

# NAFLD und NASH – was gibt es Neues?

## Neue Leitlinie zum Management der Fettleber

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung ist mit ihrer extrem hohen und ständig steigenden Prävalenz, der unsicheren Prognose und den eingeschränkten Therapiemöglichkeiten eine echte Herausforderung für Gesundheitssysteme und Forschung. Im Rahmen des internationalen Leberkongresses wurden nicht nur zahlreiche Studien zu diesem Thema, sondern auch neue gemeinsame Clinical Practice Guidelines zum Management präsentiert.

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) ist charakterisiert durch Fetteinlagerung in der Leber und definiert durch Steatose in mehr als fünf Prozent der Hepatozyten in einem Leberbiopsat oder entsprechende Befunde in der Magnetresonananz- oder Kernspintomografie. NAFLD ist typischerweise mit Insulinresistenz der Leber assoziiert und inkludiert zwei Zustandsbilder mit unterschiedlicher Prognose, nämlich die nicht alkoholische Fettleber (NAFL) und die nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH). Letztere kann sich in sehr unterschiedlichen Schweregraden manifestieren und zu Fibrose, Zirrhose und Leberzellkarzinom führen. Übergänge sind möglich. Eine NAFL kann sich zur NASH verschlechtern, eine NASH jedoch auch ausheilen. Die wichtigste Rolle dabei spielen nach heutigem Wissensstand immer noch Veränderungen des Lebensstils.

Seit Kurzem gibt es nun eine neue, von der europäischen Lebergesellschaft EASL gemeinsam mit den europäischen Diabetes- und Adipositasgesellschaften (EASD und EASO) erstellte Leitlinie (1) zu dieser in den Industriestaaten mittlerweile sehr häufigen Erkrankung. «Wir haben drei Jahre an diesen Guidelines gearbeitet», kommentiert einer der Autoren, Prof. Giulio Marchesini von der Universität Bologna. Die Basis der Empfehlungen bildete eine extensive Suche in PubMed, die Publikationen bis in den April 2015 berücksichtigt. Die abschliessenden Statements wurden nach Evidenzgrad und Stärke der Empfehlung bewertet und können an lokale Rahmenbedingungen und Kapazitäten angepasst werden. Dies gilt insbesondere für die Empfehlung zum Screening auf NAFLD, die im Kontext der unterschiedlich limitierten Ressourcen und der sehr begrenzten therapeutischen Möglichkeiten gesehen werden müssen.

### Empfehlung für das Screening von Risikopatienten

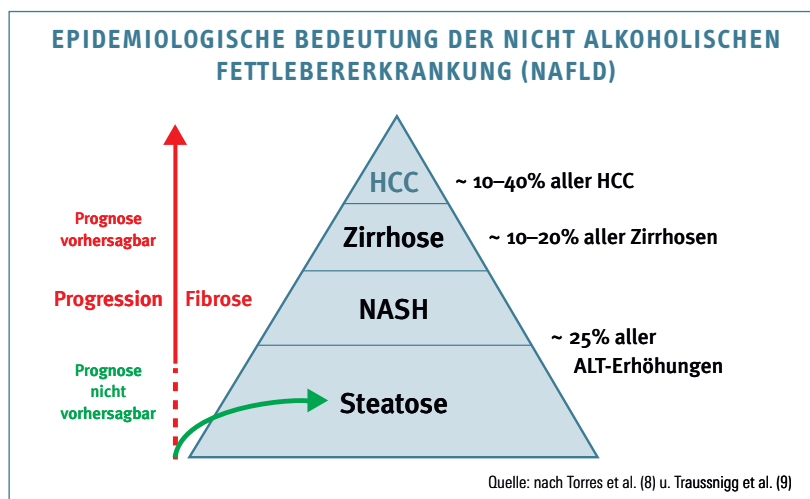
Marchesini unterstrich die gigantische Dimension des Problems. Sowohl Adipositas (mit einer Milliarde Betroffenen weltweit) als auch Diabetes mellitus (derzeit mehr als 380 Millionen Erkrankte) sind deutlich mit NAFL und NASH assoziiert. Nach Schätzungen liegt die Prävalenz der NASH zwischen zwei und fünf Prozent der Gesamtbevölkerung (2). Marchesini: «Wir Hepatologen sehen nur die schwersten Fälle, also die Spitze des Eisbergs, und haben nur eine vage Vorstellung von der Verbreitung der

