

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen

AWMF Register Nr. 021-025 Version Januar 2015, Erstaufgabe

S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease

AWMF Register Nr. 021-025 Version January 2015, first edition

Autoren

E. Roeb¹, H. M. Steffen^{2*}, H. Bantel³, U. Baumann⁴, A. Canbay⁵, M. Demir², U. Drebbler⁶, A. Geier⁷, J. Hampe⁸, C. Hellerbrand⁹, A. Pathil-Warth¹⁰, J. M. Schattenberg¹¹, C. Schramm¹², H. K. Seitz¹³, N. Stefan¹⁴, F. Tacke¹⁵, A. Tannapfel¹⁶, P. Lynen Jansen¹⁷, J. Bojunga^{18*}, #

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 7.5.2015
akzeptiert 17.5.2015

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1553193>
Z Gastroenterol 2015; 53: 668–723 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0044-2771

Korrespondenzadresse

Univ.- Prof. Dr. med. Elke Roeb MA

Gastroenterologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Universitätsklinikum UKGM
Klinikstr. 33
35392 Gießen
Germany
Tel.: ++49/6 41/98 54 23 38-423 37
Fax: ++49/6 41/98 54 23 39
elke.roeb@innere.med.uni-giessen.de

PD Dr. Petra Lynen Jansen

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
Olivaer Platz 7
10707 Berlin
Germany
Tel.: ++49/30/31 98 31 50 03
Fax: ++49/30/31 98 31 50 09
lynen@dgvs.de

Inhaltsverzeichnis

A Methodik	668
1. Geltungsbereich und Zweck	668
2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Beteiligung von Interessensgruppen	669
3. Methodologische Exaktheit	669
4. Externe Begutachtung und Verabschiedung	670
5. Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten	670
6. Verbreitung und Implementierung	670
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	670
B Leitlinie	670
1. Einleitung	670
2. Definition und Histologie	671
3. Epidemiologie	677
4. Pathogenese und Risikofaktoren	678
5. Natürlicher Verlauf, Prognose, Komplikationen	680
6. Diagnose	682
7. Therapie	691
8. NAFLD als Komorbidität bei chronischen Lebererkrankungen	698
9. Pädiatrie	703
Literatur	707
Anhang: Interessenkonflikterklärungen – Tabellarische Zusammenfassung	719

A Methodik



1. Geltungsbereich und Zweck



Auswahl des Leitlinienthemas

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung ist eine Volkserkrankung und Ursache für 10–20% der Zirrhosen und Formen des hepatozellulären Karzinoms (HCC) in unseren Breiten. Aufgrund von Veränderung der Lebensgewohnheiten, des demografischen Wandels und der zunehmenden Komplexität pharmakologischer Therapien ist mit einer weiteren Zunahme des Krankheitsbilds NAFLD zu rechnen.

Dies alles hat hohe finanzielle Aufwendungen für Arztbesuch und Diagnostik, aber auch für die

Therapie fettleberbedingter Komplikationen zur Folge.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist es, Empfehlungen zur Prävention, Diagnose und Differenzialdiagnose zu geben. Die diagnostischen Pitfalls sollen dargestellt und neue Therapieoptionen und Perspektiven evaluiert werden. Die bestehenden Leitlinien des AWMF-Registers, die inhaltlich mit der Fettlebererkrankung interferieren, wurden berücksichtigt. Hierzu gehören die Leitlinien Adipositas – Prävention und Therapie, histopathologische Diagnose der nicht alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung, Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes, Therapie, hepatozelluläres Karzinom: Diagnostik und Therapie sowie die Leitlinie Gallensteine.

Patientenzielgruppe

Die Leitlinie gibt Empfehlungen für Erwachsene und Kinder mit Fettlebererkrankung sowie deren Folgeerkrankungen. Spezifische Aspekte der Erkrankung bei Kindern werden in einem gesonderten Kapitel behandelt.

Versorgungsbereich

Sie gilt sowohl für die ambulante als auch die stationäre medizinische Versorgung und behandelt Prävention, Diagnostik und Therapie in der primärärztlichen und der spezialfachärztlichen Versorgung.

Anwenderzielgruppe

Alle an der Beratung, Diagnostik und Therapie der Erkrankung beteiligten Ärzte werden adressiert.

* Diese Autoren sind gleichberechtigt. AG-Leiter 3–17 in alphabetischer Reihenfolge.

Für die Autoren des DGVS Leitlinien-Komitees.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt, die als Koordinatoren Frau Professor Roeb, Gießen, Herrn Professor Bojunga, Frankfurt und Herrn Professor Steffen, Köln, beauftragte. Frau PD Dr. med. Lynen-Jansen, DGVS-Geschäftsstelle, Berlin, stand bei methodischen Fragestellungen beratend zur Seite und übernahm organisatorische Aufgaben. Frau Dr. rer. hum. biol. Muche-Borowski, AWMF, Hamburg, moderierte als neutrale Leitlinienexpertin das Kickoff-Treffen und die Konsensuskonferenz.

Bei der Zusammenstellung der Arbeitsgruppen wurde auf eine für die klinischen Fragestellungen repräsentative Besetzung geachtet. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften wurden angeschrieben und gebeten, Mandatsträger für ihre Organisationen zu benennen. Die Anmeldung der Leitlinie wurde am 28.11.2013 auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, sodass weitere Fachgesellschaften/Vertreter sich zur Mitarbeit melden konnten. Experten und Anwender aus den verschiedenen Versorgungsstufen wurden berücksichtigt.

Folgende Fachgesellschaften waren an der Erstellung der Leitlinie beteiligt:

- ▶ Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM): Hampe, Dresden
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM): Plauth, Dessau
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV): Klar, Rostock
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendheilkunde (DGKJ) und Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie (GPGE): Baumann, Hannover
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) und Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP): Tannapfel, Bochum; Kasper, Münster; Drebber, Köln
- ▶ Deutsch Röntgengesellschaft (DRG): Schreyer, Regensburg
- ▶ Deutsche Adipositas-Gesellschaft e. V. (DAG)
- ▶ Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF): Klör, Planegg
- ▶ Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG): Stefan, Tübingen
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM): Menzel, Ingolstadt; Bernatik, Ebersberg
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE
- ▶ Deutsche Hochdruckliga: Steffen, Köln
- ▶ Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindesalter (AGA): Wiegand, Berlin
- ▶ Deutsche Leberhilfe e. V. (als Vertreter der Patienten): Van Thiel, Köln

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) sagte eine Beteiligung ab.

