nutzen mit dem Patienten besprochen werden. Eine allgemeine Empfehlung für die Gabe von Vitamin E kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben werden.

Studien zur Effektivität von Omega-3-Fettsäuren haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Während eine Kombination von Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure in einer Studie keinen signifikanten therapeutischen Nutzen zeigte [697], führte die Gabe von Docosahexaensäure (250 mg/Tag) für 6 Monate zu einer signifikanten Verbesserung des Leberfettgehaltes, kardiometabolischer Risikofaktoren in einer anderen Studie [698] sowie im Follow-Up nach über einem Jahr auch zur Reduktion der ALT [699]. Das Ansprechen auf DHA scheint mit PNPLA3 Polymorphismen zu

korrelieren (I148M Variante weniger responsiv) [700]. Cholin zeigte in Kombination mit DHA und Vitamin E eine signifikante Reduktion der ALT sowie der Steatose [701]. Cysteamine Bitartrat (CBDR) Gaben über 1 Jahr führten zu signifikanter Reduktion der ALT und Inflammation, jedoch nicht zur Verbesserung der histologischen Scores [702].

Zwar sind Zusammenhänge zwischen verändertem intestinalen Mikrobiom und NAFLD gut belegt, randomisierte Studien zur Beeinflussung des Mikrobioms bei NAFLD jedoch selten. Eine randomisierte Studie mit 8 Wochen *Lactobacillus rhamnosus* GG (12 Bill. CFU pro Tag) führte zu signifikant niedriger ALT unabhängig von Veränderungen des BMI [703], eine andere Studie zeigte einen signifikanten Rückgang der Steatose unter VSL#3 Behandlung (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *ifidobacterium longum*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*) über 4 Monate [704]. In Anbetracht des geringen Risikos unerwünschter Wirkung sind weitere Untersuchungen zum Langzeitverlauf und Kosten-Nutzen-Analysen erforderlich. Einzelne Substanzen werden derzeit in Phase 2 Studien in der pädiatrischen Population geprüft, darunter der duale PPAR α / δ -Agonist Elafibranor und der AT1-Antagonist Losartan. Losartan hemmt die Produktion von Plasminogen Activator Inhibitor 1, blockiert das Renin-Angiotensin-System und wirkt damit vermutlich anti-inflammatorisch und anti-fibrotisch. Daten zur Wirksamkeit stehen jedoch noch aus (STOP NAFLD trial NCT 03467217).

Monitoring: Klinisches Management / Anbindung Zentrum (Adipositas/Hepatologie)

Empfehlung

Kinder und Jugendliche mit einer NASH sollten regelhaft in einem spezialisierten Zentrum mit Anbindung an ein Kinder-Adipositaszentrum betreut werden.

Empfehlung, starker Konsens

Kommentar

Das klinische Management der pädiatrischen NAFLD ist eine multidisziplinäre Herausforderung und schließt die kinderhepatologische Betreuung ebenso ein wie die Anbindung an ein Kinder-Adipositaszentrum. Neben der ärztlichen Fürsorge, sind die Einbindung von Ökotrophologie, Physiotherapie, gegebenenfalls der Kinder- und Jugendpsychiatrie sowie der Sozialpädiatrie entscheidende Einflussgrößen für den nachhaltigen Therapieerfolg.

Monitoring: Nicht-invasive Verlaufsparemeter (Bildgebung / Biomarker)

Empfehlungen

Zur klinischen Verlaufsbeurteilung soll bei Kindern und Jugendlichen mit NAFLD neben anthropometrischen Daten eine laborchemische Kontrolle (Transaminasen, HOMA-IR, Lipidprofil) sowie die sonographische Beurteilung der Leber durchgeführt werden.

Starke Empfehlung, starker Konsens

Zusätzlich kann eine elastographische Bestimmung der Lebersteifigkeit erfolgen.

Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar

Spezifische nicht-invasive Biomarker zur Verlaufsbeurteilung der Fibrose sind nicht ausreichend validiert, aber für eine effiziente Risikostratifizierung dringend erforderlich. Die klinische Verlaufsbeurteilung der NAFLD bei Kindern und Jugendlichen kann sich insbesondere auf den Verlauf der Steatose, die Entwicklung einer NASH sowie der Quantifizierung von Fibrose beziehen.

Die anthropometrischen Daten (Körpergröße, Körpergewicht, BMI, BMI-Perzentil und -SDS) sind einschließlich eines körperlichen Status immer zu erheben. Hierbei kann auch der etwaige Erfolg einer Adipositas therapie dokumentiert werden. In der laborchemischen Untersuchung ist es sinnvoll, neben den Leberparametern (ALT, AST, γ GT) auch die metabolischen Sequelae (Nüchtern-Glukose, Nüchtern-Insulin, HOMA-IR, Lipidprofil) regelhaft zu untersuchen.

Eine einfach anzuwendende und kostengünstige Bildgebung ist die Ultraschalluntersuchung der Leber. Die Sensitivität ist allerdings niedrig und in der Regel (Geräte- und Bediener-abhängig) gelingt ein sicherer Nachweis einer Steatose erst ab 30% Leberverfettung [705]. In Bezug auf das Langzeitmonitoring ist nur eine grobe Quantifizierung der Steatose möglich. Bei extremer Adipositas ist die Qualität der Untersuchung weiter eingeschränkt. Sensitiver, aber auch aufwendiger, weniger verfügbar und teurer ist die Detektion der Steatose über die Magnet-Resonanz-Tomographie, z.B. mittels Magnetic resonance proton density fat fraction MR-PDFF [706,707] oder die Messung der Hepatic fat fraction [708].

Die Prognose der kindlichen NAFLD wird entscheidend durch die Entwicklung einer NASH und fortschreitenden Leberfibrose beeinflusst. Nicht invasive Biomarker (Serummarker und bildgebende Verfahren) zur Detektion der NASH und Einteilung der Fibrosegrade wurden zunehmend auch bei Kindern und Jugendlichen untersucht, sind jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend validiert. Unterschieden werden klinische Fibrose-Scores (basierend auf Standard-of-care Labor- und klinischen Parametern), experimentelle serologische Biomarker und bildgebende Verfahren.

Klinische Fibrose Scores wurden wiederholt in pädiatrischen Kohorten mit histologisch gesicherter NAFLD untersucht. In einer Arbeit aus Südkorea von Yang et al. [709], welche 77 Kinder und Jugendliche untersuchte, zeigte sich die höchste Testgüte zur Detektion moderater Fibrose ($F \geq 2$) durch die Bestimmung des FIB-4 (AUROC 0,81). Die Validierung dieser Daten in einer multizentrischen US-amerikanischen Studie von Mansoor et al. [710] gelang jedoch nicht und lag mit einem AUROC von 0,69 deutlich unter dem vorbeschriebenen Ergebnis. Tatsächlich wies keiner der untersuchten Fibrose-Scores (AST/ALT Ratio, FIB-4, NAFLD fibrosis score, APRI) eine suffiziente Testgüte zur Detektion jeglicher, moderater oder fortgeschrittener Fibrose auf. Für die Detektion jeglicher Fibrose ergaben sich in einer jüngeren Studie von Jackson et al. [711], welche 146 Kinder und Jugendliche mit NAFLD untersuchte, AUROC Werte zwischen 0,57 (NAFLD fibrosis score, PNFS [712]) und 0,67 (AST to platelet ratio index, APRI and pediatric NAFLD fibrosis index, PNFI) [713]. Interessanterweise ergab die Bestimmung der ALT und der AST alleine AUROC-Werte von jeweils 0,64. Eine Überlegenheit in der Anwendung klinischer Fibrose-Scores über die Bestimmung der Transaminasen alleine besteht

somit derzeit nicht.

Eine weitere Methode zur Quantifizierung der hepatischen Fibrose besteht in der Bestimmung mechano-elastischer Gewebeeigenschaften durch die Elastographie. Hierfür stehen sowohl Ultraschall-basierte Modalitäten (transiente Elastographie/ VCTE) [714], Shear-Wave Elastography [715], Time-Harmonic Elastography [716] als auch die MR-basierte Elastographie [708,717] zur Verfügung. Die diagnostische Genauigkeit dieser Untersuchungen liegt deutlich über den Ergebnissen klinischer Fibrose Scores (insbesondere AUROC >0,87 für die Detektion von moderater Fibrose für alle Modalitäten). Weitere Studien in unabhängigen Kohorten werden zur Validierung der Methoden benötigt. Die diagnostische Herausforderung liegt insbesondere bei Patienten mit extremer Adipositas, da hier eine durch das subkutane Fettgewebe die limitierte Eindringtiefe der transienten Elastographie zu ungenauen oder nicht durchführbaren Messungen führen kann [718].

Literatur

1. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell* 2021; 184: 2537-2564
2. Morita Y, Ueno T, Sasaki N et al. Comparison of liver histology between patients with non- alcoholic steatohepatitis and patients with alcoholic steatohepatitis in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 277S-281S
3. Edmondson HA, Peters RL, Reynolds TB et al. SCLEROSING HYALINE NECROSIS OF THE LIVER IN THE CHRONIC ALCOHOLIC. A RECOGNIZABLE CLINICAL SYNDROME. *Ann Intern Med* 1963; 59: 646-673
4. Ye Q, Zou B, Yeo YH et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 739-752
5. Young S, Tariq R, Provenza J et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun* 2020; 4: 953-972
6. Eslam M, Sanyal AJ, George J et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1999-2014 e1991
7. Fouad Y, Waked I, Bollipo S et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int* 2020; 40: 1254-1261
8. Roeb E. Excess Body Weight and Metabolic (Dysfunction)-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Visceral Medicine* 2021, DOI: 10.1159/000515445:
9. Loomba R, Lim JK, Patton H et al. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology* 2020; 158: 1822-1830
10. Petrick JL, Thistle JE, Zeleniuch-Jacquotte A et al. Body Mass Index, Diabetes and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Risk: The Liver Cancer Pooling Project and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1494-1505
11. [Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms]. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
12. Cairns SR, Peters TJ. Micromethods for quantitative lipid analysis of human liver needle biopsy specimens. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 373-382
13. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012; 56: 1751-1759
14. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321
15. Flechtenmacher C, Schirmacher P, Schemmer P. Donor liver histology--a valuable tool in graft selection. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 551-557
16. Xiao H, Shi M, Xie Y et al. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0186660
17. Dulai PS, Singh S, Patel J et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1557-1565
18. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology* 2018; 155: 443-457.e417
19. Xiao G, Zhu S, Xiao X et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501
20. Ooi GJ, Mgaith S, Eslick GD et al. Systematic review and meta-analysis: non-invasive detection of non-alcoholic fatty liver disease related fibrosis in the obese. *Obes Rev* 2018; 19: 281-294
21. Bedossa P, Consortium FP. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 60: 565-575
22. Lackner C. Hepatocellular ballooning in nonalcoholic steatohepatitis: the pathologist's perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 223-231
23. Davison BA, Harrison SA, Cotter G et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol* 2020; 73: 1322-1332
24. Longerich T, Schirmacher P. Determining the reliability of liver biopsies in NASH clinical studies.

- Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020; 17: 653-654
25. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480
 26. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062
 27. Strobel D, Bernatik T, Blank W et al. Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intraabdominal diagnostic and therapeutic interventions - results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study). *Ultraschall Med* 2015; 36: 122-131
 28. Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM. The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. *Hepatology* 1998; 28: 323-331
 29. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD et al. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49: 1017-1044
 30. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39: 239-244
 31. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357
 32. Brunetti E, Silini E, Pistorio A et al. Coarse vs. fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol* 2004; 40: 501-506
 33. Palmer T, Georgiades I, Treanor D et al. Improved tissue sections for medical liver biopsies: a comparison of 16 vs 18 g biopsy needles using digital pathology. *J Clin Pathol* 2014; 67: 415-419
 34. Aribaş BK, Arda K, Ciledağ N et al. Accuracy and safety of percutaneous US-guided needle biopsies in specific focal liver lesions: comparison of large and small needles in 1300 patients. *Panminerva Med* 2012; 54: 233-239
 35. Vijayaraghavan GR, Vedantham S, Rangan V et al. Effect of needle gauge and lobe laterality on parenchymal liver biopsy outcome: a retrospective analysis. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1223-1229
 36. Hall TC, Deakin C, Atwal GS et al. Adequacy of percutaneous non-targeted liver biopsy under real-time ultrasound guidance when comparing the Biopince and Achieve biopsy needle. *Br J Radiol* 2017; 90: 20170397
 37. Forssell PL, Bonkowsky HL, Anderson PB et al. Intrahepatic hematoma after aspiration liver biopsy. A prospective randomized trial using two different needles. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 631-635
 38. Tublin ME, Blair R, Martin J et al. Prospective Study of the Impact of Liver Biopsy Core Size on Specimen Adequacy and Procedural Complications. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210: 183-188
 39. Kleiner DE, Bedossa P. Liver histology and clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis--perspectives from 2 pathologists. *Gastroenterology* 2015; 149: 1305-1308
 40. Neuberger J, Patel J, Caldwell H et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut* 2020; 69: 1382-1403
 41. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-1906
 42. Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 874-880
 43. Larson SP, Bowers SP, Palekar NA et al. Histopathologic variability between the right and left lobes of the liver in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y bypass. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1329-1332
 44. Ooi GJ, Clouston A, Johari Y et al. Evaluation of the histological variability of core and wedge biopsies in nonalcoholic fatty liver disease in bariatric surgical patients. *Surg Endosc* 2021; 35: 1210-1218
 45. Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic Fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 481-486
 46. Perrault J, McGill DB, Ott BJ et al. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology* 1978; 74: 103-106
 47. Maharaj B, Bhoora IG. Complications associated with percutaneous needle biopsy of the liver when one, two or three specimens are taken. *Postgrad Med J* 1992; 68: 964-967
 48. Chi H, Hansen BE, Tang WY et al. Multiple biopsy passes and the risk of complications of