Erkrankung.» Daher empfiehlt die Leitlinie (mit Stärke A und Evidenzgrad 1), Personen mit Insulinresistenz, metabolischen Risikofaktoren und/oder Übergewicht auf NAFLD zu screenen. Wird eine Steatose diagnostiziert, soll nach sekundären Ursachen gesucht werden. Dies bedeutet vor allem eine sorgfältige Alkohol-Anamnese. Hat der Patient kein Alkoholproblem, so schliesst NAFLD einen moderaten Alkoholkonsum nicht aus. Marchesini: «Ich muss allerdings betonen, dass es um wirklich moderaten Konsum geht.» Gemäss Leitlinie gilt ein täglicher Konsum von 30 g Alkohol für Männer und 20 g für Frauen als unbedenklich.

Für das diagnostische Prozedere wird ein detaillierter Algorithmus geliefert. Die Basisuntersuchungen sind Ultraschall und Labor. Werden dabei erhöhte Leberenzyme und Steatose gefunden, sollte der Patient umgehend einem Spezialisten zugewiesen werden. Bei Steatose ohne erhöhte Leberwerte entscheiden Fibrose-Marker, ob der Patient als Risikopatient eingestuft und an den Hepatologen überwiesen werden soll, oder ob ein Follow-up im Abstand von zwei Jahren ausreichend ist. Der Ultraschall erlaubt keine quantitative Abschätzung des Leberfetts. Diese ist lediglich mit Magnetresonananz (H-MRS) möglich, was angesichts der hohen Kosten nur für klinische Studien empfohlen wird. Bei Patienten mit NAFLD ist generell ein Screening auf Diabetes mellitus Typ 2 indiziert.

### Die beteiligten Fachgesellschaften:

- EASL: European Association for the Study of the Liver
- EASD: European Association for the Study of Diabetes
- EASO: European Association for the Study of Obesity



### MIT MARIENDISTEL-EXTRAKT GEGEN LEBERFIBROSE

Silymarin, ein Wirkstoffkomplex aus Extrakten der Mariendistel (*Silybum marianum*), lindert offenbar den Grad der Leberfibrose bei Patienten mit nicht alkoholischer Steatohepatitis (NASH). Das berichtete eine Forschergruppe aus Malaysia in einem Late-breaker-Poster auf dem europäischen Leberkongress in Barcelona. Im Rahmen einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie erhielten insgesamt 99 Betroffene mit histologisch nachgewiesener NASH entweder Silymarin (3-mal täglich 700 mg) oder Plazebo; alle Teilnehmer erhielten zudem eine Beratung zu Lebensstilveränderungen. Nach 48 Wochen wurde erneut eine Leberbiopsie mit histologischer Beurteilung durchgeführt.