Am 22.1.2014 erfolgte ein erstes Treffen (Kickoff-Treffen) der Koordinatoren, Mandatsträger und der Arbeitsgruppenleiter, in dem neun Arbeitsgruppen und die Schlüsselfragen, die die Leitlinie beantworten sollte, festgelegt wurden. Bei der personellen Besetzung der einzelnen Arbeitsgruppen wurden Fachkompetenz, eine interdisziplinäre Verteilung und der jeweilige Tätigkeitsbereich (niedergelassen und stationär) berücksichtigt (Tab. 1).

Im weiteren Verlauf der Leitlinienerstellung wurden die AG1 und 6 wegen inhaltlicher Überschneidungen zusammengelegt.

Tab. 1 Themengebiete und Arbeitsgruppenbesetzung.

AG	AG-Leitung	Mitglieder
AG 1: Definitionen AG 6: Pathologie, Histologie	Hellerbrand, Regensburg Seitz, Heidelberg Tannapfel, Bochum	Müller, Heidelberg Teufel, Regensburg
AG 2: Epidemiologie	Schramm, Hamburg Pathil-Warth, Heidelberg	Kluve, Hamburg Wiegand, Berlin Baumeister, Greifswald
AG 3: Pathogenese und Risikofaktoren	Schattenberg, Mainz Geier, Würzburg	Klar, Rostock Stickel, Hirslanden Stefan, Tübingen Bergheim, Jena Rau, Würzburg
AG 4: Natürlicher Verlauf, Prognose, Komplikationen	Roeb, Gießen Bantel, Hannover	Kasper, Münster Menzel, Ingolstadt Rath, Erlangen Muche, Berlin Bahr, Lübeck
AG 5: Diagnose	Bojunga, Frankfurt Hampe, Dresden	Schreyer, Regensburg Drebber, Köln Bernatik, Ebersberg Friedrich-Rust, Frankfurt Niederau, Oberhausen Konrad, Frankfurt
AG 7: Therapie	Steffen, Köln Canbay, Essen	Klör, Planegg Plauth, Dessau Bechmann, Essen Demir, Köln Schulte, Köln Dollinger, Ulm Van Thiel, Köln
AG 8: NAFLD als Komorbidität bei chronischen Lebererkrankungen	Tacke, Aachen Drebber, Köln	Bock, Düsseldorf Zimmermann, Aachen Cornberg, Hannover Jochum, Essen
AG 9: NAFL/NASH bei Kindern	Baumann, Hannover Melter, Regensburg	

3. Methodologische Exaktheit

Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz

Im Vorfeld des ersten Treffens führten die Koordinatoren eine Suche nach in verfügbaren Quellen aggregierter Evidenz durch. Existierende Leitlinien und Metaanalysen wurden auf dem Kickoff-Treffen vorgestellt. Die erweiterte Literatursuche erfolgte in PubMed und Cochrane Databases. Weitere Artikel und Studien konnten bei Bedarf mit einbezogen werden.

Für die Basissuche wurden folgende Kriterien festgelegt:

- ▶ Mesh terms: NASH OR fatty liver diseases OR NAFL OR NAFLD OR nonalcoholic steatohepatitis OR NAFL OR Steatosis
- ▶ Limits: human, German, English, full text available, 5 years (2010 – 2014)

Die Basissuche wurde von den einzelnen Arbeitsgruppen gemäß den Fragestellungen ergänzt.

Alle Suchergebnisse sowie alle relevanten Publikationen im Volltext wurden über ein webbasiertes Leitlinienportal der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt.

Literatur wurde bis zum Termin der Konsensuskonferenz im November 2014 berücksichtigt

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Auf Grundlage der Literatur wurden die Empfehlungen durch die AG-Leiter erarbeitet und zunächst im E-mail-Umlaufverfahren innerhalb der einzelnen AGs abgestimmt. Die Formulierung und Graduierung der Empfehlungen erfolgte über die Formulierung soll, sollte, kann (☉ Tab. 2). Alle Empfehlungen wurden in einem Delphi-Verfahren von allen Leitlinienmitarbeitern mithilfe einer 3-stufigen Entscheidungsskala abgestimmt (ja, unentschieden, nein). Zu Empfehlungen, die nicht mit Ja abgestimmt wurden, musste ein begründender Kommentar hinterlegt werden. Empfehlungen, die zu über 95 % mit Ja abgestimmt wurden, wurden bereits zu diesem Zeitpunkt verabschiedet (☉ Tab. 3).

Die Kommentare und Änderungsvorschläge der Delphirunde wurden von den Koordinatoren gesichtet und ausgewertet und auf einem Treffen der AG-Leiter diskutiert, um Dopplungen zusammenzufassen und die Zuordnung der Empfehlungen zu den einzelnen Kapiteln der Leitlinie vorzunehmen. Alle Empfehlungen, die in der ersten Abstimmung weniger als 95 % Zustimmung erhalten hatten, wurden innerhalb der AGs überarbeitet und auf einer abschließenden, zweitägigen Konsensuskonferenz erneut diskutiert. Die Konsensuskonferenz wurde durch Frau Dr. rer. hum.biol. Muche-Borowski, AWMF, als neutrale Leitlinienexpertin moderiert. In einem nominalen Gruppenprozess wurden Änderungsvorschläge gesammelt und dokumentiert und anschließend eine finale Version im Plenum mittels TED-System abgestimmt. Das Ergebnis der Abstimmung wurde dokumentiert und die Konsensusstärke gemäß ☉ Tab. 3 festgelegt. Im Anschluss an die Konsensuskonferenz erfolgte die finale Überarbeitung der Kommentare durch die AG-Leiter und die redaktionelle Zusammenstellung der Leitlinie durch die Koordinatoren (☉ Tab. 4).

Tab. 2 Schema zur Graduierung von Empfehlungen. Negative Empfehlungen werden entsprechend formuliert.

Syntax	Beschreibung
soll	starke Empfehlung
sollte	Empfehlung
kann	Empfehlung offen

Tab. 3 Konsensfindung.

Konsens	% Zustimmung
starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 – 95
mehrheitliche Zustimmung	50 – 75
kein Konsens	< 50

Tab. 4 Zeitplan.

September 2013	Ausschreibung in der Zeitschrift für Gastroenterologie
November 2013	Beauftragung der Koordinatoren durch die DGVS
28.11.2013	Anmeldung bei der AWMF
22.1.2014	Kickoff-Treffen Berlin
September 2014	Delphi-Verfahren
19.9.2014	AG-Leitertreffen Leipzig
14.–15.11.2014	Konsensuskonferenz Berlin

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Vor Publikation wurde von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften ein Votum eingeholt. Alle Fachgesellschaften stimmten der Leitlinie zu. Durch die AWMF erfolgte eine externe formale Beurteilung.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Die Leitlinie wurde von der DGVS finanziert. Vertreter der pharmazeutischen Industrie wurden nicht am Prozess der Leitlinienentwicklung beteiligt, um Neutralität und Unabhängigkeit zu wahren.