- percutaneous liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 36-41
49. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A et al. [Biopptic diagnosis of chronic hepatitis. Results of an evidence-based consensus conference of the German Society of Pathology, of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and of Compensated Hepatitis (HepNet)]. *Pathologie* 2004; 25: 337-348
 50. Einaga N, Yoshida A, Noda H et al. Assessment of the quality of DNA from various formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissues and the use of this DNA for next-generation sequencing (NGS) with no artifactual mutation. *PLoS One* 2017; 12: e0176280
 51. Roeb E, Steffen HM, Bantel H et al. S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 668-723
 52. Wong VW, Chan WK, Chitturi S et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 70-85
 53. Mueller S, Nahon P, Rausch V et al. Caspase-cleaved keratin-18 fragments increase during alcohol withdrawal and predict liver-related death in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2017; 66: 96-107
 54. Mueller J, Raisi H, Rausch V et al. Sensitive and non-invasive assessment of hepatocellular iron using a novel room-temperature susceptometer. *J Hepatol* 2017; 67: 535-542
 55. Kudaravalli P, John S. Nonalcoholic Fatty Liver. In, *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021*
 56. Larsson SC, Wallin A, Wolk A et al. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016; 14: 178
 57. Stubbs MA, Morgan MY. Managing alcohol dependence and alcohol-related liver disease: a problem for the hepatologist, psychiatrist or economist? *Clin Med (Lond)* 2011; 11: 189-193
 58. Åberg F, Puukka P, Salomaa V et al. Risks of Light and Moderate Alcohol Use in Fatty Liver Disease: Follow-Up of Population Cohorts. *Hepatology* 2020; 71: 835-848
 59. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J et al. Effects of Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome on Mortality in Patients With Nonalcoholic and Alcohol-Related Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1625-1633 e1621
 60. Li J, Zou B, Yeo YH et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 389-398
 61. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84
 62. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology* 2018; 67: 1726-1736
 63. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT 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
 64. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K et al. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis-Associated Cirrhosis in the United States: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 581-587
 65. Hofmann WP, Buggisch P, Schubert L et al. The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care. *JHEP Rep* 2020; 2: 100168
 66. Singh S, Allen AM, Wang Z et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643-654.e641-649; quiz e639-640
 67. McPherson S, Hardy T, Henderson E et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62: 1148-1155
 68. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017; 67: 1265-1273
 69. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology* 2019; 70: 1913-1927
 70. Long MT, Zhang X, Xu H et al. Hepatic Fibrosis Associates With Multiple Cardiometabolic Disease Risk Factors: The Framingham Heart Study. *Hepatology* 2021; 73: 548-559
 71. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S 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: 389-397.e310
72. Bengtsson B, Stål P, Wahlin S et al. Characteristics and outcome of hepatocellular carcinoma in patients with NAFLD without cirrhosis. *Liver Int* 2019; 39: 1098-1108
 73. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011; 54: 1208-1216
 74. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014; 60: 110-117
 75. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 531-544
 76. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018; 155: 1828-1837.e1822
 77. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016; 63: 827-838
 78. Cholankeril G, Wong RJ, Hu M et al. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the US: Temporal Trends and Outcomes. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2915-2922
 79. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP et al. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl* 2016; 22: 1136-1142
 80. Kim D, Kim WR, Kim HJ et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57: 1357-1365
 81. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S et al. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun* 2018; 2: 199-210
 82. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-1554
 83. Shen H, Lipka S, Kumar A et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systemic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 440-446
 84. Kim GA, Lee HC, Choe J et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2017, DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.012:
 85. Bertot LC, Jeffrey GP, Wallace M et al. Nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis is commonly unrecognized and associated with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun* 2017; 1: 53-60
 86. Iqbal U, Perumpail BJ, Akhtar D et al. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines (Basel)* 2019; 6:
 87. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 11-20
 88. de Vries M, Westerink J, Kaasjager K et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 3842-3853
 89. Jarvis H, Craig D, Barker R et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med* 2020; 17: e1003100
 90. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 85-95
 91. Hu XY, Li Y, Li LQ et al. Risk factors and biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: an observational cross-sectional population survey. *BMJ Open* 2018; 8: e019974
 92. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L et al. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0214
 93. Labenz C, Huber Y, Kalliga E et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1109-1116
 94. Rinella ME. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in patients with atherosclerotic coronary disease?--In principle yes, in practice not yet. *Hepatology* 2016; 63: 688-690
 95. Nouredin M, Jones C, Alkhouri N et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Persons with Type 2 Diabetes in the United States Is Cost-effective: A Comprehensive Cost-Utility Analysis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1985-1987.e1984
 96. Nones RB, Ivantes CP, Pedrosa MLA. Can FIB4 and NAFLD fibrosis scores help endocrinologists refer patients with non-alcoholic fat liver disease to a hepatologist? *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61: 276-281

97. Ciardullo S, Muraca E, Perra S et al. Screening for non-alkoholic fatty liver disease in type 2 diabetes using non-invasive scores and association with diabetic complications. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8:
98. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. *Liver Int* 2020; 40 Suppl 1: 77-81
99. Pandeyarajan V, Gish RG, Alkhouri N et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Primary Care Clinic. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2019; 15: 357-365
100. [Anonymous]. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alkoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016; 59: 1121-1140
101. Berzigotti A, Boursier J, Castera L et al. Easl Clinical Practice Guidelines (Cpags) On Non-Invasive Tests For Evaluation Of Liver Disease Severity And Prognosis- 2020 Update. *J Hepatol* 2021, DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.025:
102. Younossi ZM, Corey KE, Alkhouri N et al. Clinical assessment for high-risk patients with non-alkoholic fatty liver disease in primary care and diabetology practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 513-526
103. Grecian SM, McLachlan S, Fallowfield JA et al. Non-invasive risk scores do not reliably identify future cirrhosis or hepatocellular carcinoma in Type 2 diabetes: The Edinburgh type 2 diabetes study. *Liver Int* 2020; 40: 2252-2262
104. Mofrad P, Contos MJ, Haque M et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-1292
105. Verma S, Jensen D, Hart J et al. Predictive value of ALT levels for non-alkoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alkoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int* 2013; 33: 1398-1405
106. Lee TY, Wu JC, Yu SH et al. The occurrence of hepatocellular carcinoma in different risk stratifications of clinically noncirrhotic nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Cancer* 2017; 141: 1307-1314
107. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1209-1222
108. Cheung CL, Lam KS, Wong IC et al. Non-invasive score identifies ultrasonography-diagnosed non-alkoholic fatty liver disease and predicts mortality in the USA. *BMC Med* 2014; 12: 154
109. Lind L, Johansson L, Ahlström H et al. Comparison of four non-alkoholic fatty liver disease detection scores in a Caucasian population. *World J Hepatol* 2020; 12: 149-159
110. Boursier J, Vergniol J, Guillet A et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alkoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 65: 570-578
111. Demir M, Lang S, Nierhoff D et al. Stepwise combination of simple noninvasive fibrosis scoring systems increases diagnostic accuracy in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 719-726
112. Lee J, Vali Y, Boursier J et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int* 2021; 41: 261-270
113. Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y et al. Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1051-1060
114. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A et al. Ability of Noninvasive Scoring Systems to Identify Individuals in the Population at Risk for Severe Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 200-214
115. McPherson S, Hardy T, Dufour JF et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 740-751
116. Wentworth BJ, Caldwell SH. Pearls and pitfalls in nonalcoholic fatty liver disease: tricky results are common. *Metabolism and Target Organ Damage* 2021; 1: 2
117. EASL-Guideline. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alkoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402
118. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54: 1082-1090
119. Brill F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int* 2015; 35: 2139-2146
120. Kromrey ML, Ittermann T, Berning M et al. Accuracy of ultrasonography in the assessment of liver fat compared with MRI. *Clin Radiol* 2019; 74: 539-546
121. Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M et al. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1501-1505
122. Hyodo T, Yada N, Hori M et al. Multimaterial Decomposition Algorithm for the Quantification of

- Liver Fat Content by Using Fast-Kilovolt-Peak Switching Dual-Energy CT: Clinical Evaluation. *Radiology* 2017; 283: 108-118
123. Tang A, Tan J, Sun M et al. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology* 2013; 267: 422-431
 124. Tang A, Desai A, Hamilton G et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* 2015; 274: 416-425
 125. Caussy C, Johansson L. Magnetic resonance-based biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020; 3: e00134
 126. Choi SJ, Kim SM, Kim YS et al. Magnetic Resonance-Based Assessments Better Capture Pathophysiologic Profiles and Progression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab J* 2020, DOI: 10.4093/dmj.2020.0137:
 127. Yokoo T, Serai SD, Pirasteh A et al. Linearity, Bias, and Precision of Hepatic Proton Density Fat Fraction Measurements by Using MR Imaging: A Meta-Analysis. *Radiology* 2018; 286: 486-498
 128. Park CC, Nguyen P, Hernandez C et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 598-607 e592
 129. Bastati N, Feier D, Wibmer A et al. Noninvasive differentiation of simple steatosis and steatohepatitis by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a proof-of-concept study. *Radiology* 2014; 271: 739-747
 130. Kim JW, Lee YS, Park YS et al. Multiparametric MR Index for the Diagnosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 2020; 10: 2671
 131. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1356-1364
 132. Vali Y, Lee J, Boursier J et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology* 2020; 73: 252-262
 133. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 33
 134. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE et al. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1201-1204
 135. Kwok R, Tse YK, Wong GL et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alkoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 254-269
 136. Krawczyk M, Liebe R, Lammert F. Toward Genetic Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Trajectories: PNPLA3 and Beyond. *Gastroenterology* 2020; 158: 1865-1880 e1861
 137. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 1883-1894
 138. Trépo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic. *J Hepatol* 2020; 72: 1196-1209
 139. Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alkoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol* 2020, DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.024:
 140. Chernbumroong S, Grove JI, Astbury S et al. Advanced machine learning techniques to identify a panel of biomarkers that identify nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2017; 66: 53A-54A
 141. Zhu L, Baker SS, Gill C et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-609
 142. Boursier J, Mueller O, Barret M et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016; 63: 764-775
 143. Lang S, Demir M, Martin A et al. Intestinal Virome Signature Associated With Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 159: 1839-1852
 144. Rau M, Rehman A, Dittrich M et al. Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 1496-1507

145. Demir M, Lang S, Martin A et al. Phenotyping non-alcoholic fatty liver disease by the gut microbiota: Ready for prime time? *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1969-1977
146. Lang S, Farowski F, Martin A et al. Prediction of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease using gut microbiota-based approaches compared with simple non-invasive tools. *Sci Rep* 2020; 10: 9385
147. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1264-1281 e1264
148. Ballestri S, Nascimbeni F, Lugari S et al. A critical appraisal of the use of ultrasound in hepatic steatosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 667-681
149. Petzold G, Lasser J, Rühl J et al. Diagnostic accuracy of B-Mode ultrasound and Hepatorenal Index for gradation of hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2020; 15: e0231044
150. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1825-1835
151. Karlas T, Petroff D, Sasso M et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022-1030
152. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M 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
153. Petroff D, Blank V, Newsome PN et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021, DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30357-5:
154. Semmler G, Wöran K, Scheiner B et al. Novel reliability criteria for controlled attenuation parameter assessments for non-invasive evaluation of hepatic steatosis. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 321-331
155. Agarwal L, Aggarwal S, Shalimar et al. Bariatric Surgery in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Impact Assessment Using Paired Liver Biopsy and Fibroscan. *Obes Surg* 2020, DOI: 10.1007/s11695-020-04977-4:
156. Wong VW. Predicting NASH response with liver fat: Are we back to square one? *J Hepatol* 2020; 72: 386-388
157. Ferraioli G, Maiocchi L, Saviotto G et al. Performance of the Attenuation Imaging Technology in the Detection of Liver Steatosis. *J Ultrasound Med* 2020, DOI: 10.1002/jum.15512:
158. Jesper D, Klett D, Schellhaas B et al. Ultrasound-Based Attenuation Imaging for the Non-Invasive Quantification of Liver Fat - A Pilot Study on Feasibility and Inter-Observer Variability. *IEEE J Transl Eng Health Med* 2020; 8: 1800409
159. Stern C, Castera L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. *Hepatol Int* 2017; 11: 70-78
160. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB et al. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology* 2018; 68: 763-772
161. Caussy C, Alquiraish MH, Nguyen P et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology* 2018; 67: 1348-1359
162. Karlas T, Petroff D, Wiegand J. Collaboration, Not Competition: The Role of Magnetic Resonance, Transient Elastography, and Liver Biopsy in the Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 479-481
163. Stine JG, Munaganuru N, Barnard A et al. Change in MRI-PDFF and Histologic Response in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020, DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.061:
164. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-854
165. Shah AG, Lydecker A, Murray K et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1104-1112
166. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L et al. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. *Ultraschall Med* 2016; 37: 1-5
167. Wong VW, Vergniol J, Wong GL et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1862-1871
168. Wong VW, Vergniol J, Wong GL et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 454-462
169. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol* 2021; 74: 1109-

