

Die verfettete Leber in der Hausarztpraxis



Prof. Dr. med.
Ewert Schulte-Frohlinde
Klinikum Freising

Seminar / Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung -- Autor: E. Schulte-Frohlinde

Die Versorgung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) in der allgemeinmedizinischen Praxis gestaltet sich trotz ihrer hohen Prävalenz oft schwierig. Die Krankheit ist symptomarm, und eine spezifische Medikation ist bisher nicht zugelassen. Hausärzte spielen in der hauptsächlich auf Lebensstilmaßnahmen basierenden Therapie eine wichtige Rolle.



Gastroenterologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschritte der Medizin, betreut von der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V. Schusterweg 34 D-82054 Sauerlach Tel.: 0 81 04 / 888 746 Fax: 0 81 04 / 888 749 saskia.hannig@gfgb.org www.gfgb.org

Verantwortlich:

Prof. Dr. med. W. Scheppach, Würzburg
Prof. Dr. med. R. M. Strauch, München
Prof. Dr. med. D. Strobel, Erlangen
Prof. Dr. med. H. S. Füeßl, München

Unter die Definition der NAFLD fallen die nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) und die durch eine histologische Entzündung charakterisierte nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). Wenn letztere mit Übergewicht, Typ-2-Diabetes oder einer metabolischen Regulationsstörung einhergeht, wird sie auch als metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) bezeichnet [1].

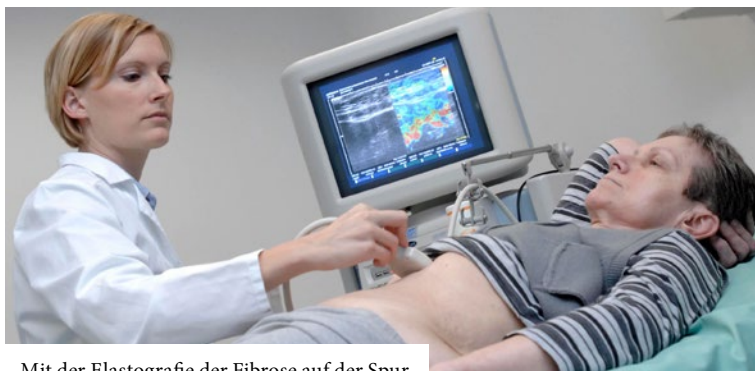
Als „nicht-alkoholisch“ gilt gemäß der deutschen Leitlinie ein täglicher Alkoholkonsum bis 20 g bei Männern und bis 10 g bei Frauen, während in der europäischen Leitlinie die Grenzen bei 30 bzw. 20 g liegen [2, 3]. In Deutschland weisen unter Einschluss aller Altersgruppen mindestens 23% eine NAFLD auf. Über 4% leiden an einer NASH [4], die sich zu Leberfibrose und -zirrhose entwickeln kann. Bei ca. 300.000 Personen dürfte eine durch die NAFLD verursachte Hepatopathie im Endstadium vorliegen. Die Fettleber dominiert damit andere chronische Lebererkrankungen wie Hepatitis B und C.

Die NAFLD ist mit einer deutlichen Zunahme des kardiovaskulären Risikos verbunden. Ob sie einen unabhängigen Risikofaktor darstellt, ist bisher unklar [5, 6]. Ungefähr 70% aller Diabetiker weisen eine NAFLD auf. Ihr Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist höher als bei Diabetikern ohne NAFLD (Odds Ratio: 1,6; 95%-Konfidenzintervall: 1,2–1,8) [7]. Im Langzeitverlauf > 13 Jahre erhöht sich die kardiovaskulär bedingte Mortalität durch eine NAFL deutlich. Im Stadium der NASH kommt aufgrund der Fibrosebildung und dem damit verbundenen Zirrrose- und Leberkrebsrisiko eine signifikante leberbezogene Mortalität hinzu [8]. Zur erhöhten Mortalität bei NAFLD trägt auch eine erhöhte Rate maligner Erkrankungen bei. Der insgesamt wichtigste Prognoseparameter ist die Leberfibrose, die auch nach Berücksichtigung von Einflussfaktoren wie Alter und Geschlecht für die allgemeine Mortalität entscheidend ist [9, 10].

Aufgrund der prognostischen Implikationen sind eine korrekte Diagnose und die möglichst exakte Einschätzung des Erkrankungsstadiums notwendig.