Vor Beginn der Konsensuskonferenz legten alle Teilnehmer ihre potenziellen Interessenkonflikte offen (Anhang). Hierfür wurden Interessenkonflikte schriftlich, mithilfe eines Formblatts der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), das materielle und immaterielle Interessen umfasst, erfasst und der Leitliniengruppe tabellarisch zur Verfügung gestellt. Die Interessenkonflikterklärungen wurden vor Beginn der Konsensuskonferenz aufgerufen und von der Leitliniengruppe diskutiert. Es wurde einstimmig beschlossen, dass Personen mit potenziellen Interessenkonflikten bei Abstimmungen über Empfehlungen, die von diesen Interessenkonflikten berührt werden könnten, sich ihrer Stimme enthalten. Vor jeder Abstimmung wurde erneut nach potenziellen Interessenkonflikten gefragt. Es gab keine Enthaltungen.

6. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie sowie der Methodenreport werden auf der Homepage der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.dgvs.de) zum freien Download zur Verfügung gestellt. Die Langversion der Leitlinie wird in der „Zeitschrift für Gastroenterologie“ in deutscher Sprache publiziert. Zusätzlich soll eine Kompaktversion im „Deutschen Ärzteblatt“ in deutscher und englischer Sprache publiziert werden. Unterstützend wird eine Leitlinien-App zur Verfügung gestellt. Die Leitlinienempfehlungen werden darüber hinaus auf den Kongressen und themenbezogenen Fortbildungsveranstaltungen der DGVS vorgestellt.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit der Leitlinie beträgt 5 Jahre (Februar 2020). Eine Überarbeitung der Leitlinie bei veränderter Datenlage erfolgt ggf. auch früher. Das Aktualisierungsverfahren wird koordiniert durch die DGVS-Geschäftsstelle.

B Leitlinie

1. Einleitung

Hintergrund

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist die am weitesten verbreitete Lebererkrankung der industriell entwickelten Staaten mit der höchsten Prävalenz bei den >60-Jährigen. Adipositas ist ein gemeinsamer Risikofaktor für NAFLD und Typ-

2-Diabetes. Alle 3 Entitäten zeigen eine steigende Prävalenz. NAFLD und Typ-2-Diabetes sind im Hinblick auf Inzidenz und Prognose wechselseitig assoziiert.

Patienten mit nicht alkoholischer Fettleber (NAFL) können eine nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) sowie eine Progression zur Fibrose und Zirrhose entwickeln. Die NASH-induzierte Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom (HCC) auf dem Boden einer NASH zeigen eine deutliche Zunahme als Indikationen zur Lebertransplantation (LTX). Informationen zur Langzeitprognose von NAFLD (NAFL, NASH, NASH-Zirrhose) sind limitiert.

Kinder und Jugendliche sind in industrialisierten Ländern zunehmend häufiger von NAFLD betroffen [1]. Die Prävalenz der Adipositas ist in den letzten Jahrzehnten in den westlichen [2], aber auch in asiatischen Ländern [3] erheblich angestiegen. In den vergangenen 10 Jahren hat sich die Prävalenz der Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland wie folgt verändert: 1998 waren 18,9% der Männer und 22,5% der Frauen adipös, im Jahr 2010 waren es 23,3% der Männer und sogar 23,9% der Frauen [4]. Der Anteil übergewichtiger Kinder und Jugendlicher hat sich gegenüber den 80er- und 90er-Jahren um 50% erhöht [5]. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen und auch im jugendlichen Alter gibt es bereits progrediente Formen der NASH.

Durch die Annahme eines westlichen Lebensstils und den Anstieg des Wohlstands in Schwellen- und Entwicklungsländern kann erwartet werden, dass v. a. in diesen Ländern die NAFLD ein zunehmendes medizinisches und gesundheitsökonomisches Problem werden wird. Die Entwicklung einer NAFLD hat genetische, epigenetische, ethnische, hormonelle und umweltbedingte Ursachen [6]. Der natürliche Verlauf einer NAFLD wird durch den Lebensstil wie Ernährung und körperliche Aktivität beeinflusst [7]. Zahlreiche Studien belegen, dass durch Lebensstilmodifikationen wie Ernährungsumstellung mit Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität sowohl die Transaminasen als auch die Leberhistologie verbessert werden können. Auch wenn Daten aus prospektiven multizentrischen Studien fehlen, ist eine medikamentöse Therapie der NASH mit fortgeschrittener Fibrose in Ergänzung zu konsequenten Lebensstilmodifikationen wahrscheinlich kosteneffektiv.

Der erhöhten klinischen Relevanz der NAFLD wurde in den letzten Jahren durch die Erstellung internationaler Leitlinien Rechnung getragen. Es existieren 3 evidenzbasierte Leitlinien zur Therapie der NAFLD/NASH, die 2010 von der italienischen (AISF), 2011 von der chinesischen (CASLD) sowie 2012 von den amerikanischen Fachgesellschaften (AGA/AASLD/ACG) veröffentlicht wurden.

Die genannten Leitlinien befassen sich mit Empfehlungen zu Diagnostik und praktischem Management und nutzen hierbei jeweils unterschiedliche Instrumente zur Charakterisierung der Qualität der Evidenz und der daraus abgeleiteten Stärke der Empfehlung. Während die Leitlinie der AGA/AASLD/ACG das GRADE-System mit 2 Empfehlungsstärken und 3 Evidenzgraduierungen nutzt [8], folgt die Leitlinie der AISF einem 5-stufigen Schema zur Empfehlungsgraduierung das auf 6 Stufen der Evidenz fußt [9]. Die Leitlinie der CASLD gibt für die ausgesprochenen Empfehlungen nur eine 5-stufige Evidenzgraduierung an [10]. Es liegen 2 weitere nicht evidenzbasierte Leitlinien der World Gastroenterology Association aus dem Jahr 2012 und der Asia-Pacific Working Party on NAFLD vor [11, 12] sowie ein Positionspapier der EASL [13]. Die aktuellen Publikationen, die nach Veröffentlichung o. g. Leitlinien erschienen sind, wurden kritisch gewürdigt und haben – wenn sinnvoll – Eingang in die Empfehlungen dieser Leitlinie gefunden.