- 1116
170. Berger A, Shili S, Zuberbuhler F et al. Liver Stiffness Measurement With FibroScan: Use the Right Probe in the Right Conditions! *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00023
 171. Greten TF, Malek NP, Schmidt S et al. [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 1269-1326
 172. Pfeifer L, Goertz RS, Sturm J et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) and high-frequency ultrasound of the liver surface for the diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Ultraschall Med* 2014; 35: 44-50
 173. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A et al. EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Leberelastographie, Update 2017 (Langversion). *Ultraschall Med* 2017; 38: e48
 174. EASL-Guideline. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-264
 175. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 260-272
 176. Erman A, Sathya A, Nam A et al. Estimating chronic hepatitis C prognosis using transient elastography-based liver stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2018; 25: 502-513
 177. Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E et al. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2013; 23: 3040-3053
 178. Tapper EB, Challies T, Nasser I 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
 179. Karlas T, Dietrich A, Peter V et al. Evaluation of Transient Elastography, Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI), and Enhanced Liver Function (ELF) Score for Detection of Fibrosis in Morbidly Obese Patients. *PLoS One* 2015; 10: e0141649
 180. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML et al. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 156-163.e152
 181. Jiang W, Huang S, Teng H et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8: e021787
 182. Hsu C, Caussy C, Imajo K et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 630-637.e638
 183. Wan T, Köhn N, Kröll D et al. Applicability and Results of Liver Stiffness Measurement and Controlled Attenuation Parameter Using XL Probe for Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Candidates to Bariatric Surgery. A Single-Center Observational Study. *Obes Surg* 2020, DOI: 10.1007/s11695-020-04971-w:
 184. Chuah KH, Lai LL, Vethakkan SR et al. Liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: Two is better than one. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1404-1411
 185. Ozturk A, Mohammadi R, Pierce TT et al. Diagnostic Accuracy of Shear Wave Elastography as a Non-invasive Biomarker of High-Risk Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Ultrasound Med Biol* 2020; 46: 972-980
 186. Jamialahmadi T, Nematy M, Jangjoo A et al. Measurement of Liver Stiffness with 2D-Shear Wave Elastography (2D-SWE) in Bariatric Surgery Candidates Reveals Acceptable Diagnostic Yield Compared to Liver Biopsy. *Obes Surg* 2019; 29: 2585-2592
 187. Giuffrè M, Giuricin M, Bonazza D et al. Optimization of Point-Shear Wave Elastography by Skin-to-Liver Distance to Assess Liver Fibrosis in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10:
 188. Cassinotto C, Boursier J, Paisant A et al. Transient Versus 2-Dimensional Shear-Wave Elastography in a Multistep Strategy to Detect Advanced Fibrosis in NAFLD. *Hepatology* 2020, DOI: 10.1002/hep.31655:
 189. Furlan A, Tublin ME, Yu L et al. Comparison of 2D Shear Wave Elastography, Transient Elastography, and MR Elastography for the Diagnosis of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214: W20-w26
 190. Leong WL, Lai LL, Nik Mustapha NR et al. Comparing point shear wave elastography (ElastPQ) and transient elastography for diagnosis of fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 135-141
 191. Ferraioli G, Barr RG. Ultrasound liver elastography beyond liver fibrosis assessment. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 3413-3420

192. Karlas T, Petroff D, Sasso M et al. Impact of controlled attenuation parameter on detecting fibrosis using liver stiffness measurement. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 989-1000
193. Ferraioli G. Review of Liver Elastography Guidelines. *J Ultrasound Med* 2019; 38: 9-14
194. Barr RG, Wilson SR, Rubens D et al. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology* 2020; 296: 263-274
195. Jung J, Loomba RR, Imajo K et al. MRE combined with FIB-4 (MEFIB) index in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Gut* 2020, DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322976:
196. Boursier J, Guillaume M, Leroy V et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol* 2019; 71: 389-396
197. Petta S, Wong VW, Cammà C et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 617-627
198. Vali Y, Lee J, Boursier J 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
199. Harrison SA, Ratziu V, Boursier J et al. A blood-based biomarker panel (NIS4) for non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 970-985
200. Eslam M, Wong GL, Hashem AM et al. A Sequential Algorithm Combining ADAPT and Liver Stiffness Can Stage Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Hospital-Based and Primary Care Patients. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 984-993
201. Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H et al. The Role of Multiparametric US of the Liver for the Evaluation of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Radiology* 2020; 296: 532-540
202. Lee DH, Cho EJ, Bae JS et al. Accuracy of Two-Dimensional Shear Wave Elastography and Attenuation Imaging for Evaluation of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020, DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.034:
203. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 362-373
204. Puri P, Jain S, Fuchs M. Use of FibroScan-AST Score to Stratify High-Risk Nonalcoholic Steatohepatitis in US Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 3060-3061
205. McDonald N, Eddowes PJ, Hodson J et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for quantitation of liver disease: a two-centre cross-sectional observational study. *Sci Rep* 2018; 8: 9189
206. Dennis A, Mouchti S, Kelly M et al. A composite biomarker using multiparametric magnetic resonance imaging and blood analytes accurately identifies patients with non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *Sci Rep* 2020; 10: 15308
207. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072-1078
208. Bantel H, Luger A, Heidemann J et al. Detection of apoptotic caspase activation in sera from patients with chronic HCV infection is associated with fibrotic liver injury. *Hepatology* 2004; 40: 1078-1087
209. Bechmann LP, Kocabayoglu P, Sowa JP et al. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 57: 1394-1406
210. Bantel H, John K, Schulze-Osthoff K. Robust detection of liver steatosis and staging of NAFLD by an improved ELISA for serum cytokeratin-18 fragments. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 140-141
211. Diab DL, Yerian L, Schauer P et al. Cytokeratin 18 fragment levels as a noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in bariatric surgery patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1249-1254
212. Shen J, Chan HL, Wong GL et al. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. *J Hepatol* 2012; 56: 1363-1370
213. Tamimi TI, Elgouhari HM, Alkhouri N et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol* 2011; 54: 1224-1229
214. Musso G, Gambino R, Cassader M et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity.

- Ann Med 2011; 43: 617-649
215. Feldstein AE, Alkhouri N, De Vito R et al. Serum cytokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1526-1531
 216. Cusi K, Chang Z, Harrison S et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 60: 167-174
 217. Liebig S, Stoeckmann N, Geier A et al. Multicenter Validation Study of a Diagnostic Algorithm to Detect NASH and Fibrosis in NAFLD Patients With Low NAFLD Fibrosis Score or Liver Stiffness. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00066
 218. Canbay A, Kälsch J, Neumann U et al. Non-invasive assessment of NAFLD as systemic disease-A machine learning perspective. *PLoS One* 2019; 14: e0214436
 219. Boursier J, Anty R, Vonghia L et al. Screening for therapeutic trials and treatment indication in clinical practice: MACK-3, a new blood test for the diagnosis of fibrotic NASH. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1387-1396
 220. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study G, Lonardo A, Bellentani S et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 997-1006
 221. Miyake T, Kumagi T, Hirooka M et al. Body mass index is the most useful predictive factor for the onset of nonalcoholic fatty liver disease: a community-based retrospective longitudinal cohort study. *J Gastroenterol* 2013; 48: 413-422
 222. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11: 137-141
 223. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71: 793-801
 224. Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 509-520
 225. Aneni EC, Oni ET, Martin SS et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens* 2015; 33: 1207-1214
 226. Wu KT, Kuo PL, Su SB et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 420-425 e421
 227. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J Hepatol* 2012; 57: 1305-1311
 228. Caballería L, Pera G, Auladell MA et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 24-32
 229. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012; 47: 586-595
 230. Summart U, Thinkhamrop B, Chamadol N et al. Gender differences in the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Northeast of Thailand: A population-based cross-sectional study. *F1000Res* 2017; 6: 1630
 231. Rich NE, Oji S, Mufti AR et al. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 198-210 e192
 232. Loomba R, Schork N, Chen CH et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology* 2015; 149: 1784-1793
 233. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1585-1592
 234. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2018; 79: 64-76
 235. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A et al. Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2018; 28: 1270-1284
 236. Musso G, Cassader M, Olivetti C et al. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14: 417-431

237. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R et al. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 656-662
238. Ramezani-Binabaj M, Motalebi M, Karimi-Sari H et al. Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis. *Hepat Mon* 2014; 14: e23235
239. Li M, Xu Y, Xu M et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2033-2038
240. Adams LA, Anstee QM, Tilg H et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017; 66: 1138-1153
241. Adams LA, Waters OR, Knuiman MW et al. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 861-867
242. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R et al. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J Hepatol* 2020; 73: 17-25
243. Leite NC, Salles GF, Araujo AL et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009; 29: 113-119
244. Park SK, Seo MH, Shin HC et al. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study. *Hepatology* 2013; 57: 1378-1383
245. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2231-2238
246. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1212-1218
247. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285
248. Leung JC, Loong TC, Wei JL et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. *Hepatology* 2017; 65: 54-64
249. Vos B, Moreno C, Nagy N et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74: 389-394
250. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 319-327
251. Kim D, Kim W, Joo SK et al. Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 123-131.e121
252. Kim D, Vazquez-Montesino LM, Escobar JA et al. Low Thyroid Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1496-1504
253. Yan F, Wang Q, Lu M et al. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity. *J Hepatol* 2014; 61: 1358-1364
254. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 785-790
255. Tan S, Bechmann LP, Benson S et al. Apoptotic markers indicate nonalcoholic steatohepatitis in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 343-348
256. Liebe R, Esposito I, Bock HH et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol* 2021; 74: 1455-1471
257. EASL-Guideline. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154-181
258. S3-Leitlinie-Alkoholkrankheiten. S3 Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2020, DOI:
259. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-328
260. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 775-777
261. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2758-2769

262. Mueller S, Englert S, Seitz HK et al. Inflammation-adapted liver stiffness values for improved fibrosis staging in patients with hepatitis C virus and alcoholic liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 2514-2521
263. Dunn W, Angulo P, Sanderson S et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1057-1063
264. Wang RT, Koretz RL, Yee HF, Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 2003; 115: 554-559
265. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019; 38: 485-521
266. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023
267. Burza MA, Romeo S, Kotronen A et al. Long-term effect of bariatric surgery on liver enzymes in the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS One* 2013; 8: e60495
268. Parry SA, Hodson L. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review. *Adv Ther* 2020; 37: 1381-1406
269. Koutoukidis DA, Koshiaris C, Henry JA et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2021; 115: 154455
270. Harrison SA, Fincke C, Helinski D et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 623-628
271. Stratopoulos C, Papakonstantinou A, Terzis I et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg* 2005; 15: 1154-1160
272. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP et al. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 368-373
273. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* 2006; 16: 1278-1286
274. Tendler D, Lin S, Yancy WS, Jr. et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 589-593
275. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49: 80-86
276. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-378.e365; quiz e314-365
277. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015; 149: 379-388; quiz e315-376
278. Lee Y, Doumouras AG, Yu J et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1040-1060.e1011
279. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr* 2018; 120: 164-175
280. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2019; 15: 502-511
281. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014; 260: 893-898; discussion 898-899
282. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017; 67: 829-846
283. 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: 912-918
284. Huang MA, Greenson JK, Chao C et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1072-1081
285. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;

- 4: 639-644
286. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-129
 287. Haufe S, Engeli S, Kast P et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011; 53: 1504-1514
 288. Wong VW, Wong GL, Chan RS et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 1349-1356
 289. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology* 2017; 65: 1293-1305
 290. Mazzotti A, Caletti MT, Brodosi L et al. An internet-based approach for lifestyle changes in patients with NAFLD: Two-year effects on weight loss and surrogate markers. *J Hepatol* 2018; 69: 1155-1163
 291. Huber Y, Pfirrmann D, Gebhardt I et al. Improvement of non-invasive markers of NAFLD from an individualised, web-based exercise program. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 930-939
 292. Axley P, Kodali S, Kuo YF et al. Text messaging approach improves weight loss in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized study. *Liver Int* 2018; 38: 924-931
 293. Sumida Y, Yoshikawa T, Tanaka S et al. The 'donations for decreased ALT (D4D)' prosocial behavior incentive scheme for NAFLD patients. *J Public Health (Oxf)* 2014; 36: 629-634
 294. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009; 50: 1105-1112
 295. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011; 60: 1278-1283
 296. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B et al. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 1738-1745
 297. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 96-102.e103
 298. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 255-266
 299. Orzi LA, Gariani K, Oldani G et al. Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1398-1411
 300. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV et al. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism* 2017; 68: 119-132
 301. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66: 142-152
 302. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract* 2016; 22 Suppl 3: 1-203
 303. Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. The prevention and treatment of obesity. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 705-713
 304. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413-419
 305. Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G et al. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5813-5819
 306. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1355-1362
 307. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 772-781
 308. Stewart KE, Haller DL, Sargeant C et al. Readiness for behaviour change in non-alcoholic fatty liver disease: implications for multidisciplinary care models. *Liver Int* 2015; 35: 936-943

309. Baldry EL, Aithal GP, Kaye P et al. Effects of short-term energy restriction on liver lipid content and inflammatory status in severely obese adults: Results of a randomized controlled trial using 2 dietary approaches. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1179-1183
310. Deibert P, Lazaro A, Schaffner D et al. Comprehensive lifestyle intervention vs soy protein-based meal regimen in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1116-1131
311. Hohenester S, Christiansen S, Nagel J et al. Lifestyle intervention for morbid obesity: effects on liver steatosis, inflammation, and fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315: G329-g338
312. Markova M, Pivovarova O, Hornemann S et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology* 2017; 152: 571-585.e578
313. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 537-543
314. Roeb E, Weiskirchen R. Fructose and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Front Pharmacol* 2021; 12: 634344
315. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119: 1322-1334
316. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 68: 1063-1075
317. Chung M, Ma J, Patel K et al. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 833-849
318. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 416-423
319. Stricker S, Rudloff S, Geier A et al. Fructosekonsum & freie Zucker und ihr Einfluss auf die Gesundheit. *Dtsch Arztebl International* 2021; 118: 71-80
320. Johnston RD, Stephenson MC, Crossland H et al. No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol or biochemistry in healthy overweight men. *Gastroenterology* 2013; 145: 1016-1025.e1012
321. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359: 229-241
322. Pérez-Guisado J, Muñoz-Serrano A. The effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean Diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *J Med Food* 2011; 14: 677-680
323. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 59: 138-143
324. Trovato FM, Catalano D, Martines GF et al. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr* 2015; 34: 86-88
325. Misciagna G, Del Pilar Díaz M, Caramia DV et al. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 404-412
326. Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L et al. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3150-3162
327. Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB et al. Adherence to the Mediterranean diet moderates the association of aminotransferases with the prevalence of the metabolic syndrome; the ATTICA study. *Nutr Metab (Lond)* 2009; 6: 30
328. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2014; 33: 678-683
329. Aller R, Izaola O, de la Fuente B et al. MEDITERRANEAN DIET IS ASSOCIATED WITH LIVER HISTOLOGY IN PATIENTS WITH NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. *Nutr Hosp* 2015; 32: 2518-2524
330. Trovato FM, Martines GF, Brischetto D et al. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: diet, food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int* 2016; 36: 427-433
331. Abenavoli L, Milic N, Peta V et al. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16831-16840
332. Suárez M, Boqué N, Del Bas JM et al. Mediterranean Diet and Multi-Ingredient-Based Interventions for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* 2017; 9:

333. Ma J, Hennein R, Liu C et al. Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018; 155: 107-117
334. Velasco N, Contreras A, Grassi B. The Mediterranean diet, hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 453-457
335. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D et al. Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2018; 137: 1143-1157
336. Stefan N, Häring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 249-258
337. Štefan L, Čule M, Milinović I et al. The Relationship between Lifestyle Factors and Body Composition in Young Adults. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14:
338. Buzzetti E, Linden A, Best LM et al. Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 6: Cd013156
339. Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut* 2021, DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323106: gutjnl-2020-323106
340. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H et al. Effect of resistance training on non-alkoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4382-4392
341. Shojaee-Moradie F, Cuthbertson DJ, Barrett M et al. Exercise Training Reduces Liver Fat and Increases Rates of VLDL Clearance But Not VLDL Production in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4219-4228
342. Cotrim HP, Freitas LA, Alves E et al. Effects of light-to-moderate alcohol consumption on steatosis and steatohepatitis in severely obese patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 969-972
343. Hajifathalian K, Torabi Sagvand B, McCullough AJ. Effect of Alcohol Consumption on Survival in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A National Prospective Cohort Study. *Hepatology* 2019; 70: 511-521
344. Mueller S, Seitz HK. Alkoholsucht und Leber: Wie wichtig ist ein Leberscreening auch für Suchttherapeuten? *Suchtmedizin* 2018; 20: 1-9
345. Nascimento AF, Ip BC, Luvizotto RA et al. Aggravation of nonalcoholic steatohepatitis by moderate alcohol consumption is associated with decreased SIRT1 activity in rats. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2: 252-259
346. Seitz HK, Mueller S, Hellerbrand C et al. Effect of chronic alcohol consumption on the development and progression of non-alkoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4: 147-151
347. Wang Y, Seitz HK, Wang XD. Moderate alcohol consumption aggravates high-fat diet induced steatohepatitis in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 567-573
348. Xu J, Lai KKY, Verlinsky A et al. Synergistic steatohepatitis by moderate obesity and alcohol in mice despite increased adiponectin and p-AMPK. *J Hepatol* 2011; 55: 673-682
349. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alkoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 366-374
350. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972-1978
351. Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM et al. Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1574-1586
352. Blomdahl J, Nasr P, Ekstedt M et al. Moderate alcohol consumption is associated with advanced fibrosis in non-alkoholic fatty liver disease and shows a synergistic effect with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2021; 115: 154439
353. Bhurwal A, Rattan P, Yoshitake S et al. Inverse Association of Coffee with Liver Cancer Development: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2020; 29: 421-428
354. Zhao LG, Li ZY, Feng GS et al. Coffee drinking and cancer risk: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMC Cancer* 2020; 20: 101
355. Godos J, Micek A, Marranzano M et al. Coffee Consumption and Risk of Biliary Tract Cancers and Liver Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients* 2017; 9:
356. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P et al. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* 2017; 359: j5024
357. Hayat U, Siddiqui AA, Okut H et al. The effect of coffee consumption on the non-alkoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol*

- 2021; 20: 100254
358. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-1685
 359. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, DOI: 10.1002/14651858.CD007176.pub2: CD007176
 360. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37-46
 361. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306: 1549-1556
 362. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology* 2014; 60: 1211-1221
 363. Scorletti E, West AL, Bhatia L et al. Treating liver fat and serum triglyceride levels in NAFLD, effects of PNPLA3 and TM6SF2 genotypes: Results from the WELCOME trial. *J Hepatol* 2015; 63: 1476-1483
 364. Argo CK, Patrie JT, Lackner C et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015; 62: 190-197
 365. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A et al. Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 137-144
 366. Chen LH, Wang YF, Xu QH et al. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2018; 37: 516-521
 367. Yan JH, Guan BJ, Gao HY et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12271
 368. Parker HM, Cohn JS, O'Connor HT et al. Effect of Fish Oil Supplementation on Hepatic and Visceral Fat in Overweight Men: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2019; 11:
 369. Reja M, Makar M, Visaria A et al. Increased serum selenium levels are associated with reduced risk of advanced liver fibrosis and all-cause mortality in NAFLD patients: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Ann Hepatol* 2020; 19: 635-640
 370. Wong VW, Wong GL, Chan AW et al. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with *Phyllanthus urinaria*: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 57-62
 371. Navarro VJ, Belle SH, D'Amato M et al. Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PLoS One* 2019; 14: e0221683
 372. Geier A, Eichinger M, Stirnimann G et al. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis patients with vitamin D: a double-blinded, randomized, placebo-controlled pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1114-1120
 373. Barchetta I, Del Ben M, Angelico F et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med* 2016; 14: 92
 374. Behrouz V, Aryaeian N, Zahedi MJ et al. Effects of probiotic and prebiotic supplementation on metabolic parameters, liver aminotransferases, and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *J Food Sci* 2020; 85: 3611-3617
 375. Sepideh A, Karim P, Hossein A et al. Effects of Multistrain Probiotic Supplementation on Glycemic and Inflammatory Indices in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr* 2016; 35: 500-505
 376. Scorletti E, Afolabi PR, Miles EA et al. Synbiotics Alter Fecal Microbiomes, But Not Liver Fat or Fibrosis, in a Randomized Trial of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1597-1610 e1597
 377. Mofidi F, Poustchi H, Yari Z et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Br J Nutr* 2017; 117: 662-668
 378. Sharpton SR, Maraj B, Harding-Theobald E et al. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Clin Nutr* 2019; 110: 139-149
 379. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-

323

380. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-
alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled
phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-690
381. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous
Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2020, DOI:
10.1056/NEJMoa2028395:
382. Cusi K, Bril F, Barb D et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and
glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 812-821
383. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids
on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised
placebo-controlled study. *Diabetologia* 2018; 61: 1923-1934
384. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K et al. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in
Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled
Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 298-305
385. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Liver
Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-
Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Care* 2019; 42:
931-937
386. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with
nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-2307
387. Cusi K, Orsak B, Bril F et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic
Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern
Med* 2016; 165: 305-315
388. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N et al. Risk factors and prevention of hepatocellular
carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol* 2018; 68: 526-549
389. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wong VW et al. Type 2 Diabetes and Metformin Use
Associate With Outcomes of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis-Related, Child-Pugh A
Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 136-145 e136
390. Kaplan DE, Serper M, John BV et al. Effects of Metformin Exposure on Survival in a Large
National Cohort of Patients With Diabetes and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020, DOI:
10.1016/j.cgh.2020.08.026:
391. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in
Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2019; 42: 1481-
1488
392. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events
in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial
In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289
393. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in
Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322
394. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with
Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844
395. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality
in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128
396. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2
Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357
397. Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis,
cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:
313-324
398. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk
individuals. *J Hepatol* 2015; 63: 705-712
399. Kamal S, Khan MA, Seth A et al. Beneficial Effects of Statins on the Rates of Hepatic Fibrosis,
Hepatic Decompensation, and Mortality in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and
Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1495-1505
400. Lee JI, Lee HW, Lee KS et al. Effects of Statin Use on the Development and Progression of
Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Nationwide Nested Case-Control Study. *Am J
Gastroenterol* 2021; 116: 116-124
401. Pose E, Trebicka J, Mookerjee RP et al. Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases?
J Hepatol 2019; 70: 194-202
402. Munoz AE, Pollarsky F, Marino M et al. Safety of Chronic Simvastatin Treatment in Patients
with Decompensated Cirrhosis: Many Adverse Events but No Liver Injury. *Dig Dis Sci* 2020,

- DOI: 10.1007/s10620-020-06630-7:
403. Islam MM, Poly TN, Walther BA et al. Statin Use and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancers (Basel)* 2020; 12:
 404. Bosch J, Gracia-Sancho J, Abraldes JG. Cirrhosis as new indication for statins. *Gut* 2020; 69: 953-962
 405. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites* 2021; 11:
 406. Bajaj HS, Burrows M, Blavignac J et al. Extended-release naltrexone/bupropion and liver health: Pooled, post hoc analysis from four randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020, DOI: 10.1111/dom.14284:
 407. Pan CS, Stanley TL. Effect of Weight Loss Medications on Hepatic Steatosis and Steatohepatitis: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 70
 408. Dietrich CG, Rau M, Jahn D et al. Changes in drug transport and metabolism and their clinical implications in non-alkoholic fatty liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; 13: 625-640
 409. Vildhede A, Kimoto E, Pelis RM et al. Quantitative Proteomics and Mechanistic Modeling of Transporter-Mediated Disposition in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 107: 1128-1137
 410. Pierre V, Johnston CK, Ferslew BC et al. Population Pharmacokinetics of Morphine in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Healthy Adults. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017; 6: 331-339
 411. Sundelin EIO, Gormsen LC, Heeboll S et al. Hepatic exposure of metformin in patients with non-alkoholic fatty liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 1761-1770
 412. Tirona RG, Kassam Z, Strapp R et al. Apixaban and Rosuvastatin Pharmacokinetics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Drug Metab Dispos* 2018; 46: 485-492
 413. Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ et al. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. *J Hepatol* 2019; 71: 823-833
 414. Anania FA, Dimick-Santos L, Mehta R et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: Current Thinking from the Division of Hepatology and Nutrition at the Food and Drug Administration. *Hepatology* 2020, DOI: 10.1002/hep.31687:
 415. Han MAT, Altayar O, Hamdeh S et al. Rates of and Factors Associated With Placebo Response in Trials of Pharmacotherapies for Nonalcoholic Steatohepatitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 616-629 e626
 416. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24: 908-922
 417. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J Hepatol* 2018; 68: 362-375
 418. Lambrecht J, van Grunsven LA, Tacke F. Current and emerging pharmacotherapeutic interventions for the treatment of liver fibrosis. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21: 1637-1650
 419. Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol* 2019; 57: 508-517
 420. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 2184-2196
 421. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021; 385: 1547-1558
 422. Mullard A. FDA rejects NASH drug. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19: 501
 423. Loomba R, Nouredin M, Kowdley KV et al. Combination Therapies Including Cilofexor and Firsocostat for Bridging Fibrosis and Cirrhosis Attributable to NASH. *Hepatology* 2021; 73: 625-643
 424. Rau M, Geier A. An update on drug development for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease - from ongoing clinical trials to future therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14: 333-340
 425. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1611-1625.e1612
 426. Acharya C, Bajaj JS. Chronic Liver Diseases and the Microbiome: Translating Our Knowledge of Gut Microbiota to Management of Chronic Liver Disease. *Gastroenterology* 2020, DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.056:
 427. Lindén D, Ahnmark A, Pingitore P et al. Pnpla3 silencing with antisense oligonucleotides

- ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in Pnpla3 I148M knock-in mice. *Mol Metab* 2019; 22: 49-61
428. Schwartz BE, Rajagopal V, Smith C et al. Discovery and Targeting of the Signaling Controls of PNPLA3 to Effectively Reduce Transcription, Expression, and Function in Pre-Clinical NAFLD/NASH Settings. *Cells* 2020; 9:
429. DGAV D, DDG, DGEM, DGE-BV, DGPM, DGPRÄC, DKPM, VDBD, VDOE. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen In. Version 2.3 (Februar 2018) AWMF-Register Nr. 088-001 ed: AWMF; 2018
430. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology* 2020, DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.006:
431. Kwak M, Mehaffey JH, Hawkins RB et al. Bariatric surgery is associated with reduction in non-alkoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: A propensity matched analysis. *Am J Surg* 2019, DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.09.006:
432. Wirth KM, Sheka AC, Kizy S et al. Bariatric Surgery is Associated With Decreased Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease to Cirrhosis: A Retrospective Cohort Analysis. *Ann Surg* 2020, DOI: 10.1097/SLA.0000000000003871:
433. Klebanoff MJ, Corey KE, Chhatwal J et al. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: A clinical and cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1156-1164
434. Alam S, Jahid Hasan M, Khan MAS et al. Effect of Weight Reduction on Histological Activity and Fibrosis of Lean Nonalcoholic Steatohepatitis Patient. *J Transl Int Med* 2019; 7: 106-114
435. Panunzi S, Maltese S, Verrastro O et al. Pioglitazone and bariatric surgery are the most effective treatments for non-alkoholic steatohepatitis: A hierarchical network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2020, DOI: 10.1111/dom.14304:
436. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011; 9: 897-901
437. Younus H, Sharma A, Miquel R et al. Bariatric Surgery in Cirrhotic Patients: Is It Safe? *Obesity surgery* 2020; 30: 1241-1248
438. Quezada N, Maturana G, Irrarrazaval MJ et al. Bariatric Surgery in Cirrhotic Patients: a Matched Case-Control Study. *Obesity surgery* 2020; 30: 4724-4731
439. Vuppalanchi R, McCabe MEt, Tandra SR et al. Safety and Efficacy of Bariatric Surgery in Cirrhotic Patients With Extreme Obesity. *Ann Surg* 2020, DOI: 10.1097/SLA.0000000000003891:
440. Goh GB, Schauer PR, McCullough AJ. Considerations for bariatric surgery in patients with cirrhosis. *World journal of gastroenterology : WJG* 2018; 24: 3112-3119
441. Hanipah ZN, Punchai S, McCullough A et al. Bariatric Surgery in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension. *Obesity surgery* 2018; 28: 3431-3438
442. Sharpton SR, Terrault NA, Posselt AM. Outcomes of Sleeve Gastrectomy in Obese Liver Transplant Candidates. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2019; 25: 538-544
443. Peterli R, Wolnerhanssen BK, Peters T et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018; 319: 255-265
444. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018; 319: 241-254
445. Robert M, Espalieu P, Pelascini E et al. Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* 2019; 393: 1299-1309
446. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E et al. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD003641
447. Froylich D, Corcelles R, Daigle C et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease: a comparative study. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2015, DOI: 10.1016/j.soard.2015.04.004:
448. von Schonfels W, Beckmann JH, Ahrens M et al. Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score). *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2018; 14: 1607-1616