Zwar konnte für den NAFLD-Aktivitäts-Score (NAS) als primären Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden – eine Besserung um  $\geq 30$  Prozent wurde von 36,4 Prozent der Behandelten unter Silymarin und von 28,9 Prozent unter Plazebo erreicht ( $p = 0,452$ ). Allerdings war in der Silymarin-Gruppe eine Reduktion der Fibrose nachweisbar ( $-0,184$ ,  $p = 0,071$ ), während es in der Plazebo-Gruppe im Durchschnitt zu einer Zunahme der Fibrose gekommen war ( $+0,100$ ,  $p = 0,200$ ). Der Unterschied in der Fibrose-Entwicklung zwischen beiden Gruppen war signifikant ( $p = 0,026$ ). Auch der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung bezüglich der Fibrose fiel signifikant zugunsten der Silymarin-Gruppe aus (25,0% vs. 6,7%,  $p = 0,021$ ). Eine Verbesserung der Lebersteifigkeit um  $\geq 30$  Prozent wiesen 26,3 Prozent aus der Silymarin-Gruppe, aber nur 2,6 Prozent aus der Plazebogruppe auf ( $p = 0,003$ ). Die «Number needed to treat», also die Zahl der Patienten, die behandelt werden mussten, um eine deutliche Fibrose-Besserung zu erreichen, wurde anhand dieser Ergebnisse mit 6 beziffert. Bezüglich unterwünschter Wirkungen gab es keine Unterschiede zwischen der Silymarin- und der Plazebogruppe. **AZA**

Quelle: Chan WK et al.: Silymarin improves fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. EASL 2016, Abstract LBP527.

Allerdings betont Marchesini auch, dass längst nicht alle diagnostischen Fragen rund um die NAFLD geklärt sind. Goldstandard in Diagnostik und Verlaufskontrolle wäre nach wie vor die Leberbiopsie, die aufwendig, invasiv und bei den Patienten entsprechend unbeliebt ist. Vor allem erlaubt nur die Biopsie eine verlässliche Unterscheidung zwischen einfacher Steatose und Steatohepatitis. Diese ist jedoch wichtig, da die Entzündung massgeblichen Einfluss auf die Prognose hat. Studien zum Wert der bildgebenden Verfahren und verschiedener Laborparameter

werden daher gefordert. Mehrere genetische Marker (Punktmutationen) für erhöhtes NASH-Risiko sind bekannt. Eine finnische Gruppe publizierte einen «NASH Score» basierend auf ALT, Genotyp (PNPLA3) und Nüchterninsulin und setzte ihn zur Bestimmung der NASH-Prävalenz in der finnischen Bevölkerung ein (3). Genetische Tests empfiehlt die Leitlinie angesichts der nach wie vor spärlichen Daten nur bei ausgewählten Patienten sowie in klinischen Studien. Eine NASH-Diagnose muss nach wie vor anhand der Histologie gestellt werden, die Steatose, Ballonierung von Hepatozyten und lobuläre Entzündung zeigt.

### Therapie der NASH – immer noch eine Herausforderung

Die therapeutischen Optionen bei NAFL und NASH sind begrenzt. Empfohlen wird zunächst eine Veränderung des Lebensstils. NAFL-Patienten ohne NASH oder Fibrose sollten laut Leitlinie nur in Sachen Ernährung und Bewegung beraten werden und keine medikamentöse Therapie erhalten. Bei übergewichtigen Patienten ist, so Marchesini, bei einer Gewichtsreduktion von 7 bis 10 Prozent mit Verbesserungen sowohl der Leberenzyme als auch der Histologie zu rechnen. Eine mediterrane Diät und kalorische Restriktion werden empfohlen. Nahrungsmittel mit hohem Fructosegehalt sollten gemieden werden. Die Leitlinie hält auch fest, dass sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining das Leberfett reduzieren und Trainingspläne daher auf die Vorlieben der Patienten Rücksicht nehmen sollten.

In der medikamentösen Therapie gibt es ausreichende Evidenz und daher Empfehlungen nur für Vitamin E und Pioglitazon bzw. die Kombination dieser beiden Substanzen. Obwohl für Pioglitazon die besten Wirksamkeitsdaten verfügbar sind (4), besteht keine Zulassung, sofern der Patient nicht auch unter Typ-2-Diabetes leidet. Insgesamt sind die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie schwach. Für die Frage nach der Therapiedauer fehlt jede Evidenz. Bei Patienten mit erhöhter ALT soll die Therapie abgesetzt werden, wenn sich der Wert über sechs Monate nicht verbessert. Statine können – so sie wegen Hyperlipidämie indiziert sind – bei NAFL- und NASH-Patienten eingesetzt werden, ohne dass eine