Ziel der Leitlinie

Das Ziel der interdisziplinären S2k-Leitlinie „Nicht alkoholische Fettlebererkrankungen“ ist es, den aktuellen Kenntnisstand zu klinischem Bild, Diagnostik, Therapie und Pathologie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen auf Basis der wissenschaftlichen Evidenz zusammenzufassen, im Expertenkonsens zu bewerten und daraus praxisrelevante Empfehlungen abzuleiten. Die Leitlinie soll einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern. Sie soll zudem der evidenzbasierten Fort- und Weiterbildung dienen und somit eine Verbesserung der medizinischen Versorgung für die von NAFLD betroffenen Personen erreichen.

2. Definition und Histologie

Einleitende Definitionen

Die **Steatosis hepatis (Fettleber)** zeichnet sich durch eine Einlagerung von Fett in die Hepatozyten aus. Eine **Steatohepatitis** liegt dann vor, wenn neben der Steatosis hepatis zusätzlich eine Entzündung nachweisbar ist.

(starker Konsens)

Die Steatosis hepatis kann durch unterschiedliche Ursachen ausgelöst werden:

1. Alkohol (bei Überschreiten einer definierten Schwellendosis),
2. als Begleitphänomen bei anderen Erkrankungen (sekundäre Steatosis),
3. metabolisches Syndrom.

Daneben sind auch kryptogene Formen beschrieben, die sich nicht sicher diesen Ursachen zuordnen lassen.

(starker Konsens)

Kommentar

Die lichtmikroskopisch fassbare Einlagerung von Lipiden in das Zytoplasma der Hepatozyten wird als Leberzellverfettung (Steatose) bezeichnet. Eine kleintropfige (mikrovesikuläre) und eine großtropfige (makrovesikuläre) Form der Steatose können unterschieden werden, Mischformen kommen vor [14, 15]. Morphologisches Kennzeichen der nicht alkoholischen Steatose ist eine vorwiegend makrovesikuläre Akkumulation von Lipiden (v. a. Triglyzeriden) im Zytoplasma der Hepatozyten – beginnend zumeist läppchenzentral (perivenulär). Ein unterer Grenzwert der Verfettung von 5% der Parenchymfläche wird angeführt, doch scheint dieser nicht ausreichend begründet zu sein. Eine geringgradige (milde) Steatose betrifft <33%, eine mittelgradige (mäßige) 33–66% und eine hochgradige (schwere) >66% der Parenchymfläche. Das morphologische Spektrum der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) reicht von der einfachen Steatose über die Steatohepatitis zu Leberfibrose und Zirrhose und damit letztlich auch bis zum hepatozellulären Karzinom [16]. Die reine Steatose, ohne begleitende Entzündung oder Fibrose ist im Prinzip reversibel und zeigt in der Regel einen indolenten, nicht progredienten Verlauf. Die Steatohepatitis (NASH) ist die progrediente Läsion innerhalb dieses Spektrums [17, 18].

Bei einer NASH sind neben der unterschiedlich stark ausgeprägten Steatose (zumeist geringe) gemischtzellige (neutrophil granulozytäre und lymphozytäre) entzündliche Infiltrate in den Leberläppchen nachweisbar. Als weiteres diagnostisch notwendiges morphologisches Kriterium gilt der Nachweis einer Leberzellschädigung in

Form einer Zellschwellung (Ballonierung), zumeist in der Nachbarschaft verfetteter Hepatozyten und damit ebenfalls typischerweise läppchenzentral. Weitere typische, aber diagnostisch nicht notwendige histomorphologische Parameter sind der Nachweis von periportalen Glykogenlochkernen und Lipogranulomen. In den ballonierten Leberzellen können zumeist kleine, schlecht entwickelte Zytoplasmaeinschlüsse in Form von Mallory-Denk-Bodies (MDB) nachweisbar sein. Die Fibrose beginnt ebenfalls zunächst läppchenzentral in Form einer perivenulären und perisinusoidalen Fibrose sowie z. T. auch perizellulären Fibrose (Fibrose vom Maschendrahttyp). Im weiteren Verlauf kommt es zu portaler Fibrose mit Ausbildung von brückenbildenden (portoportalen und portozentralen) Septen. Kein einziger der aufgeführten Parameter ist per se diagnostisch für das Vorliegen einer NASH; auch die Kombination von Steatose und (geringer) lobulärer Hepatitis sollte ohne den gleichzeitigen Nachweis einer Leberzellschädigung in Form einer Zellschwellung (Ballonierung) nicht als sog. Minimalkriterium herangezogen werden [17, 19, 20].

Erkrankungen, die direkt oder indirekt eine NAFLD verursachen können

Statements

1. Eine Fettleber oder Fettleberhepatitis kann durch zahlreiche Erkrankungen oder Ursachen ausgelöst werden, z. B.: alkoholische Lebererkrankung, Medikamenten- oder Chemotherapie, Hepatitis C-Virusinfektion, Fettstoffwechselstörungen oder Mangelernährung. Diese Differenzialdiagnosen sollen zwingend berücksichtigt werden, da sich für diese unterschiedlichen Ätiologien teils spezifische Therapiekonsequenzen ergeben. (starker Konsens)
2. Die **alkoholische Fettleber (AFL)** und die **alkoholische Fettleberhepatitis (ASH)** werden durch chronischen Alkoholabusus (Alkoholmissbrauch) verursacht (Definition und Schwellendosis siehe unten). (starker Konsens)
3. Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung ist definiert als Steatosis hepatis ohne signifikanten Alkoholkonsum oder andere Ursachen für eine sekundäre Steatose. Das häufig verwendete Akronym ist **NAFLD** (von **non-alcoholic fatty liver disease**). NAFLD umfasst ein Spektrum von Lebererkrankungen, welche durch vermehrte Fettspeicherung in der Leber charakterisiert sind und von der alleinigen „blanden“ Steatosis hepatis (nicht alkoholische Fettleber, **non-alcoholic fatty liver NAFL**), über die nicht alkoholische Fettleberhepatitis (**non-alcoholic steatohepatitis, NASH**), bis zur Zirrhose und hin zum hepatozellulären Karzinom (HCC) reichen. (starker Konsens)
4. Zwischen pädiatrischen und adulten NAFLD-Patienten gibt es u. a. hinsichtlich der Ätiologie, Epidemiologie und der Pathologie spezifische Unterschiede (s. Pädiatrie). (starker Konsens)

Kommentar

In Analogie zur nicht alkoholischen Fettleber bei Erwachsenen wird der Begriff NAFL auch für die nicht alkoholische Fettleber im Kindesalter 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 NAFL im Kindesalter wird gefordert, dass mindestens 5 –