Erstdiagnostik der NAFLD

Der Verdacht auf eine NAFLD fußt sehr oft auf der sonografischen Diagnose einer hepatischen Steatose bei der Abklärung erhöhter Leberwerte oder abdomineller Beschwerden. Der Ultraschall kann eine Steatose erst ab 30% nachweisen und insbesondere bei mikrovesikulärer Verfettung auch falsch negativ ausfallen. Eine beweisende Laborkonstellation gibt es nicht, auch wenn typischerweise ein De-Ritis-Quotient (AST/ALT) < 1 vorliegt. Eine führende AST-Aktivität deutet auf vermehrten Alkoholkon-



Mit der Elastografie der Fibrose auf der Spur.

sum oder auf eine bereits vorliegende Leberzirrhose hin. Weitere Parameter wie Ferritin, g-GT, AP und ANA können mäßig erhöht sein und sprechen nicht a priori gegen eine NAFLD.

Einschätzung des Erkrankungsstadiums

Eine NASH ist nur histologisch zu diagnostizieren, u. a. durch den Nachweis einer lobulären und portalen Entzündung bei gleichzeitig ballonierten Hepatozyten. Eine länger andauernde Transaminasenerhöhung ist suggestiv, aber nicht beweisend. Auch bei histologisch nachgewiesener NASH und Fibrose kann eine normale ALT-Aktivität vorliegen [11].

In Anbetracht der prognostischen Bedeutung steht nach der Diagnose einer NAFLD die Einschätzung des Fibrosestadiums im Vordergrund. Höhergradige Fibrosen können mit dem NAFLD-Fibrose-Score (NFS) und nicht-invasiven elastometrischen Verfahren hinreichend eingeschätzt werden. Eine Differenzierung niedriger Fibrosestadien ist nur histologisch oder per MRT möglich. Gerade MRT-gestützte Verfahren weisen eine hohe Präzision auf, sind aber nur eingeschränkt verfügbar [12]. Sollte eine fortgeschrittene Fibrose durch den NFS in Verbindung mit der Leberelastografie nicht auszuschließen sein, ist eine Leberbiopsie indiziert [2].

Neben den klassisch Ursachen wie dem metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus können u. a. medikamentöse Schädigung (z. B. Tamoxifen, Glukokortikoide), Hepatitis C (insbesondere Genotyp 3), Morbus Wilson, Zöliakie, Hämochromatose oder auch postoperative Folgezustände z. B. nach jejunioilealem Bypass zu einer NAFLD führen. Als Risikofaktoren für eine NASH und/oder eine signifikante Fibrose gelten insbesondere ein De-Ritis-Quotient > 1 trotz Alkoholkarenz, ein BMI > 30 , eine arterielle Hypertonie, ein Alter > 50 Jahre und das metabolische Syndrom insgesamt [13, 14, 15].

Therapie und Monitoring

Der metabolisch bedingten NAFLD liegen eine Vielzahl von Pathomechanismen zugrunde. Nicht zuletzt die Verhaltensweise hat einen maßgeblichen Einfluss. Häufig liegt ein Dreigespann von vorwiegend sitzenden Tätigkeiten, wenig körperlicher Betätigung und ungesunder Ernährung vor [16].

Die enge Assoziation der NAFLD mit dem metabolischen Syndrom zeigt sich auch in den sehr ähnlichen therapeutischen Ansätzen. Es wird zu vermehrter körperlicher Bewegung von 20–30 min. an mindestens 5 Tagen (z. B. zügiges Gehen) und einer Reduktion des Alkoholkonsums geraten, wobei zunehmend Hinweise für eine absolute Alkoholkarenz sprechen [3, 13, 17]. Ein Kaffeegenuss von mehr als 3 Tassen täglich scheint sich günstig auf den Verlauf einer NAFLD auszuwirken [3, 18]. Vom Konsum

fruktosehaltiger Getränke wird abgeraten [3]. Die zweite wichtige Lebensstil-Veränderung ist eine Gewichtsreduktion. Zur histologisch nachweisbaren Aufhebung der Steatohepatitis und einer Fibroseression ist ein Gewichtsverlust ab 10% bereits hocheffektiv.