### BREAKING NEWS AUS LANCET: LIRAGLUTID MIT POSITIVEM EFFEKT AUF NICHT ALKOHOISCHE FETTLIEBER

Das GLP-1-Analogon Liraglutid, zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes, führte in einer britischen Studie (LEAN) zur Besserung von nicht alkoholischer Steatohepatitis sowie zur Reduktion der Progressionsrate der Fibrosen. Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-2-Studie wurde an 52 Patienten durchgeführt. 26 der Patienten wurde Liraglutid (einmal täglich 8 mg) subkutan injiziert, 26 der Patienten erhielten Plazeboinjektionen. Die Ergebnisse der Leberbiopsien wurden von zwei unabhängigen Pathologen ausgewertet. Als primärer Endpunkt der Studie galt die Auflösung der nicht alkoholischen Steatohepatitis ohne die Ausbildung von Fibrosen von Beginn bis zum Ende der Behandlung nach 48 Wochen.

23 der 26 Teilnehmer aus der Liraglutidgruppe unterzogen sich nach Ablauf der Behandlungszeit einer Leberbiopsie, wie auch 22 der 26 Teilnehmer aus der Plazebogruppe. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass sich bei 9 der 23 Patienten (39%) aus der Liraglutidgruppe die Steatohepatitis besserte, im Vergleich zu 2 der 22 Patienten (9%) aus der Plazebogruppe ( $p = 0,019$ ). Eine Progression der Fibrose wiesen 2 (9%) der Patienten aus der Liraglutidgruppe auf versus 8 (36%) der Patienten aus der Plazebogruppe ( $p = 0,04$ ).

Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse wurden als leicht (Schweregrad 1) oder mittel (Schweregrad 2) bewertet. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren vorübergehend; es zeigten sich weder bezüglich der Organklasse noch der Symptome signifikante Unterschiede zwischen Verum und Plazebo – mit einer Ausnahme: dem Gastrointestinaltrakt. Hier gaben die Patienten der Verumgruppe mehr Beschwerden an. Magen-Darm-Erkrankungen kamen bei 81 Prozent der Patienten aus der Liraglutidgruppe vor, vs. 65 Prozent aus der Plazebogruppe. Unter Durchfall litten 38 Prozent der Teilnehmer der Liraglutidgruppe versus 19 Prozent aus der Plazebogruppe. Appetitlosigkeit gaben 31 Prozent der Patienten aus der Verumgruppe an, in der Plazebogruppe 8 Prozent.

Liraglutid kann als sicher und gut verträglich eingestuft werden, so das Fazit der Autoren. Besonders hervorzuheben ist, dass sich nicht alkoholische Steatohepatitis histologisch nachweisbar bessert, was für die Durchführung längerfristiger Studien spricht. **AZA**

Quelle: Armstrong MJ 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.



## Take Home Messages

- EASL, EASD und EASO haben eine gemeinsame Leitlinie zur Fettlebererkrankung NAFLD erarbeitet.
- Die Leitlinie empfiehlt ein Screening auf NAFLD für Patienten mit Übergewicht und/oder metabolischen Risikofaktoren.
- Lebensstilmassnahmen sind in der Therapie von NAFLD und NASH indiziert.
- Eine medikamentöse Therapie wird nur bei NASH, nicht jedoch bei NAFLD empfohlen.
- Die Evidenz für die medikamentöse Therapie der NASH ist generell dünn. Bei Diabetikern mit Fettleber verbessert das Inkretinmimetikum Exenatide den Lebermetabolismus.

Schädigung der Leber befürchtet werden muss, sie haben andererseits aber auch keinen günstigen Effekt auf die Fettlebererkrankung.