10% des Lebergewichts aus Fett besteht. In Analogie zur Diagnostik der Fettlebererkrankung des Erwachsenen werden eine geringgradige (milde) Steatose (weniger als ein Drittel der Hepatozyten betroffen), eine mittelgradige (mäßige) Steatose (zwei Drittel der Hepatozyten betroffen) und eine hochgradige (schwere) Steatose (mehr als zwei Drittel der Hepatozyten betroffen) unterschieden. Etwa 4000 Kinder und Jugendliche in Deutschland weisen ein erhöhtes Risiko für eine frühzeitig progrediente Leberfibrose bzw. Zirrhose auf. Die Beurteilung der pädiatrischen, nicht alkoholischen Fettlebererkrankung bzw. -hepatitis lehnt sich zwar an die Erwachsenen-NASH an, kann jedoch unterschiedliche morphologische Aspekte aufweisen. Generell findet man in NASH-Lebern von Kindern und Jugendlichen weniger lobuläre, dafür vermehrt portale entzündliche Veränderungen und auch eher eine portale und weniger eine perisinusoidale, intraazinäre Fibrose. Diese histologische Besonderheit könnte die frühzeitige Progression des NAFLD-Score bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen erklären. Die Biopsien zeigen eine deutlichere Verfettung als beim Erwachsenen-NASH-Typ. Die für Erwachsene charakteristische hepatozytäre Ballonierung fehlt ebenso wie eine deutliche lobuläre Inflammation inkl. der perisinusoidalen Fibrose. Lediglich in 12% der Fälle liegt eine vergleichbare histologische Erscheinungsform bei Kindern und Erwachsenen vor.

Abgrenzung der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) zur alkoholischen Fettlebererkrankung (AFLD)

Empfehlung

Die Schwellendosis für eine hepatotoxische Alkoholwirkung ist interindividuell sehr unterschiedlich, abhängig von individuellen Kofaktoren und Komorbiditäten. Um eine NAFLD von einer ALD oder Mischformen zu unterscheiden, kann ein täglicher Alkoholgrenzwert von 10 g bei der Frau und 20 g beim Mann angenommen werden. Bei höheren täglichen Alkoholgrenzen kann eine alkoholische Fettleber nicht sicher ausgeschlossen werden. (Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

In nahezu allen Studien, die zu NASH und ASH existieren, wird eine Leberzellverfettung dokumentiert. Die makrovesikuläre Steatose resultiert aus der Diskrepanz zwischen Synthese und/oder Export von Lipiden aus den Hepatozyten. Die mikrovesikuläre Steatose als möglicher Vorläufer der makrovesikulären Steatose wird als Folge eines schweren hepatozytären Schadens verstanden, als Resultat einer gestörten Betaoxidation von Fettsäuren [21, 22]. Auch die Toxizität bestimmter Medikamente kann zu einer mikrovesikulären Leberzellverfettung führen. Im Verlauf einer NASH bzw. ASH kann es zum vollständigen Verlust des Fettes kommen, sodass bspw. eine kryptogene Zirrhose mit lediglich geringer Leberzellverfettung nicht selten auf eine NASH zurückzuführen ist.

Lobuläre und/oder portale Entzündung und hepatozytäre Ballonierung: NASH und ASH zeichnen sich durch ein lobuläres Entzündungszellinfiltrat mit einer wechselhaften Anzahl von Leukozyten aus. Die Entzündungszellen umgeben dabei nicht selten ballonierte Hepatozyten. Sogenannte Lipogranulome, d. h. Entzündungszellen (inkl. Kupffer-Zellen und eosinophile Granulozyten), die einen verfetteten Hepatozyten umgeben, können vorhanden sein, gelten jedoch nicht als pathognomonisch. Der direkte Leberzellschaden zeigt sich in einer Ballonierung der Hepatozyten, die bis hin zu Nekrosen bzw. Apoptosen fortschreiten

kann. Hepatozyten der Zone 3 sind am häufigsten betroffen. Mallory-Denk-Bodies stellen kein differenzialdiagnostisches Kriterium zwischen NASH und ASH dar [23].

Fibrose: Das charakteristische Fibrosemuster von ASH und NASH ist eine perizelluläre Faserneubildung. Kollagen findet sich innerhalb der Disse-Räume. Sowohl bei ASH als auch bei NASH ist zunächst die Zone 3 betroffen, wobei in der Leber von Patienten mit Typ-2-Diabetes (NASH-Patienten) nicht selten eine periportale Fibrose beobachtet wird. Es scheint so zu sein, dass die alkoholische Steatohepatitis eher eine portalfeldbetonte Fibrose aufweist. Für sich allein stellt dieses Fibrosierungsmuster kein relevantes differenzialdiagnostisches Kriterium dar.

Eine sichere Differenzialdiagnose ASH–NASH kann allein aufgrund histologischer Kriterien im Allgemeinen nicht erfolgen. Es gibt ggf. Hinweise, die die Differenzialdiagnostik erleichtern können. Publierte Belege zur Differenzialdiagnostik finden sich bisher jedoch nicht: Die mikrovesikuläre Steatose oder die „schaumige“ Degeneration der Leber scheinen ein Hinweis auf eine beginnende hepatische Dekompensation bei Patienten mit ASH zu sein und sind bei NASH seltener.

Patienten mit NASH weisen zumeist eine höhergradige Leberzellverfettung auf als solche mit ASH. Die periportal lokalisierten Hepatozyten zeigen häufiger eine nukleäre Vakuolisierung (Glykogenlochkerne). Lediglich bei dekompensierter ASH kann es zu einer nennenswerten Cholestase kommen, wobei diese zumeist intrakanalikulär und u.U. auch durch Sekundärphänomene wie Pankreatitis oder Hämolyse mitverursacht ist.

Generell gilt, dass das entzündliche Infiltrat bei NASH etwas geringer ausgeprägt ist als bei ASH. Mallory-Denk-Bodies sind häufiger und ausgeprägter bei ASH als bei NASH. Eine sog. Satellitose, eine granulozytäre Demarkierung eines Hepatozyten mit MDB, ist häufiger in ASH- als in NASH-Lebern nachweisbar. Als hinweisend, wenn auch nicht spezifisch für eine ASH gelten die sog. sklerosierenden hyalinen Nekrosen, meist in Kombination mit obliterativen Gefäßläsionen. Letztere sollen für die nicht zirrhotische portale Hypertension bei Patienten mit ASH verantwortlich sein. Sklerosierende hyaline Nekrosen werden als Kombination von Leberzellnekrosen und -verlust (prädominant in Zone 3) und dichter, perivenulärer und perisinusoidaler Fibrose bis hin zu venöser Obliteration (mit oder ohne MDB) verstanden.