Da dieses Therapieziel aber nur in 10% der Fälle erreicht wird [16], besteht ein hoher Bedarf an medikamentösen Optionen. Für eine NAFLD-spezifische Therapie sind derzeit keine zugelassenen Medikamente verfügbar. Allerdings bewirkt bei Diabetikern der Einsatz von Pioglitazon sowie des GLP-1-Rezeptor-Agonisten Liraglutid neben der Standardtherapie eine Verbesserung histologischer Veränderungen [19, 20]. Insbesondere bei einem BMI > 30 kg/m² ohne Typ-2-Diabetes oder einem BMI > 27 kg/m² mit Komplikationen wie Hypertonie, Prädiabetes etc. sollte aufgrund der bestehenden Zulassung Liraglutid bevorzugt eingesetzt werden. Bei ausgeprägter Adipositas (BMI > 35 kg/m²) kann eine bariatrische Chirurgie erfolgen [2].

Kardiovaskuläre Risikofaktoren müssen konsequent therapiert werden – insbesondere eine Hyperlipidämie. Statine bergen bei vorliegender NAFLD kein erhöhtes hepatotoxisches Risiko. Bei nachgewiesener NASH kann eine antioxidative Behandlung mit Vitamin E in einer Tagesdosis von 800 IE erfolgen, da histologische Verbesserungen (außer der Fibrose) nachweisbar sind. Patienten mit Diabetes oder Zirrhose sollten hiervon ausgenommen werden [13]. Zum Einsatz des FXR-Agonisten Obeticholsäure bei NAFLD liegen erste positive Daten vor [21].

Wichtig ist auch, bei NAFLD-Patienten alle 3–12 Monate klinische, laborchemische sowie bildgebende Verlaufskontrollen durchzuführen. Umfang und Intervalle sollten sich nach Anzahl und Ausprägung von Komorbiditäten sowie dem Stadium der Lebererkrankung richten. Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose kann alle 6 Monate ein sonografisches Leberkrebs-Screening durchgeführt werden; bei manifester Zirrhose ist dieses obligat [2]. ■

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Diagnose und Therapie der NAFLD können nur effektiv sein, wenn sich Behandler und Patienten der Bedeutung des Krankheitsbilds bewusst werden.
2. Die NAFLD hat in Deutschland eine Prävalenz von mehr als 23%. Sie führt weit häufiger zu Leberzirrhose als Hepatitis B und C.
3. Die Verdachtsdiagnose einer NASH kann sonografisch und laborchemisch untermauert, aber nur biopsisch gesichert werden.
4. Im Zentrum der Therapie stehen Lebensstil-Maßnahmen, nämlich körperliche Bewegung und Gewichtsabnahme. Eine medikamentöse Therapie existiert bisher nicht.
5. Die Verlaufskontrolle alle 3–12 Monate ist wichtig.



Ein Online-Tool zur Berechnung des NAFLD-Fibrose-Scores finden Sie unter

<https://naflscore.com>



Der Befund einer hepatischen Steatose ist oft der Ausgangspunkt weiterer Diagnostik.

Literatur: springermedizin.de/mmw

Title: Primary care diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, elastography, De Ritis ratio

Verfasser: Prof. Dr. med. Ewert Schulte-Frohlinde
Klinikum Freising,
Alois-Steinecker-Str. 18,
D-85354 Freising
E-Mail: e.schulte-frohlinde@klinikum-freising.de

Literatur

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020, online 8. April; doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
2. Roeb E et al. S2K Leitlinie nicht alkoholische Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol.* 2015;53:668–723
3. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388–402
4. Estes C et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018;69:896–904
5. Stahl EP et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart. *J Am Coll Cardiol.* 2019;75:948–63
6. Alexander M et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ.* 2019;367:15367
7. Targher G et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetic Med.* 2006;23:403–9
8. Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: the new complication of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45:765–81
9. Angulo P et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2015;149:389–97
10. Taylor RS et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;158:1611–25.e12
11. Mofrad P et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003;37:1286–92
12. Parker C et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and non-invasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2017;152:598–607
13. Chalasani N et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67:328–57
14. Singh S 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;13:643–54
15. Grgurevic I et al. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: Implications for clinical practice and an individualized approach. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2020;21:1–10
16. Romero-Gomez M et al. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67:829–46
17. Ajmera V et al. Among patients with nonalcoholic fatty liver disease, modest alcohol use is associated with less improvement in histologic steatosis and steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1511–20
18. Chen YP et al. A systematic review and a dose–response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38:2552–7
19. Cusi K 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;165:305–15
20. Dhir G et al. Glucagon like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity and non-alcoholic fatty liver disease: a novel therapeutic option. *J Investig Med.* 2018;66:7–10
21. Younossi ZM et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394:2184 – 96