### Neues zu Diabetes und Fettleber

Zahlreiche neue orale Antidiabetika wurden und werden gegenwärtig in der Indikation NAFLD/NASH untersucht. Einige neue Studiendaten wurden auch im Rahmen des Leberkongresses in Barcelona vorgestellt. Keine erfreulichen Ergebnisse gab es für den DPP4-Inhibitor Sitagliptin, der in nicht kontrollierten Studien Erfolg versprechende Ergebnisse gezeigt hatte. Diese konnten nun einer plazebokontrollierten klinischen Studie nicht bestätigt werden. In die Studie eingeschlossen wurden 50 Patienten mit Prä- oder frühem Diabetes sowie NAFLD. Primärer Outcome waren Veränderungen im Fettgehalt der Leber, gemessen mittels MRT, sowie Veränderungen der Fibrose. Die Studie ergab über 24 Wochen keine Unterschiede zwischen Sitagliptin und Plazebo (5). Vielversprechend klingen hingegen Ergebnisse, die mit dem ebenfalls in der Therapie des Typ-2-Diabetes zugelassenen Inkretinmimetikum Exenatide erzielt wurden (6). In die Studie waren 15 Patienten mit einem Fatty Liver Index Score über 30 eingeschlossen. Sie erhielten eine Injektion von Exenatide oder Plazebo und unterzogen sich 30 Minuten später einem oralen Glukosetoleranztest, in dessen Folge mittels 18FDG-PET die Glukoseaufnahme in die Leber und das abdominale Fettgewebe gemessen

wurden. Ferner wurden die hepatische Glukoseproduktion, die orale Glukoseabsorption sowie die Lipolyse bestimmt. Die Untersuchungen ergaben, dass Exenatide Insulinresistenz und Glukoseproduktion der Leber reduziert und die Glukoseaufnahme durch die Leber verbessert. Exenatide reduzierte auch die Insulinresistenz des Fettgewebes. Diese Daten sind insofern bedeutsam, als sie auf eine günstige Wirkung einer zugelassenen Diabetestherapie auf die Leber hinweisen. Davon könnte eine grosse Zahl von Diabetikern profitieren, zumal aktuelle europäische Studiendaten in der erwachsenen diabetischen Population eine NAFLD-Prävalenz zwischen 43 und 70 Prozent fanden (7).

Reno Barth

### Referenzen:

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6): 1388–1402.
2. Bhala N: Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des* 2013; 19(29): 5169–5176.
3. Hysalo J et al.: A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol* 2014; 60(4): 839–846.
4. Sanyal AJ et al.: Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675–1685.
5. Cui JA et al.: Sitagliptin versus placebo in the treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A randomized controlled trial. *ILC 2016*, Abstract PS112.
6. Gastaldelli A et al.: Exenatide Exerts its Positive Effects on Liver by Reducing Both Hepatic and Adipose Tissue Insulin Resistance. *ILC 2016*, Abstract PS072.
7. European Association for the Study of the Liver: The Burden of Liver Disease in Europe. [www.easl.eu/medias/EASLimg/Discover/EU/54ae845caec619f\\_file.pdf](http://www.easl.eu/medias/EASLimg/Discover/EU/54ae845caec619f_file.pdf) (Stand: März 2016).
8. Torres DM et al.: Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 837–858.
9. Traussnigg S et al.: Challenges and Management of Liver Cirrhosis: Practical Issues in the Therapy of Patients with Cirrhosis due to NAFLD and NASH. *Dig Dis* 2015; 33: 598–607.

Quelle: Sitzung «EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis – NAFLD», Postersessions und Pressekonferenz beim EASL 2016, 13. bis 17. April 2016 in Barcelona.