Die venöse bzw. perivenuläre Fibrose, Phlebosklerose und die (seltener) lymphozytäre Phlebitis kommen häufiger in ASH- als in NASH-Lebern vor. Die Phlebosklerose ist ein häufiges Zeichen bei alkoholassoziierter Leberzirrhose.

Eine Cholestase wird in etwa einem Drittel aller Lebern mit ASH gefunden. Sie ist bei Patienten mit NASH seltener. Duktuläre Proliferate sind häufiger bei ASH als bei NASH anzutreffen (► Tab. 5).

Tab. 5 Merkmale zur Differenzialdiagnostik ASH und NASH.

Befund	ASH	NASH
Steatose	+	++
Ballonierung	++	++
lobuläre Entzündung	++	+ / ++
portale granulozytäre Entzündung	++	- / +
Mallory-Denk-Bodies (MDB)	+++	+
Satellitose	+++	-
akute Cholestase	+	-
perisinusoidale Fibrose	+	+
sklerosierende hyaline Nekrose	++	-
obliterative venöse Okklusion (VOD)	++	-

Definition des Zusammenhangs zwischen NAFLD und metabolischem Syndrom

Definition metabolisches Syndrom

Statement

Das metabolische Syndrom besteht aus einem Cluster von Komponenten, die Hinweise für das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko geben. Übergewicht bzw. Adipositas gelten als die wichtigsten Promotoren des metabolischen Syndroms.

(starker Konsens)

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

(starker Konsens)

Kommentar

Patienten mit Diabetes mellitus zeigen neben den Lochkernen auch eine Fibrose, die zumeist in Zone 1 beginnt. Dort finden sich u.U. auch Mallory-Denk-Bodies. Patienten, die eine deutliche Gewichtserhöhung oder einen jejuniolealen Bypass mit NAFL aufweisen, zeigen eher eine portale Inflammation neben einer geringen portalen Fibrose.

Die Mehrzahl der NAFLD Fälle zeigt eine sehr starke Assoziation mit Adipositas/Diabetes mellitus Typ 2 [27, 28], einige Studien berichten auch von einer NAFLD-Prävalenz in der normalgewichtigen Bevölkerung in Höhe von 7 – 16% [29, 30].

Die in ► Tab. 6 angegebenen Definitionen des metabolischen Syndroms unterscheiden sich im Wesentlichen in den Grenzwerten für den Taillenumfang. Diese Grenzwerte werden in Europa entsprechend den WHO-Empfehlungen am häufigsten eingesetzt, um den Taillenumfang festzulegen, ab der keine weitere Gewichtszunahme erfolgen soll (IDF) bzw. eine Gewichtsreduktion indiziert ist (AHA/NHLBI). Letztere ist zudem als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor definiert [31].

Definition sekundärer Steatosen

Empfehlung

Hepatische Steatosen, die nicht auf dem Boden von Alkoholabusus oder Komponenten des metabolischen Syndroms entstehen, sollen unter dem Begriff sekundäre Steatosen zusammengefasst werden.

(starker Konsens, starke Empfehlung)

Dabei sollte jedoch eine Nomenklatur bevorzugt werden, bei der neben der kausalen Ursache auch die resultierende Pathologie beschrieben wird, z.B. „durch parenterale Ernährung induzierte Steatosis“ oder „Tamoxifen-induzierte Steatohepatitis“.

(starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung der NASH bzw. ASH gegenüber Hepatitis C-Infektion bzw. medikamentös-toxischer Leberschädigung ist möglich. Kombinationsbilder aus diesen Erkrankungen erfordern die Diskussion und Einbeziehung der klinischen Parameter, um die wesentlichen Teilursachen herausarbeiten zu können [12, 32].

Die charakteristischen portalen entzündlichen Infiltrationsmuster der HCV-Infektion erlauben eine Abgrenzung gegenüber einer ASH bzw. einer NASH. Im Einzelfall müssen Kombinations-

metabolische Risikofaktoren		AHA/NHLBI (American Heart Ass./National Heart, Lung, and Blood Institute)	IDF (International Diabetes Federation)
Taillenumfang	Männer	≥ 102 cm	≥ 94 cm
	Frauen	≥ 88 cm	≥ 80 cm
Triglyzeride		≥ 150 mg/dl oder medikamentöse Behandlung	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oder medikamentöse Behandlung
HDL-Cholesterin	Männer	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl (1,03 mmol/l)
	Frauen	< 50 mg/dl oder medikamentöse Behandlung	< 50 mg/dl (1,29 mmol/l) oder medikamentöse Behandlung
Blutdruck	systolisch	≥ 130 mmHg	≥ 130 mmHg
	diastolisch	≥ 85 mmHg oder Antihypertensiva	≥ 85 mmHg oder Antihypertensiva
Nüchtern glukose		≥ 100 mg/dl oder Antidiabetika	≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder Typ-2-Diabetes

Tab. 6 Kriterien für die Diagnose des metabolischen Syndroms.

Ein metabolisches Syndrom liegt vor, wenn ≥ 3 der Risikofaktoren nachweisbar sind (nach der AHA/NHLBI-Definition [24]) bzw. ein erhöhter Taillenumfang plus 2 weitere Risikofaktoren (nach der IDF-Definition [25]). Nach einem Konsensuspapier aus dem Jahr 2009 darf auf die obligatorische Komponente „Taillenumfang“ der IDF-Definition verzichtet werden, sodass 3 von 5 Risikofaktoren für die Diagnose eines metabolischen Syndroms in beiden Systemen genügen [26].

bilder (HCV bei Patienten mit NASH) unter Wichtung klinischer Daten diskutiert werden. Eine chronische Hepatitis C-Virusinfektion kann ebenfalls zu einer makrovesikulären Leberzellverfettung führen. Insbesondere zeigen Patienten, die mit einem Genotyp 3 HCV-Virus infiziert sind zumeist eine höhergradige Leberzellverfettung. Hier fehlen allerdings die typischen hepatozytären Ballonierungen sowie die intralobuläre granulozytäre Entzündung, die bei ASH bzw. NASH anzutreffen sind.

Die medikamentös-toxische Hepatitis zeichnet sich durch eine portale und vor allem intraazinäre Entzündung aus, die vorwiegend aus neutrophilen und auch eosinophilen Granulozyten besteht. Darüber hinaus findet man Cholestase, in schweren Fällen Leberzellnekrosen. Eine Leberzellverfettung gehört per se nicht zur „Arzneimittelhepatitis“ (Ausnahmen sind z. B. Tamoxifen und Amiodaron), betrifft aber häufig Patienten, die bestimmte Risikofaktoren (BMI, Diabetes mellitus) aufweisen (Tab. 7).