449. Eilenberg M, Langer FB, Beer A et al. Significant Liver-Related Morbidity After Bariatric Surgery and Its Reversal-a Case Series. *Obesity surgery* 2018; 28: 812-819
450. Mahawar KK. Liver Dysfunction with Both Roux-en-Y and One-Anastomosis Gastric Bypass Is Almost Exclusively Seen with Longer Than Standard Limb Lengths. *Obesity surgery* 2018; 28: 548-549
451. Agarwal L, Sahu AK, Baksi A et al. Safety of metabolic and bariatric surgery in obese patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2020, DOI: 10.1016/j.soard.2020.11.004:
452. Dietrich A, Aberle J, Wirth A et al. Adipositaschirurgie und Therapie metabolischer Erkrankungen. *Dtsch Arztebl International* 2018; 115: 705-711
453. Kotinda A, de Moura DTH, Ribeiro IB et al. Efficacy of Intra-gastric Balloons for Weight Loss in Overweight and Obese Adults: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Obes Surg* 2020; 30: 2743-2753
454. Imaz I, Martinez-Cervell C, Garcia-Alvarez EE et al. Safety and effectiveness of the intra-gastric balloon for obesity. A meta-analysis. *Obes Surg* 2008; 18: 841-846
455. Lee Y, Dang JT, Switzer N et al. Bridging interventions before bariatric surgery in patients with BMI ≥ 50 kg/m²: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 33: 3578-3588
456. Lee YM, Low HC, Lim LG et al. Intra-gastric balloon significantly improves nonalcoholic fatty liver disease activity score in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 756-760
457. Bazerbachi F, Vargas EJ, Rizk M et al. Intra-gastric Balloon Placement Induces Significant Metabolic and Histologic Improvement in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 146-154.e144
458. Frutos MD, Morales MD, Luján J et al. Intra-gastric balloon reduces liver volume in super-obese patients, facilitating subsequent laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2007; 17: 150-154
459. Forlano R, Ippolito AM, Iacobellis A et al. Effect of the BioEnterics intra-gastric balloon on weight, insulin resistance, and liver steatosis in obese patients. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 927-933
460. Folini L, Veronelli A, Benetti A et al. Liver steatosis (LS) evaluated through chemical-shift magnetic resonance imaging liver enzymes in morbid obesity; effect of weight loss obtained with intra-gastric balloon gastric banding. *Acta Diabetol* 2014; 51: 361-368
461. Due-Petersson R, Poulsen IM, Hedbäck N et al. Effect and safety of endoscopic sleeve gastroplasty for treating obesity - a systematic review. *Dan Med J* 2020; 67:
462. Sharaiha RZ, Kumta NA, Saumoy M et al. Endoscopic Sleeve Gastroplasty Significantly Reduces Body Mass Index and Metabolic Complications in Obese Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 504-510
463. Hajifathalian K, Mehta A, Ang B et al. Improvement in insulin resistance and estimated hepatic steatosis and fibrosis after endoscopic sleeve gastroplasty. *Gastrointest Endosc* 2020, DOI: 10.1016/j.gie.2020.08.023:
464. Rohde U, Hedbäck N, Gluud LL et al. Effect of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner on obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 300-305
465. Gollisch KS, Lindhorst A, Raddatz D. EndoBarrier Gastrointestinal Liner in Type 2 Diabetic Patients Improves Liver Fibrosis as Assessed by Liver Elastography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017; 125: 116-121
466. van Baar ACG, Beuers U, Wong K et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing improves glycaemic and hepatic indices in type 2 diabetes: 6-month multicentre results. *JHEP Rep* 2019; 1: 429-437
467. van Baar ACG, Holleman F, Crenier L et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing for the treatment of type 2 diabetes mellitus: one year results from the first international, open-label, prospective, multicentre study. *Gut* 2020; 69: 295-303
468. Machytka E, Bužga M, Zonca P et al. Partial jejunal diversion using an incisionless magnetic anastomosis system: 1-year interim results in patients with obesity and diabetes. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 904-912
469. Axley P, Ahmed Z, Arora S et al. NASH Is the Most Rapidly Growing Etiology for Acute-on-Chronic Liver Failure-Related Hospitalization and Disease Burden in the United States: A Population-Based Study. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2019; 25: 695-705
470. Holmer M, Melum E, Isoniemi H et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an increasing indication for liver transplantation in the Nordic countries. *Liver international : official journal of the*

- International Association for the Study of the Liver 2018; 38: 2082-2090
471. Samji NS, Heda R, Satapathy SK. Peri-transplant management of nonalcoholic fatty liver disease in liver transplant candidates *Translational gastroenterology and hepatology* 2020; 5: 10
 472. Thuluvath PJ, Hanish S, Savva Y. Liver Transplantation in Cryptogenic Cirrhosis: Outcome Comparisons Between NASH, Alcoholic, and AIH Cirrhosis. *Transplantation* 2018; 102: 656-663
 473. Haldar D, Kern B, Hodson J et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol* 2019; 71: 313-322
 474. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology* 2012; 57: 399-420
 475. Beckmann S, Drent G, Ruppert T et al. Body Weight Parameters are Related to Morbidity and Mortality After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* 2019; 103: 2287-2303
 476. Schlansky B, Naugler WE, Orloff SL et al. Higher Mortality and Survival Benefit in Obese Patients Awaiting Liver Transplantation. *Transplantation* 2016; 100: 2648-2655
 477. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M et al. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients-results of the NIDDK liver transplant database. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2008; 8: 667-672
 478. Sourianarayanan A, Arikapudi S, McCullough AJ et al. Nonalcoholic steatohepatitis recurrence and rate of fibrosis progression following liver transplantation. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2017; 29: 481-487
 479. Tokodai K, Karadagi A, Kjaer F et al. Characteristics and risk factors for recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2019; 54: 233-239
 480. Bhati C, Idowu MO, Sanyal AJ et al. Long-term Outcomes in Patients Undergoing Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Cirrhosis. *Transplantation* 2017; 101: 1867-1874
 481. Kakar S, Dugum M, Cabello R et al. Incidence of Recurrent NASH-Related Allograft Cirrhosis. *Digestive diseases and sciences* 2019; 64: 1356-1363
 482. van den Berg EH, Douwes RM, de Meijer VE et al. Liver transplantation for NASH cirrhosis is not performed at the expense of major post-operative morbidity. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2018; 50: 68-75
 483. Kalaitzakis E, Björnsson E. Coronary artery disease in liver cirrhosis: does the aetiology of liver disease matter? *Journal of hepatology* 2009; 51: 962-963; author reply 963-964
 484. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2002; 35: 105-109
 485. Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D et al. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: a cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2015; 21: 13-21
 486. Wang X, Li J, Riaz DR et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014; 12: 394-402 e391
 487. Vanwagner LB, Bhawe M, Te HS et al. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2012; 56: 1741-1750
 488. VanWagner LB, Serper M, Kang R et al. Factors Associated With Major Adverse Cardiovascular Events After Liver Transplantation Among a National Sample. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2016; 16: 2684-2694
 489. Barone M, Viggiani MT, Losurdo G et al. Systematic review with meta-analysis: post-operative complications and mortality risk in liver transplant candidates with obesity. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2017; 46: 236-245
 490. Hogan BJ, Gonsalkorala E, Heneghan MA. Evaluation of coronary artery disease in potential liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2017; 23:

- 386-395
491. Malik SM, deVera ME, Fontes P et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009; 9: 782-793
 492. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of hepatology* 2016; 64: 433-485
 493. Collins BH, Pirsch JD, Becker YT et al. Long-term results of liver transplantation in older patients 60 years of age and older. *Transplantation* 2000; 70: 780-783
 494. Kappus M, Abdelmalek M. De Novo and Recurrence of Nonalcoholic Steatohepatitis After Liver Transplantation. *Clinics in liver disease* 2017; 21: 321-335
 495. Finkenstedt A, Auer C, Glodny B et al. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 rs738409-G in recipients of liver transplants is a risk factor for graft steatosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; 11: 1667-1672
 496. Richards J, Gunson B, Johnson J et al. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2005; 18: 461-466
 497. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L et al. Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH After Liver Transplantation. *Transplantation* 2019; 103: 57-67
 498. Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl* 2009; 15: 968-977
 499. Haldar D, Kern B, Hodson J et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol* 2019; 71: 313-322
 500. Conzen KD, Vachharajani N, Collins KM et al. Morbid obesity in liver transplant recipients adversely affects longterm graft and patient survival in a single-institution analysis. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 251-257
 501. Martin P, DiMartini A, Feng S et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59: 1144-1165
 502. Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl* 2013; 19: 551-562
 503. Fujikawa T, Fujita S, Mizuno S et al. Clinical and financial impact of obesity on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 3612-3614
 504. Pelletier SJ, Schaubel DE, Wei G et al. Effect of body mass index on the survival benefit of liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1678-1683
 505. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC et al. Frailty Associated With Waitlist Mortality Independent of Ascites and Hepatic Encephalopathy in a Multicenter Study. *Gastroenterology* 2019; 156: 1675-1682
 506. Czigan Z, Kramp W, Bednarsch J et al. Myosteatosi to predict inferior perioperative outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2020; 20: 493-503
 507. Ney M, Haykowsky MJ, Vandermeer B et al. Systematic review: pre- and post-operative prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in liver transplant candidates. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 796-806
 508. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J et al. Sarcopenic obesity and myosteatosi are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 126-135
 509. Carias S, Castellanos AL, Vilchez V et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 628-633
 510. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol* 2018; 68: 707-714
 511. Vidot H, Kline K, Cheng R et al. The Relationship of Obesity, Nutritional Status and Muscle Wasting in Patients Assessed for Liver Transplantation. *Nutrients* 2019; 11:
 512. Della Corte C, Mosca A, Vania A et al. Good adherence to the Mediterranean diet reduces the risk for NASH and diabetes in pediatric patients with obesity: The results of an Italian Study. *Nutrition* 2017; 39-40: 8-14
 513. Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR et al. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology* 2011; 54: 1063-1070
 514. Park JG, Tak WY, Park SY et al. Effects of Branched-Chain Amino Acid (BCAA) Supplementation on the Progression of Advanced Liver Disease: A Korean Nationwide,

- Multicenter, Prospective, Observational, Cohort Study. *Nutrients* 2020; 12:
515. Chen CJ, Wang LC, Kuo HT et al. Significant effects of late evening snack on liver functions in patients with liver cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1143-1152
 516. Plank LD, Gane EJ, Peng S et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008; 48: 557-566
 517. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 430-441
 518. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70: 172-193
 519. Iwasa M, Iwata K, Hara N et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2013; 29: 1418-1421
 520. Yumuk V, Tsigos C, Fried M et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015; 8: 402-424
 521. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019; 12: 40-66
 522. Sutin AR, Stephan Y, Terracciano A. Weight Discrimination and Risk of Mortality. *Psychol Sci* 2015; 26: 1803-1811
 523. Wharton S, Lau DCW, Vallis M et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020; 192: E875-E891
 524. Debette-Gratien M, Tabouret T, Antonini MT et al. Personalized adapted physical activity before liver transplantation: acceptability and results. *Transplantation* 2015; 99: 145-150
 525. Zenith L, Meena N, Ramadi A et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1920-1926.e1922
 526. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margáin A, Montaña-Loza AJ et al. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl* 2018; 24: 122-139
 527. Brustia R, Savier E, Scatton O. Physical exercise in cirrhotic patients: Towards prehabilitation on waiting list for liver transplantation. A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018; 42: 205-215
 528. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2018; 41: 372-382
 529. Hoehn RS, Singhal A, Wima K et al. Effect of pretransplant diabetes on short-term outcomes after liver transplantation: a national cohort study. *Liver Int* 2015; 35: 1902-1909
 530. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701
 531. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43: 487-493
 532. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127: S73-S92
 533. Gangopadhyay KK, Singh P. Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21: 341-354
 534. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164: 740-751
 535. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62: 606-615
 536. Donadon V, Balbi M, Mas MD et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2010; 30: 750-758
 537. Singh S, Singh PP, Singh AG et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 881-891; quiz 892
 538. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014; 60: 2008-2016
 539. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Desai AP et al. Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alkoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or

- compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 317-328
540. Nkontchou G, Cosson E, Aout M et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2601-2608
541. Richy FF, Sabidó-Espin M, Guedes S et al. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2291-2295
542. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2594-2602
543. Smith FC, Stocker SL, Danta M et al. The safety and pharmacokinetics of metformin in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 565-575
544. Renda F, Mura P, Finco G et al. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 Suppl 1: 45-49
545. Grancini V, Resi V, Palmieri E et al. Management of diabetes mellitus in patients undergoing liver transplantation. *Pharmacol Res* 2019; 141: 556-573
546. Hydes TJ, Summers N, Brown E et al. Mechanisms, screening modalities and treatment options for individuals with non-alkoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabet Med* 2020; 37: 1793-1806
547. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O et al. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2012; 75: 240-244
548. Alam S, Ghosh J, Mustafa G et al. Effect of sitagliptin on hepatic histological activity and fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis patients: a 1-year randomized control trial. *Hepat Med* 2018; 10: 23-31
549. Nesto RW, Bell D, Bonow RO et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 256-263
550. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32-39
551. Flint A, Nazzari K, Jagielski P et al. Influence of hepatic impairment on pharmacokinetics of the human GLP-1 analogue, liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 807-814
552. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2011; 41: 524-529
553. He YL, Sabo R, Campestrini J et al. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 677-686
554. Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 75-85
555. Boulton DW, Li L, Frevert EU et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 253-265
556. Gentile S, Turco S, Guarino G et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alkoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 33-40
557. Gentile S, Guarino G, Romano M et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 184-191
558. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 11-22
559. Lee JY, Jang SY, Nam CM et al. Incident Hepatocellular Carcinoma Risk in Patients Treated with a Sulfonylurea: A Nationwide, Nested, Case-Control Study. *Sci Rep* 2019; 9: 8532
560. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 780-788
561. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int* 2016; 36: 936-948
562. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME et al. Central role of the β -cell in driving regression of diabetes after liver transplantation in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2019; 70: 954-962
563. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME et al. Contribution of β -cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: Role of severity of liver disease. *J Hepatol* 2015; 63: 1484-1490
564. Silva TE, Ronsoni MF, Schiavon LL. Challenges in diagnosing and monitoring diabetes in

- patients with chronic liver diseases. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12: 431-440
565. Nadelson J, Satapathy SK, Nair S. Glycated Hemoglobin Levels in Patients with Decompensated Cirrhosis. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 8390210
566. Diwan TS, Lee TC, Nagai S et al. Obesity, transplantation, and bariatric surgery: An evolving solution for a growing epidemic. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2020; 20: 2143-2155
567. Kardashian AA, Dodge JL, Roberts J et al. Weighing the risks: Morbid obesity and diabetes are associated with increased risk of death on the liver transplant waiting list. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2018; 38: 553-563
568. Barone M, Viggiani MT, Avolio AW et al. Obesity as predictor of postoperative outcomes in liver transplant candidates: Review of the literature and future perspectives. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2017; 49: 957-966
569. Aller R, Fernandez-Rodriguez C, Lo Iacono O et al. Consensus document. Management of non- alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41: 328-349
570. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S et al. International Liver Transplantation Consensus Statement on End-stage Liver Disease Due to Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Transplantation. *Transplantation* 2019; 103: 45-56
571. Ratziu V, Ghabril M, Romero-Gomez M et al. Recommendations for Management and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Transplantation* 2019; 103: 28-38
572. Idriss R, Hasse J, Wu T et al. Impact of Prior Bariatric Surgery on Perioperative Liver Transplant Outcomes. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2019; 25: 217-227
573. Nicoll A. Surgical risk in patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2012; 27: 1569-1575
574. de Goede B, Klitsie PJ, Lange JF et al. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 47-59
575. Newman KL, Johnson KM, Cornia PB et al. Perioperative Evaluation and Management of Patients With Cirrhosis: Risk Assessment, Surgical Outcomes, and Future Directions. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2020; 18: 2398-2414 e2393
576. Schmitz A, Haste P, Johnson MS. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Creation Prior to Abdominal Operation: a Retrospective Analysis. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 2228-2232
577. Kim JJ, Dasika NL, Yu E et al. Cirrhotic patients with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt undergoing major extrahepatic surgery. *Journal of clinical gastroenterology* 2009; 43: 574-579
578. Heimbach JK, Watt KD, Poterucha JJ et al. Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013; 13: 363-368
579. Zamora-Valdes D, Watt KD, Kellogg TA et al. Long-term outcomes of patients undergoing simultaneous liver transplantation and sleeve gastrectomy. *Hepatology* 2018; 68: 485-495
580. Merli M, Lattanzi B, Aprile F. Sarcopenic obesity in fatty liver. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2019; 22: 185-190
581. Pais R, Barritt ASt, Calmus Y et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *Journal of hepatology* 2016; 65: 1245-1257
582. Osseis M, Lazzati A, Salloum C et al. Sleeve Gastrectomy After Liver Transplantation: Feasibility and Outcomes. *Obesity surgery* 2018; 28: 242-248
583. Tsamalaidze L, Stauffer JA, Arasi LC et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity in Patients After Orthotopic Liver Transplant: a Matched Case-Control Study. *Obesity surgery* 2018; 28: 444-450
584. Dziondzio T, Biebl M, Ollinger R et al. The Role of Bariatric Surgery in Abdominal Organ Transplantation-the Next Big Challenge? *Obesity surgery* 2017; 27: 2696-2706
585. Lazzati A, Iannelli A, Schneck AS et al. Bariatric surgery and liver transplantation: a systematic review a new frontier for bariatric surgery. *Obesity surgery* 2015; 25: 134-142
586. El Atrache MM, Abouljoud MS, Divine G et al. Recurrence of non-alcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis following orthotopic liver transplantation in the context of the metabolic

- syndrome. *Clinical transplantation* 2012; 26: E505-512
587. Butte JM, Devaud N, Jarufe NP et al. Sleeve gastrectomy as treatment for severe obesity after orthotopic liver transplantation. *Obesity surgery* 2007; 17: 1517-1519
588. Choudhary NS, Puri R, Saraf N et al. Intra-gastric balloon as a novel modality for weight loss in patients with cirrhosis and morbid obesity awaiting liver transplantation. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35: 113-116
589. Baba HA, Theurer S, Canbay A et al. [Liver transplantation. Current aspects of pretransplantation diagnosis and rejection]. *Pathologie* 2020; 41: 505-514
590. Chu MJ, Dare AJ, Phillips AR et al. Donor Hepatic Steatosis and Outcome After Liver Transplantation: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1713-1724
591. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg* 2012; 256: 861-868; discussion 868-869
592. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018; 557: 50-56
593. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun* 2020; 11: 2939
594. Jassem W, Xystrakis E, Ghnewa YG et al. Normothermic Machine Perfusion (NMP) Inhibits Proinflammatory Responses in the Liver and Promotes Regeneration. *Hepatology* 2019; 70: 682-695
595. Lee SG. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *Am J Transplant* 2015; 15: 17-38
596. Jin YJ, Kim KM, Hwang S et al. Exercise and diet modification in non-obese non-alcoholic fatty liver disease: analysis of biopsies of living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1341-1347
597. Rinella ME, Alonso E, Rao S et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl* 2001; 7: 409-414
598. Younossi ZM, Tampe RP, Racila A et al. Economic and Clinical Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2020; 43: 283-289
599. Schattenberg JM. [Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)]. *MMW Fortschr Med* 2020; 162: 56-62
600. Labenz C, Huber Y, Michel M et al. Impact of NAFLD on the Incidence of Cardiovascular Diseases in a Primary Care Population in Germany. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 2112-2119
601. Hagstrom H, Elfwen O, Hultcrantz R et al. Steatohepatitis Is Not Associated with an Increased Risk for Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 1942648
602. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; 60: 65-76
603. Chalasani N, Abdelmalek MF, Loomba R et al. Relationship between three commonly used non-invasive fibrosis biomarkers and improvement in fibrosis stage in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2019; 39: 924-932
604. Hagstrom H, Talback M, Andreasson A et al. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol* 2020; 73: 1023-1029
605. Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal A et al. Multicenter Validation of Association Between Decline in MRI-PDFF and Histologic Response in NASH. *Hepatology* 2020, DOI: 10.1002/hep.31121:
606. Allen AM, Hicks SB, Mara KC et al. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - A longitudinal cohort study. *J Hepatol* 2019; 71: 1229-1236
607. Huber Y, Labenz C, Michel M et al. Tumor incidence in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Deutsches Ärzteblatt* 2020; 117: 719-724
608. Ioannou GN, Green P, Kerr KF et al. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol* 2019; 71: 523-533
609. Kansagara D, Papak J, Pasha AS et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 161: 261-269
610. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001624
611. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ et al. Cost effectiveness of alternative surveillance

- strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1418-1424
612. Colombo M. Screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 143-147
613. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996; 101: 422-434
614. Moon AM, Weiss NS, Beste LA et al. No Association Between Screening for Hepatocellular Carcinoma and Reduced Cancer-Related Mortality in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1128-1139 e1126
615. Nurnberg D, Jung A, Schmieder C et al. [What's the price of routine sonography--results of an analysis of costs and processes in a district hospital]. *Ultraschall Med* 2008; 29: 405-417
616. Schuler A, Reuss J, Delorme S et al. [Costs of clinical ultrasound examinations - an economical cost calculation and analysis]. *Ultraschall Med* 2010; 31: 379-386
617. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 977-985
618. Kim SY, An J, Lim YS et al. MRI With Liver-Specific Contrast for Surveillance of Patients With Cirrhosis at High Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol* 2017; 3: 456-463
619. Shah TU, Semelka RC, Pamuklar E et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with small liver nodules on MRI. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 533-540
620. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1706-1718 e1701
621. Best J, Bechmann LP, Sowa JP et al. GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 728-735 e724
622. Li T, Yin J, Yuan L et al. Downregulation of microRNA-139 is associated with hepatocellular carcinoma risk and short-term survival. *Oncol Rep* 2014; 31: 1699-1706
623. Mourad L, El-Ahwany E, Zoheiry M et al. Expression analysis of liver-specific circulating microRNAs in HCV-induced hepatocellular Carcinoma in Egyptian patients. *Cancer Biol Ther* 2018; 19: 400-406
624. Chen L, Chu F, Cao Y et al. Serum miR-182 and miR-331-3p as diagnostic and prognostic markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 7439-7447
625. Shaheen NMH, Zayed N, Riad NM et al. Role of circulating miR-182 and miR-150 as biomarkers for cirrhosis and hepatocellular carcinoma post HCV infection in Egyptian patients. *Virus Res* 2018; 255: 77-84
626. Loosen SH, Wirtz TH, Roy S et al. Circulating levels of microRNA193a-5p predict outcome in early stage hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2020; 15: e0239386
627. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015; 62: 1723-1730
628. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723-750
629. Ertle J, Dechene A, Sowa JP et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; 128: 2436-2443
630. Grimaudo S, Pipitone RM, Pennisi G et al. Association Between PNPLA3 rs738409 C>G Variant and Liver-Related Outcomes in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 935-944 e933
631. Liu YL, Patman GL, Leathart JB et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61: 75-81
632. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 253-261
633. Yang JD, Ahmed F, Mara KC et al. Diabetes Is Associated With Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis From Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2020; 71: 907-916
634. Benhammou JN, Lin J, Hussain SK et al. Emerging risk factors for nonalcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res* 2020; 6:
635. Kozlitina J, Smagris E, Stender S et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2

- variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014; 46: 352-356
636. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S et al. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. *Gastroenterology* 2016; 150: 1219-1230 e1216
637. Donati B, Dongiovanni P, Romeo S et al. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals. *Sci Rep* 2017; 7: 4492
638. Behary J, Amorim N, Jiang XT et al. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alkoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2021; 12: 187
639. Götz M, Anders M, Biecker E et al. [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS]. *Z Gastroenterol* 2017; 55: 883-936
640. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752
641. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-335
642. Zheng KI, Liu C, Li J et al. Validation of Baveno VI and expanded Baveno VI criteria to identify high-risk varices in patients with MAFLD-related compensated cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 73: 1571-1573
643. Rubino F, Puhl RM, Cummings DE et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med* 2020; 26: 485-497
644. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD et al. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* 2017, DOI: 1-8
645. Schienkiewitz A, Mensink GB, Scheidt-Nave C. Comorbidity of overweight and obesity in a nationally representative sample of German adults aged 18-79 years. *BMC Public Health* 2012; 12: 658
646. Meixner L, Cohrdes C, Schienkiewitz A et al. Health-related quality of life in children and adolescents with overweight and obesity: results from the German KIGGS survey. *BMC Public Health* 2020; 20: 1722
647. Kleiser C, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A et al. Indicators of overweight and cardiovascular disease risk factors among 11- to 17-year-old boys and girls in Germany. *Obes Facts* 2011; 4: 379-385
648. Wiegand S, Keller KM, Robl M et al. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1468-1474
649. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388-1393
650. Mencin AA, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58: 1375-1392, x
651. Mencin AA, Lavine JE. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 151-157
652. Newton KP, Hou J, Crimmins NA et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr* 2016; 170: e161971
653. Kohli R, Boyd T, Lake K et al. Rapid progression of NASH in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 453-456
654. Mann JP, De Vito R, Mosca A et al. Portal inflammation is independently associated with fibrosis and metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016; 63: 745-753
655. Hagstrom H, Stal P, Hultcrantz R et al. Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: A 39years follow-up study. *J Hepatol* 2016; 65: 363-368
656. Feldstein AE, Charatcharoenwithaya P, Treeprasertsuk S et al. The natural history of non-alkoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538-1544
657. Nogrady B. Childhood obesity: A growing concern. *Nature* 2017; 551: S96
658. Della Corte C, Mosca A, Majo F et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 656-662
659. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alkoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012; 57: 384-391

