

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.

Reno Barth

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) ist charakterisiert durch Fetteinlagerung in der Leber und definiert durch Steatose in mehr als 5 Prozent der Hepatozyten in einem Leberbiopsat oder entsprechende Befunde in der Magnetresonanz- 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 2 und 5 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 Alkoholanamnese. 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 Fibrosemarker, ob der Patient als Risikopatient eingestuft und

MERKSÄTZE

- ❖ 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.

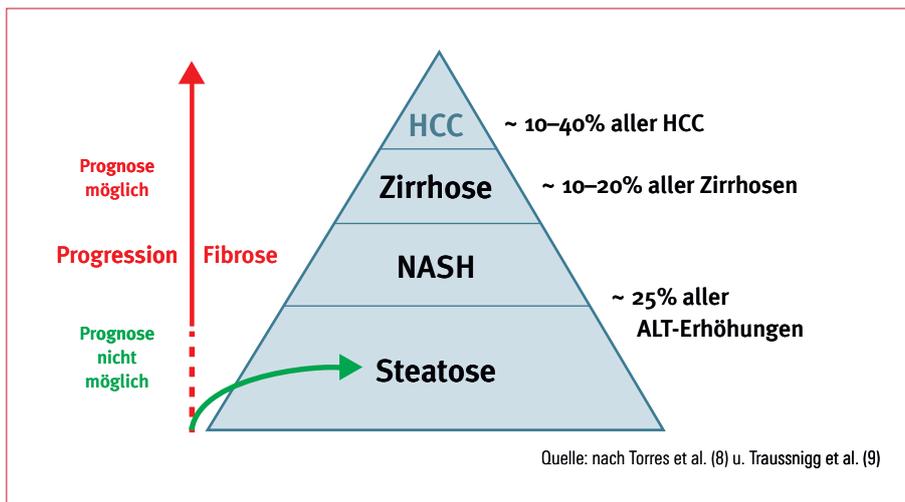


Abbildung: Epidemiologische Bedeutung der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD)

Mit Mariendistelextrakt 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 ≥ 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 Silymaringruppe eine Reduktion der Fibrose nachweisbar ($-0,184$, $p = 0,071$), während es in der Plazebogruppe im Durchschnitt zu einer Zunahme der Fibrose gekommen war ($+0,100$, $p = 0,200$). Der Unterschied in der Fibroseentwicklung zwischen beiden Gruppen war signifikant ($p = 0,026$). Auch der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung bezüglich der Fibrose fiel signifikant zugunsten der Silymaringruppe aus (25,0% vs. 6,7%, $p = 0,021$). Eine Verbesserung der Lebersteifigkeit um ≥ 30 Prozent wiesen 26,3 Prozent aus der Silymaringruppe, 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 Fibrosebesserung zu erreichen, wurde anhand dieser Ergebnisse mit 6 beziffert. Bezüglich unerwünschter 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.

an den Hepatologen überwiesen werden soll, oder ob ein Follow-up im Abstand von 2 Jahren ausreichend ist. Der Ultraschall erlaubt keine quantitative Abschätzung des Leberfetts. Diese ist lediglich mit Magnetresonanz (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.

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. Sie 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 Fruktosegehalt 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 beziehungsweise 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

Breaking News aus «Lancet»: Liraglutid mit positivem Effekt auf nicht alkoholische Fettleber

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-II-Studie wurde an 52 Patienten durchgeführt. 26 der Patienten wurde Liraglutid (1-mal 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, versus 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 waren es 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.

der Wert über 6 Monate nicht verbessert. Statine können – so sie wegen Hyperlipidämie indiziert sind – bei NAFL- und NASH-Patienten eingesetzt werden, ohne dass eine Schädigung der Leber befürchtet werden muss, sie haben allerdings 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

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

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. Hyysalo 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 (EASL): The burden of liver disease in Europe. 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>