Definition der kryptogenen Zirrhose und der Abgrenzung gegenüber NASH

Empfehlung

Ein signifikanter Anteil – jedoch nicht alle – der mutmaßlichen kryptogenen Zirrhosen können einer nicht mehr aktiven („ausgebrannten“) NASH zugeordnet werden. Voraussetzungen dafür sind:

(I) andere Risikofaktoren/Lebererkrankungen wurden ausgeschlossen und

(IIa) ein oder mehrere metabolische Risikofaktoren (Adipositas, Diabetes oder Dyslipidämie) liegen vor oder haben in der Vergangenheit vorgelegen oder

(IIb) histologische Kriterien einer NASH liegen vor. (starker Konsens, Empfehlung offen)

Tab. 7 Sekundäre Ursachen der Steatosis hepatis (modifiziert nach [33] und [34]).

sekundäre Ursachen der Steatosis hepatis	
<i>Hepatitis C-Virus</i>	
<i>Morbus Wilson</i>	
Fettstoffwechselstörungen	Abetalipoproteinämie Hypobetalipoproteinämie familiäre Hyperlipidämie Glykogenosen Weber-Christian-Syndrom Lipodystrophie hereditäre Fruktoseintoleranz Cholesterolesterspeichererkrankung (CESD)
ernährungsbedingte Ursachen	totale parenterale Ernährung Mangelernährung Kurzdarmsyndrom
Schwangerschaft	akute Schwangerschaftsfettleber
Medikamente	mikrovesikuläre Verfettung: Valproinsäure Tetrazykline Nukleosidanaloga Acetylsalicylsäure Didanosin Stavudin MDMA (Amphetamine) makrovesikuläre Verfettung: Amiodaron Tamoxifen Methotrexat Kortikosteroide ART
<i>Reye-Syndrom</i>	
Darmerkrankungen	Zöliakie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
Metalle	Antimon Bariumsalze Borate Chromate Phosphor Kupfer

Histologische Veränderungen im Verlauf von NAFL, NASH und NASH-Zirrhose

Empfehlungen

1. Ist eine sichere Unterscheidung einer NAFL von der NASH und der NASH-Zirrhose erforderlich, soll eine histologische Untersuchung durchgeführt werden. (Konsens, starke Empfehlung)
2. Zur Erfassung von Fibrose, nekroinflammatorischer Aktivität und ballonierender Zellschädigung ist die Leberbiopsie den nicht invasiven Scoring-Systemen überlegen. (Konsens)

Kommentar

In der klinischen Praxis ist es bislang nicht möglich, ohne Durchführung einer Leberbiopsie allein auf Basis nicht invasiver diagnostischer Tests verlässlich zwischen einer einfachen Steatose und einer Steatohepatitis zu unterscheiden [17, 35]. Auch gilt der histologische Nachweis einer anhaltenden Leberzellschädigung als bester Marker zur Beurteilung der Progredienz der Lebererkrankung. Der natürliche Verlauf der NAFLD ist im Einzelfall nicht vorhersehbar. Nur ein kleiner Prozentsatz der Betroffenen zeigt eine Progredienz der Lebererkrankung: Man nimmt an, dass sich eine einfache Steatose in etwa 10–20% in eine NASH und diese sich in weniger als 5% in eine Zirrhose weiterentwickeln kann. Trotzdem gelten NAFL und NASH heute als wichtigste Ursache der sog. kryptogenen Leberzirrhose.

Aus prognostischen Gründen wurden folgende histopathologische Typen einer NAFLD von der Cleveland-Gruppe vorgeschlagen:

Typ 1 mit einfacher Steatose; Typ 2 mit Steatose und Entzündung; Typ 3 mit Steatose und Zellschwellung (Ballonierung); Typ 4 mit Steatose, Zellschwellung (Ballonierung) und MDBs oder Fibrose. Eine Progredienz zur Zirrhose findet sich vorwiegend bei den Typen 3 und 4, die beide dem typischen histopathologischen Bild einer NASH entsprechen.

Verfettung, entzündliche Veränderungen und hepatozelluläre Schädigungszeichen werden häufig semiquantitativ nach dem sog. Brunt-Score [19] zusammengefasst (Tab. 8).

Tab. 8 NASH-Aktivitätsgrad (nach dem Brunt-Score).

Aktivitätsgrad	Steatose	Ballonierung	Inflammation
mild Grad 1	1–2 (bis 66%)	minimal	lobulär: 1–2 portal: keine bis mild
moderat Grad 2	2–3 (>33%, mitunter >66%)	deutlich	lobulär: 2 portal: mild bis moderat
schwer Grad 3	3 (≥66%)	stark ausgeprägt	lobulär: 3 portal: mild bis moderat

Der NAS (NAFLD activity score, Tab. 9) stellt eine Weiterentwicklung des Brunt-Score dar. Für die Ermittlung des NAS wird jede der Komponenten Steatose, lobuläre Entzündung und hepatozytäre Ballonierung semiquantifiziert und anschließend zu einem Gesamtscore addiert.

Bewertung und semiquantitative Auswertung zur Gradeinteilung:

Grad der Verfettung

- < 5% = Grad 0
- 5–33% = Grad 1
- 34–66% = Grad 2
- mehr als 66% = Grad 3

Graduierung der lobulären Entzündung

- abwesend = Grad 0
- bis 2 Herde pro Gesichtsfeld (200-fache Vergrößerung) = Grad 1
- 2 bis 4 Herde pro Gesichtsfeld = Grad 2
- mehr als 4 Herde pro Gesichtsfeld = Grad 3

In die Kategorie Entzündung fallen auch Lipogranulome.

Ballonierung

- abwesend = Grad 0
- wenige ballonierete Hepatozyten = Grad 1
- zahlreiche ballonierete Hepatozyten = Grad 2

Dieses Scoringssystem ist gut reproduzierbar und kann die Basis zur Entscheidung bieten, ob eine Steatohepatitis zu diagnostizieren ist oder nicht: 0–2 definitiv keine Steatohepatitis, 3 und 4 fragliche, 5 oder mehr definitive Steatohepatitis. Das Scoring ist ebenfalls anwendbar auf pädiatrische Fälle.

Die Stadieneinteilung entsprechend dem Fibrosegrad (Tab. 10, nach Kleiner et al. [20]) sollte zusätzlich bewertet werden: Stadium 1 wird unterteilt in 1a mit leichter Fibrose zentral, 1b dichte perisinusoidale Fibrose mit Zentralvenensklerose und angrenzender perisinusoidaler Faservermehrung. 1c bezeichnet nur die portale Fibrose, was im Frühstadium durchaus vorkommt. Die höheren Stadien 2 bezeichnen portale und zentrale Fibrose. In Analogie zur Stadieneinteilung der chronischen viralen Hepatitis wird als Stadium 3 eine brückenbildende Fibrose bezeichnet und Stadium 4 entspricht einer Zirrhose. Die Anwesenheit von MDB sollte zusätzlich miterfasst werden.