660. Abeysekera KWM, Fernandes GS, Hammerton G et al. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 295-305
661. Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M et al. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology* 2009; 50: 1796-1808
662. Bugianesi E, Bizzarri C, Rosso C et al. Low Birthweight Increases the Likelihood of Severe Steatosis in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1277-1286
663. Newton KP, Feldman HS, Chambers CD et al. Low and High Birth Weights Are Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *J Pediatr* 2017; 187: 141-146.e141
664. Liu CH, Ampuero J, Gil-Gomez A et al. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2018; 69: 1335-1348
665. Nobili V, Donati B, Panera N et al. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 632-636
666. Valenti L, Alisi A, Galmozzi E et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 1274-1280
667. Hudert CA, Selinski S, Rudolph B et al. Genetic determinants of steatosis and fibrosis progression in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2019; 39: 540-556
668. Larrieta-Carrasco E, Acuna-Alonzo V, Velazquez-Cruz R et al. PNPLA3 I148M polymorphism is associated with elevated alanine transaminase levels in Mexican Indigenous and Mestizo populations. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 4705-4711
669. Teo K, Abeysekera KWM, Adams L et al. rs641738C>T near MBOAT7 is associated with liver fat, ALT and fibrosis in NAFLD: A meta-analysis. *J Hepatol* 2021; 74: 20-30
670. Di Sessa A, Umamo GR, Cirillo G et al. The rs72613567: TA Variant in the Hydroxysteroid 17-beta Dehydrogenase 13 Gene Reduces Liver Damage in Obese Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 371-374
671. Nobili V, Liccardo D, Bedogni G et al. Influence of dietary pattern, physical activity, and I148M PNPLA3 on steatosis severity in at-risk adolescents. *Genes Nutr* 2014; 9: 392
672. Eng K, Lopez R, Liccardo D et al. A non-invasive prediction model for non-alcoholic steatohepatitis in paediatric patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 1008-1013
673. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 1357-1364, 1364 e1351-1352
674. Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC et al. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol* 1998; 11: 560-565
675. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-649
676. Africa JA, Behling CA, Brunt EM et al. In Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Zone 1 Steatosis Is Associated With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 438-446 e431
677. Mameli C, Zuccotti GV, Carnovale C et al. An update on the assessment and management of metabolic syndrome, a growing medical emergency in paediatric populations. *Pharmacol Res* 2017; 119: 99-117
678. van der Heijden LB, Feskens EJM, Janse AJ. Maintenance interventions for overweight or obesity in children: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2018; 19: 798-809
679. Utz-Melere M, Targa-Ferreira C, Lessa-Horta B et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Lifestyle Change - a Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol* 2018; 17: 345-354
680. Katsagoni CN, Papachristou E, Sidossis A et al. Effects of Dietary and Lifestyle Interventions on Liver, Clinical and Metabolic Parameters in Children and Adolescents with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Nutrients* 2020; 12:
681. Golabi P, Locklear CT, Austin P et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6318-6327
682. Goss AM, Dowla S, Pendergrass M et al. Effects of a carbohydrate-restricted diet on hepatic lipid content in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A pilot, randomized trial. *Pediatr Obes* 2020; 15: e12630
683. Africa JA, Newton KP, Schwimmer JB. Lifestyle Interventions Including Nutrition, Exercise, and Supplements for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1375-1386

684. Kwon Y, Jeong SJ. Relative Skeletal Muscle Mass Is an Important Factor in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Children and Adolescents. *J Clin Med* 2020; 9:
685. Nobili V, Vajro P, Dezsofi A et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 550-561
686. Pratt JSA, Browne A, Browne NT et al. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14: 882-901
687. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter B. Bariatrisch-chirurgische Maßnahmen bei Jugendlichen mit extremer Adipositas. *Monatsschr Kinderheilkd* 2012; 160: 1123–1128
688. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep* 2019; 8: 472-479
689. Bolling CF, Armstrong SC, Reichard KW et al. Metabolic and Bariatric Surgery for Pediatric Patients With Severe Obesity. *Pediatrics* 2019; 144:
690. Corey KE, Stanley TL, Misraji J et al. Prevalence and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults undergoing weight loss surgery. *Pediatr Obes* 2014; 9: e91-93
691. Loy JJ, Youn HA, Schwack B et al. Improvement in nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11: 442-449
692. Nobili V, Carpino G, De Peppo F et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Liver Damage in Adolescents by Reshaping Cellular Interactions and Hepatic Adipocytokine Production. *J Pediatr* 2018; 194: 100-108 e103
693. Franchitto A, Carpino G, Alisi A et al. The Contribution of the Adipose Tissue-Liver Axis in Pediatric Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *J Pediatr* 2020; 216: 117-127 e112
694. Jones RE, Yeh AM, Kambham N et al. Intraoperative Liver Biopsy During Adolescent Bariatric Surgery: Is It Really Necessary? *Obes Surg* 2020; 30: 69-76
695. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1659-1668
696. Nobili V, Alisi A, Valenti L et al. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 517-530
697. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucinska A et al. Omega-3 Fatty acids therapy in children with nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2015; 166: 1358-1363 e1351-1353
698. Pacifico L, Bonci E, Di Martino M et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 734-741
699. Nobili V, Alisi A, Della Corte C et al. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver: randomised controlled trial in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 1066-1070
700. Nobili V, Bedogni G, Donati B et al. The I148M variant of PNPLA3 reduces the response to docosahexaenoic acid in children with non-alcoholic fatty liver disease. *J Med Food* 2013; 16: 957-960
701. Zohrer E, Alisi A, Jahnel J et al. Efficacy of docosahexaenoic acid-choline-vitamin E in paediatric NASH: a randomized controlled clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017; 42: 948-954
702. Schwimmer JB, Lavine JE, Wilson LA et al. In Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Cysteamine Bitartrate Delayed Release Improves Liver Enzymes but Does Not Reduce Disease Activity Scores. *Gastroenterology* 2016; 151: 1141-1154 e1149
703. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 740-743
704. Alisi A, Bedogni G, Baviera G et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1276-1285
705. Williams CD, Stengel J, Asike MI et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-131
706. Caussy C, Chen J, Alquraish MH et al. Association Between Obesity and Discordance in Fibrosis Stage Determination by Magnetic Resonance vs Transient Elastography in Patients With Nonalcoholic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1974-1982.e1977
707. Jayakumar S, Middleton MS, Lawitz EJ et al. Longitudinal correlations between MRE, MRI-

- PDF, and liver histology in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Analysis of data from a phase II trial of selonsertib. *J Hepatol* 2019; 70: 133-141
708. Hudert CA, Tzschatzsch H, Rudolph B et al. Tomoelastography for the Evaluation of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Invest Radiol* 2019; 54: 198-203
709. Yang HR, Kim HR, Kim MJ et al. Noninvasive parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1525-1530
710. Mansoor S, Yerian L, Kohli R et al. The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1440-1447
711. Jackson JA, Konomi JV, Mendoza MV et al. Performance of fibrosis prediction scores in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Paediatr Child Health* 2018; 54: 172-176
712. Alkhoury N, Mansoor S, Giammaria P et al. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e104558
713. Nobili V, Alisi A, Vania A et al. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2009; 7: 21
714. Nobili V, Vizzutti F, Arena U et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 442-448
715. Garcovich M, Veraldi S, Di Stasio E et al. Liver Stiffness in Pediatric Patients with Fatty Liver Disease: Diagnostic Accuracy and Reproducibility of Shear-Wave Elastography. *Radiology* 2017; 283: 820-827
716. Hudert CA, Tzschatzsch H, Guo J et al. US Time-Harmonic Elastography: Detection of Liver Fibrosis in Adolescents with Extreme Obesity with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Radiology* 2018; 288: 99-106
717. Schwimmer JB, Behling C, Angeles JE et al. Magnetic resonance elastography measured shear stiffness as a biomarker of fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017; 66: 1474-1485
718. Castera L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-835

Anhang

Anhang 1: Begleitschein Leberbiopsie

Histologische Untersuchung von Leberbiopsien

Name:	Vorname:	Geb. Datum:		
Geschlecht:				
Anamnese vom: (Beginn der Erkrankung, Symptomatik, Verlauf, Familienanamnese, Vorerkrankungen, Laparoskopie)				
Adipositas (BMI):	Diabetes mellitus:	Alkoholanamnese:	Bluttransfusionen:	
Medikamenteneinnahme (bitte vollständig):				
Bildgebende Befunde (Ultraschall, ERCP/MRCP, CT, MRT, etc.)				
GOT:	GPT:	GGT:	AP:	Bilirubin:
HBV:	HCV:	Kopienzahl:		
Sonstige Virusmarker (HAV, HDV, HEV, CMV, EBV etc.):				
Autoantikörper (Titer!):				
Sonstige Laborbefunde (z.B. Immunglobuline, CHE, AFP, Ferritin, Transferrinsättigung, Coeruloplasmin):				
Fragestellung:				
Bestehen histologische Vorbefunde (ggf. Eingangsnummer und Datum)?				
Arzt:	Unterschrift:	Telefonnummer für Rückfragen:		

Anhang 2: Tabelle 4b-1: Randomisierte kontrollierte Studien von Off-Label Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln (Auswahl)

Therapie	Dosierung	Anzahl	Dauer	Ergebnisse	Gründe für Negativ- Empfehlung	Referenz
UDCA	13-15 mg/kg KG	N=70 / Placebo: N=74	24 Monate	Histo: kein sign. Reduktion von Steatose, Inflammation, Fibrose	Fehlende histologische Verbesserung	Lindor, 2004 PMID: 14999696
UDCA	23-28 mg/kg KG	N=95, Placebo: N=97	18 Monate	Histo: nur lobuläre Inflammation sign. besser als Placebo; yGT gebessert unter UDCA	Fehlende Fibrose- Verbesserung	Leuschner, 2010 PMID: 20683947
UDCA	28-35 mg/kg KG	N=62, Placebo: N=64	18 Monate	Keine Histo; ALT, yGT und FibroTest sign. gebessert,	Keine Histologie	Ratzu, 2011 PMID: 21145828
UDCA + Vitamin E	12-15 mg/kg KG + 400 IU	UDCA N=18, UDCA+Vit E N=15, Placebo: N=15	24 Monate	Histo: Aktivitätsindex bei UDCA+Vit E gebessert gegenüber anderen beiden Gruppen, vorwiegend Besserung der Steatose; ALT + AST gebessert unter UDCA+Vit E	Vitamin E- assoziierte Risiken für hämorrhagische Apoplexe, Prostatakarzinom-Risiko	Dufour, 2006 PMID: 17162245
Vitamin E + Vitamin C	1000 IE + 1000 mg	Vit E + Vit C, N=23; Placebo N=22	6 Monate	Histo: Reduktion Fibrose, keine Änderung der Inflammation	s. Vit. E und Vitamin E Hochdosis könnte Mortalität erhöhen	Harrison, 2003 PMID: 14638353
Vitamin E,	800 IE,	Vit E, N=28;	12 Monate	Histo: Steatose,	s. Vit. E und	Bugianesi, 2005

Metformin	2000 mg	Met, N=55; Diet, N=27		Necroinflammation und Fibrose unter Metformin reduziert	Vitamin E Hochdosis könnte Mortalität erhöhen	PMID: 15842582
Vitamin E + Orlistat	800 IE + 360 mg	Vit E + Orlistat N=25; Vit E N=25	36 Wochen	Histo: vergleichbare Verbesserung in Steatose, Inflammation und Aktivitätsscore	s. Vit. E und Vitamin E Hochdosis könnte Mortalität erhöhen	Harrison, 2009 PMID: 19053049
Vitamin E oder Pioglitazon	800 IE / 30 mg	Vit E N=84 Pio N=80 Placebo N=83	96 Wochen	Histo: Reduktion von Steatose und lobuläre Inflammation aber nicht von Fibrose unter Vit E und Pio i.Vgl. zu Placebo ALT + AST gebessert unter Vit E / Pio	s. Vit. E und Pioglitazon- assoziierte Gewichtszunahme, erhöhtes Risiko für Frakturen und Herzinsuffizienz	Sanyal, 2010 PMID: 20427778
Vitamin E, Metformin	800 IE, 1000 mg	Vit E, N=58 Met, N=57 Placebo, N=58	96 Wochen	Histo: NAS Score verbessert in allen 3 Gruppen; NASH Resolution unter Vit E am höchsten; keine sig. laborchem. Unterschiede	s. Vit. E und Vitamin E Hochdosis könnte Mortalität erhöhen	Lavine, 2011 PMID: 21521847
Metformin	2500-3000 mg	Met, N=20 Placebo, N=24	6 Monate	Wenig Diabetiker (14/44); Keine Histo; kein laborchemische oder CT-evaluierte Steatose Verbesserung	Keine Histologie	Haukeland, 2009 PMID: 19811343
Metformin	500-1000 mg	Met, N=9 Placebo, N=10	12 Monate	Nicht-Diabetiker; keine laborchemische oder	Keine histologische Verbesserung	Shields, 2009 PMID: 21180541

				histologische Verbesserung		
Pioglitazon	45 mg	Pio, N=29 Placebo, N=25	6 Monate	Nicht-Diabetiker; Histo: Steatose, Ballooning, Nekroinflammation verbessert, kein Effekt auf Fibrose	Keine Fibroseverbesserung und s. Pioglitazon-ass. NW	Belfort, 2006 PMID: 17135584
Pioglitazon	30 mg	Pio, N=37 Placebo, N=37	12 Monate	Nicht-Diabetiker; Histo: hepatozellulärer Schaden und Fibrose verbessert	s. Pioglitazon-ass. NW	Aithal, 2008 PMID: 18718471
Orlistat	360 mg	Orli, N=21 Placebo, N=23	6 Monate	Follow-up Biopsie in nur je 11 Patienten: Histo: Steatose gebessert, Fibrose idem	Fehlende Fibrose- Verbesserung	Zelber-Sagi, 2006 PMID: 16630771
Pentoxifyllin	1200 mg	PTX, N=26 Placebo, N=29	12 Monate	Histo: NAS-Score, nicht aber Fibrose unter PTX verbessert	Fehlende Fibrose- Verbesserung	Zein, 2011 PMID: 21748765
Ungesättigte FS: Ethyl- Eicosapentanoic acid	1800-2700 mg	EPA 1.8 g, N=82 EPA 2.7 g, N=86 Placebo, N=75	12 Monate	Histo: keine histologische Verbesserung durch EPA, keine sig. laborchemische Besserung, nur TAG reduziert	Fehlende histologische Verbesserung	Sanyal, 2014 PMID: 24818764
n3 PUFA (Fischöl)	3000 mg	PUFA, N=17 Placebo, N=17	12 Monate	Histo: keine sig. NAS-Score oder Fibrose-Verbesserung	Fehlende histologische Verbesserung	Argo, 2015 PMID: 25195547