### Die Clinical Practice Guidelines online:



<http://www.easl.eu/medias/cpg/NAFLD-non-alcoholic-fatty-liver-disease/English-report.pdf>



## Buchtip

### WISSENSCHAFTLER AM HERD

Klassische Kochbücher liefern Informationen, «wie» man gutes Essen zubereitet. Doch wissenschaftlich veranlagte Menschen neigen dazu, immer nach dem «warum» zu fragen. Endlich gibt es eine Buchreihe, die auch hierauf interessante Antworten liefert – und Kochanleitungen, die quasi mit Evidenz unterlegt sind. Denn für dieses Buch wurden unter der fachlichen Leitung von Prof. Guy Crosby, Lebensmittelchemiker an der Harvard-Universität in Boston, grundlegende Kochvorgänge wissenschaftlich analysiert. Die optimalen Zubereitungsformen für die verschiedenen zubereiteten Lebensmittel wurden zunächst in aufwendigen Versuchsreihen überprüft, bevor sie Eingang in den anschliessenden Rezeptteil fanden. Die einzelnen Kapitel beginnen mit dem

Theorie-Teil «Die Wissenschaft dahinter», gefolgt vom «Experiment»-Teil, und schliesslich folgen im Teil «Praxis» die daraus abgeleiteten Rezepte und Zubereitungstipps.

Bereits erschienen sind «Band 1: Fleisch», in dem man auch jede Menge über die richtige Zubereitung von Fisch erfährt, und «Band 2: Gemüse». Im Herbst 2016 soll noch «Band 3: Backen» folgen.

AZA

Perfektion. Die Wissenschaft des guten Kochens.

Verlag: Stiftung Warentest, Berlin

Band 1: Fleisch; 272 Seiten

ISBN: 978-3-86851-426-1

Band 2: Gemüse; 240 Seiten

ISBN: 978-3-86851-430-8

# perfektion

DIE WISSENSCHAFT  
DES GUTEN KOCHENS



BAND 2  
GEMÜSE

GEMÜSE 21 SALE ENTZEHET GEMÜSE GAS WASSER 22 GRÜNE GEMÜSE MÖGEN'S  
HEISS – UND DANN KALT 23 KNOCHENWIRTSCHAFT FÜR JEDES GEBIET DIE RICHTIGE  
KARTOFFELSCORTE 24 KARTOFFELSTÄRKE GEMISCHT DOSIEREN 25 VORGEWÄRMTES  
GEMÜSE HÄLT BESSER BEI DER FORM 26 SCHNITTEN: HANDBEIL: STATT WÄSSERN 27 MIT  
NATRON GAREN BOHNE UND GETREIDE SCHNELLE 28 SO GELINGT BESSER LUTTO-LEBET  
29 KNOCHLAUCH UND ZWERBELN RICHTIG SCHNEIDEN 210 VON MELD FOKANTIE BEI  
KOLIK: GEBÜCKT KOCHEN MIT FREISCHEN CHILIS 211 KRÄUTER GEWÜRZ: SO LASSEN  
SICH ANANDER DURCH BRÜHEND VEREINIGEN 212 NICHT ALLE KRÄUTER GEEIGNEN  
IN DEN KOCHSTOPF 213 VINAIGRETTE UND MAYONNAISE: SO BLEIBT DIE WASSER-ÖL-  
EMULSION STABIL 214 ANSCHNITTEND BEIM FRITTIEREN IST DIE ÖLTEMPERATUR  
215 FETT MACHT BIERSPENN ZART 216 MIT STÄRKE VERLEUMPFEN BEI NICHT  
217 KÄSE SCHMELZEN: KEINE KLUMPERN DANK BACKEN 218 VIEL WASSER  
VERACHT FÜR SUPPEN 219 GIBT MIT EINER GIBT SICH SCHNELL BEI  
GEMÜSE REICH 220 LIEBES GUTER GUT MIT BEI BEI BEI BEI BEI BEI BEI BEI  
WIEDE 221 HAARWADE, NUTZEN UND OH: MIT STARK STRECK-SELB  
222 SAUFERER FÜR NATURTRINK 223 MIT WASSER GEMISCHT: AN DER  
POTENTIALS FÜR ANWALD ES MIT 224 FÜR ANWALD GEMISCHT MIT WASSER  
225 LART GEMISCHT GEMISCHT MIT POTENTIALS GEMISCHT 226 SCHNITTEN