PMID: PubMed ID

Anhang 3: Tabelle 4b-2: Randomisierte kontrollierte Studien neuartiger NAFLD Substanzen

FXR Agonisten					
Wirkstoff	Studienphase	Dauer	Einschlusskriterien	Primärer Endpunkt (u.a.)	Ergebnisse
OCA 25mg p.o.	2 (FLINT)	72 Wochen	NASH	Histologische Verbesserung der NASH durch fehlende Verschlechterung der Fibrose oder Abfall des NAS \geq 2 Pkt	Verbesserung aller histologischen Komponenten, des NAS und Verbesserung der Fibrose im Placeboarm.
OCA 25mg p.o.	3 (REGENERATE)	18 Monate / 7 Jahre	NASH F2-F3	Verbesserung der Fibrose \geq 1 Stadium ohne Verschlechterung der NASH oder Resolution der NASH ohne Verschlechterung der Fibrose; Composit Langzeit-Outcome	nach 18 Monaten: primäre 10mg OCA und 23% in 25mg OCA Placeboarm
OCA 10mg p.o., Auftitrierung 25mg p.o.	3 (REVERSE)	18 Monate	NASH F4	Verbesserung der Fibrose \geq 1 Stadium ohne Verschlechterung der NASH	ausstehend
Tropifexor 60-90 μ g p.o.	2 (FLIGHT-FXR) Teil A und B	12 Wochen	NASH	Veränderung der Transaminasen und des Leberfettgehalts zur Woche 12	ALT Abfall zur Woche 12 (9% der Leberfettgehalts höherer Gruppe)
Tropifexor 140-200 μ g p.o.	2 (FLIGHT-FXR) Teil C	48 Wochen	NASH F2-F3	Änderung des Fibrorestadiums zur Woche 48, Änderung des Leberfettgehalts zur Woche 48	Interimsanalyse zur Woche 48: ALT Reduktion, Reduktion Leberfettgehalts bei 64% n
Tropifexor 90-140 μ g p.o. + Cenicriviroc 150mg p.o.	2 (TANDEM)	48 Wochen	NASH F2-F3	Verbesserung der Fibrose \geq 1 Stadium ohne Verschlechterung der NASH oder Resolution der NASH ohne Verschlechterung der Fibrose	ausstehend
Tropifexor + Licogliflozin	2 (ELIVATE)	48 Wochen	NASH F2-F3	Verbesserung der Fibrose \geq 1 Stadium ohne Verschlechterung der NASH oder Resolution der NASH ohne Verschlechterung der Fibrose	ausstehend

Cilofexor 30-100mg p.o.	2	24 Wochen	Klinische NAFLD oder NASH F1-3	Sicherheit von Cilofexor	> 30% Reduktion des Leber-PDFF) bei 39% der Patienten 100 mg Gruppe vs. 13% Placebo
Cilofexor 30mg p.o. + Firsocostat 20mg p.o.	2 (ATLAS)	48 Wochen	NASH F3-F4	Verbesserung der Fibrose \geq 1 Stadium ohne Verschlechterung der NASH zur Woche 48	CIL/FIR 21% vs. Placebo 11% CIL/FIR häufiger \geq 2Pkt NAFLD vs. Placebo
Cilofexor 30mg p.o. + Firsocostat 20mg p.o. + Semaglutid 0.24-2.4mg s.c.	2	24 Wochen	NASH F2-F3	Sicherheit der Kombinationstherapie	Gute Verträglichkeit, hohe Sicherheit bei Transaminasen, Lebersteatose und Lebersteifigkeit VCTE vs. Placebo Monotherapie
FGF19 Analoga					
Aldafermin 0.3-3mg s.c.	2	12-24 Wochen	NASH F2-3, NAS \geq 4	Verbesserung Leberfettgehalt MRI-PDFF	24 Wochen: > 30% Reduktion des Leberfettgehalts (MRI-PDFF) Aldafermin vs. 29% Placebo Fibrose \geq 1 Stadium 38% Aldafermin vs. 29% Placebo, NASH Resolution 48% Aldafermin vs. 29% Placebo 12 Wochen: Verbesserung Fibrose Aldafermin
FGF21 Analoga					
Pegbelfermin 1-3mg s.c.	2	12 Wochen	NASH F1-3, MRI-PDFF >10%, BMI >25 kg/m ²	Reduktion des absoluten Leberfettgehalts (MRI-PDFF)	Reduktion des absoluten Leberfettgehalts (MRI-PDFF) -6.8% bzw. -5.2% für Pegbelfermin
Efruxifermin 28-70mg s.c.	2 (BALANCED)	12 Wochen	Histologisch gesicherte NASH	Verbesserung des Leberfettgehalt MRI-PDFF	50/80 Patienten mit Reduktion des Leberfettgehalts (MRI-PDFF) 48% davon mit Verbesserung der Fibrose Stadium und 48% NASH Resolution Fibroseverschlechterung; geringere Triglyzerid- und Lipidmetaboliten
GLP1 Analoga					

Liraglutid 1.8mg s.c.	2 (LEAN)	48 Wochen	Histologisch gesicherte NASH, Übergewicht	Resolution einer definitiven NASH ohne Verschlechterung der Fibrose	NASH Resolution in 39% Liraglutid vs. 9% Placebo mit Fibroseprogression
Semaglutid 0.05-0.4mg s.c.	2	72 Wochen	NASH F1-3 Fibrose, NAS \geq 4, BMI \geq 25kg/m ²	NASH Resolution ohne Verschlechterung der Fibrose bei F2-3	NASH Resolution in 40.4%, die Dosierungen 0.1, 0.2 und 0.4 mg wöchentlich vs. Placebo 17.2%
Chemokinantagonisten					
Cenicriviroc 150mg p.o.	2 (CENTAUR)	104 Wochen	NASH F1-3 Fibrose, NAS \geq 4	Verbesserung der NASH um \geq 2 Punkt NAS ohne Verschlechterung der Fibrose zu Jahr 1	Verbesserung NAS 16% CV, NASH Resolution 8% CVC vs. Placebo nach 1 Jahr, davor Verschlechterung 19.9% vs. Placebo
Cenicriviroc 150mg p.o.	3 (AURORA)	abhängig von Outcome Events	NASH F2-3	Verbesserung Fibrose \geq 1 ohne Zunahme NASH; Composit Langzeit-Outcome	ausstehend
PPAR Agonisten					
Lanifibranor 800-1200mg p.o.	2	24 Wochen	NASH, SAF 1-3S, 3-4A, 0-4F	Verbesserung Inflammation und Ballooning (SAF) um mind. 2 Punkte	\geq 2 Punkte Reduktion SAF bei Lanifibranor 800mg bzw. 1200mg vs. Placebo; Verbesserung der Kontrolle und des Lipidprofils
FASN Inhibitoren					
TVB-2640 25-50mg p.o.	2 (FASCINATE)	24 Wochen	NASH mit NAS \geq 4, F1-3 oder klinisch/bildgebend (MRE) vermutete NASH	Verbesserung intrahepatische Triglyceride MRI-PDFF, Sicherheit	> 30% Reduktion des Leberfetts (MRI-PDFF) bei 61% bzw. 23% TVB-2640 25mg vs. 50mg vs. 11% Placebo; Verbesserung kardiometabolischer Marker
SCD-1 Inhibitoren					

Aramchol 400-600mg p.o.	2 (ARREST)	52 Wochen	NASH mit NAS \geq 4, F1-3, Diabetes oder Prädiabetes, MRS >5.5%, BMI 25-40 kg/m ²	Verbesserung intrahepatische Triglyceride MRS	> 5% Reduktion des Leberfett 36.7% bzw. 47% Aramchol vs. 24.4% Placebo; NASH Resolution 36.7% vs. 24.4% Placebo; Verschlechterung der Fibrose 7.5% 400mg vs. 7.5% 600mg vs.
Aramchol 300mg p.o.	3 und 4 (ARMOR)	abhängig von Outcome Events	NASH mit NAS \geq 4, F2-3, BMI >25 kg/m ² , Diabetes oder Prädiabetes	NASH Resolution ohne Verschlechterung der Fibrose, Verbesserung der Fibrose um \geq 1 Stadium ohne Verschlechterung der NASH ; Composit Langzeit-Outcome	ausstehend
Thyreoidhormon-Rezeptor β Agonisten					
Resmetirom 80mg p.o.	2	36 Wochen	NASH F1-3, MRI-PDFF >10%	Verbesserung intrahepatische Triglyceride MRI-PDFF Woche 12	Reduktion Leberfett MRI-PDFF Resmetirom vs -10.4% Placebo nach 12 Wochen; NASH Resolution 6% Placebo nach 36 Wochen
Resmetirom 80-100mg p.o.	3 (MAESTRO)	abhängig von Outcome Events	NASH F2-3	NASH Resolution, ohne Fibroseverschlechterung, Verbesserung Inflammation und Ballooning um mind. 2 Punkte; Composit Langzeit-Outcome	ausstehend

Anhang 4: Tabelle 4c: Studien zu endoskopischen Verfahren und Effekt auf metabolische Parameter und NAFLD

Autor, Jahr	Std.-design	Dauer (Mo)	Pat. n	F-up	Effekt Metabol	Effekt Leberwerte	Effekt Leberhistologie	Effekt Bildgebung Leber
Magenballon								
Frutos MD, 2007	Prosp.	6	31, BMI > 50	6 Mo	↓BMI 55.20 ± 6.9 (50-78) zu 47.4 ± 7.7 (41-63).	↓AST, ALT	nd	↓Volumen (CT) 31.8% ± 18.16% (3.1%-58.5%)
Forlano R, 2010	Prosp.	6	131, BMI~43	21 Mo	↓BMI -5.1(3.2) kg/m2 Glucose, Insulin, TG	↓AST, ALT	nd	↓ Steatosis(US) Grad III von 43% auf 8 %
Lee YM, 2012	RCT Ballon vs Sham (alle Diät)	6	18, BMI≥27	6 Mo	↓BMI 1.52 vs 0.8 p<0.0008	↓AST, ALT	↓NAFLD Aktivitätsscore 2 [0.75] vs 4 [2.25]; p 0.03.	nd
Folini L, 2014	Prosp. Ballon vs. Diät	6	13, BMI~43	6 Mo	↓BMI 43.8 ± 6.62 vs. 38.2 ± 6.19 p 0.001 Glucose, Insulin, TG	↓AST, ALT	nd	↓ Steatosis (MRT) Hepatic FF (%) 16.7 ± 10.91 vs.7.6 ± 9.76 p 0.003
Nguyen V 2017	Retrosp. Bis zu 3 Ballons	6	135, BMI~43	6 Mo	↓BMI, (bis -5.5) Glucose, Insulin, TG	↓AST, ALT, g-GT (ALT -21.8)	nd	nd
Bazerbachi FM, 2020	Prosp.	6	21 BMI~44	6 Mo	↓BMI, Glucose, Insulin, TG	↓AST, ALT, g-GT	↓NAFLD Aktivitätsscore - 3 (r 4-1) p sign	↓ Fibrose (MRT) - 1.5 Stadium. bei 50 %
Endoskopischer Schlauchmagen								
Sharaiha M 2016	Retrosp. <i>Overstich</i>		91 BMI>30	12 Mo	↓BMI, (40.7 auf 32 kg/m2) HBA1c, TG, RR sys	↓ ALT,	nd	
Hajifathalian K, 2020	Prosp <i>Overstich</i>		118 BMI> 0	24 Mo	↓TBWL 15.5%		↓ NAFLD Fibrose score	↓ Hepatic steatosis

					(95% CI, 13.3%-17.8%, P<0.001) ↓ HBA1c Homa-IR (6.7±1.1 zu 2.9±2.0 sign)		NFS: - 0.3 P / J	Index HIS: - 4 P / J
Endoskopische Dünndarminterventionen								
Gollisch KS 2017	Retrospektiv <i>Endobarrier</i>	13	19 BMI~41 D.m.2	-	↓ BMI , ↓ Glukose , ↓ HBA1c ,	↓ AST, ALT	↓ Elastographie LS: 10.4 kPa (IQR 6.0–14.3) vs 5.3 kPa (IQR 4.3–7.7, p < 0.01)	↓ Elastographie Steatosis: 343 dB/m (IQR 326–384) vs 317 dB/m (IQR 269–375, p < 0.05)
Van Baar A 2019 Gut	Prospektiv MC <i>Duodenale Mukosaablation (Revita)</i>		36 BMI 24-40 D.m. 2	24 Mo	↓ HbA1c (-10±2 mmol/mol,, <0.001), FPG (-1.7±0.5 mmol/L, p<0.001) HOMA-IR (-2.9±1.1, p<0.001)	↓ ALT 40±4 U/L vs. 31±2 U/L	nd	nd
Van Baar A 2019 JHEP	Prospektiv MC <i>Duodenale Mukosaablation (Revita)</i>		67 D.m. 2	6 Mo	↓ HBA1c , FPG	↓ ALT 41 ± 3 IU/L vs. 29 ± 2 IU/L (p <0.001) ↓ AST 30 ± 2 IU/L vs. 23 ± 1 IU/L (p <0.001).	nd	nd
Machytka E 2017	Prospektiv <i>Partielle jejunale Diversion (Magnetisch)</i>	12	10 BMI~41 D.m.2	12 Mo	↓ HBA1c - 1.9% ↓ TWL - 14,6 %			