Die vorgeschlagenen Scoringssysteme sind noch nicht allgemein akzeptiert. Zahlenwerte allein sollten nicht die histologische Diagnose ersetzen [36].

Tab. 9 NAS: NAFLD-Aktivitätsgrad (Grading).

NAS	Steatose (Prozent Fetteinlagerung in Hepatozyten)	ballonierete Hepatozyten	Inflammation, lobulär
0	< 5% (0)	keine (0)	keine (0)
3	5–33% (1)	wenig (1)	1–2 Foci pro 20-x-Feld (1)
6	34–66% (2)	zahlreich (2)	2–4 Foci pro 20-x-Feld (2)
8	> 66% (3)	zahlreich (2)	> 4 Foci pro 20-x-Feld (3)

Die Zahlen in Klammern geben den NAS für jedes histologische Kriterium an. Hier ist beispielhaft angegeben, wie sich der NAS zusammensetzen kann.

Tab. 10 Fibrosegrad (Staging), nach Kleiner et al. [20].

Stage	histologisches Bild
0	keine Fibrose
1a	Zone 3, perisinusoidale Fibrose, zur Identifizierung ist eine Faserfärbung erforderlich
1b	Zone 3, perisinusoidale Fibrose, bereits in Hämatoxylin-Eosin-Färbung zu erkennen
1c	nur periportale/portale Fibrose
2	Zone 3, plus portale/periportale Fibrose
3	wie oben, aber mit brückenbildender Fibrose
4	Zirrhose

Abschließend bleibt anzumerken, dass die strukturellen diagnostischen Kriterien einer NAFLD in der Leber ungleichmäßig verteilt vorkommen können, sodass die histologische Diagnose auf Basis der Leberbiopsie mit einem beträchtlichen Stichprobenfehler („sampling error“) verbunden sein kann. Dies betrifft sowohl die diagnostische Abgrenzung Steatose/Steatohepatitis als auch die Abschätzung des Ausmaßes der Fibrose („staging“).

Chemotherapieassoziierte Steatohepatitis (CASH)

Statement

Der Einfluss von Medikamententoxizität und „targeted therapy“ auf die Ausprägung und den Verlauf der CASH ist noch nicht gesichert.
(starker Konsens)

Kommentar

Schwere Leberveränderungen wurden nach vorausgegangener Chemotherapie im Rahmen von Leberresektionen v. a. kolorektaler Metastasen beobachtet. Diese Nebenwirkungen einer Chemotherapie auf die den Tumor umgebende Leber können zu postoperativen Leberfunktionseinschränkungen führen. Die beschriebenen Veränderungen ähneln den histologischen Befunden, die nach Konditionierungschemotherapie und anschließender allogener Stammzelltransplantation an der Leber erhoben wurden. Die Leberschäden nach Chemotherapie sind dabei entscheidend vom Grad der Lebererschädigung abhängig. Nach neoadjuvanter Chemotherapie kann nicht nur ein sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) auftreten, sondern auch eine unterschiedlich ausgeprägte hepatozytäre Schädigung, von einer leichten Steatose über Steatohepatitis bis hin zur Kombination Steatohepatitis mit SOS. Generell können alle Zellpopulationen der Leber Ziel medikamentöser Schädigungen sein. Cholangiozyten gelten als relativ inert. Hepatozyten, gefolgt von Gefäßendothelien, sind die primären Zellsysteme, deren Schädigung auch lichtmikroskopisch sichtbar werden kann. Die Veränderungen reichen bis hin zur Fibrose begleitet von Gefäßwandschäden und parenchymatösen Blutungen [37].

Leberzellverfettung: Die Leberzellverfettung nach Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) gilt generell nach Absetzen der Therapie als reversibel. Insbesondere bei präexistenter Fettleber treten aber vermehrt Komplikationen auf, wenn eine Leberresektion durchgeführt wird. Eine chemotherapieinduzierte Leberzellverfettung kann zu Funktionseinbußen nach Leberresektion führen.

Steatohepatitis: Man weiß, dass z. B. 5-FU, Taxane oder auch platinhaltige Chemotherapeutika oxidativen Stress nicht nur auf Tumor-, sondern auch auf nicht neoplastische Parenchym- und Stromazellen ausüben [38]. Es wird daher in der Literatur der Begriff

„CASH“ (chemotherapieassoziierte Steatohepatitis) [39, 40] vorgeschlagen.

Für einige Medikamente ist der Metabolisierungsweg detailliert bekannt. So gilt der Topoisomerase-I-Hemmer Irinotecan (CPT11) als Auslöser einer CASH – selbst in einer nicht vorgeschädigten Leber. Man nimmt an, dass aufgrund der Glukuronidierung im Hepatozyten eine prädominante hepatozytäre Schädigung vorliegt. Als Ausdruck der subletalen Leberschädigungen kommt es zu Ballonierungen, zu mikrovesikulären Verfettungen und schließlich zur Entzündung mit konsekutiver Fibrose. Die hepatozelluläre Cholestase gilt, wie die Ballonierung, als Zeichen der direkten Zellschädigung. Da Irinotecan in der Therapie des kolorektalen Karzinoms fast ausschließlich in Kombination mit dem Antimetaboliten 5-Fluorouracil verwendet wird, können sich die hepatotoxischen Wirkungen addieren.

Gefäßendothelschädigung: Die Endothelzellen können ebenfalls durch oxidativen Stress geschädigt werden. Histologisch zeigt sich eine Okklusion der Gefäße durch Bindegewebe [40–43] wobei es zu einem Nebeneinander von Entzündung, Fibrose und lokaler Thrombose mit embolischem Verschluss nachgeschalteter kleiner und größerer Gefäße kommt. Durch Schädigung dieser Zellen in den terminalen hepatischen Venolen und sublobulären Venen kommt es einerseits zur Aktivierung der Gerinnungskaskade (Thrombose), andererseits zur Hyperfibrinolyse (Blutungen). Die Folge dieser disseminierten intravasalen Gerinnung in der Leber ist die Entzündung mit konsekutiver Fibrose, bis hin zum Gefäßverschluss. Makroskopisch imponieren diese Lebern als blutreich, spongiös und livide verfärbt (sog. „blue liver“) und sind elastizitätsvermindert. Auch dabei kann es zur Addition der Effekte verschiedener Substanzen kommen.

Platinhaltige Chemotherapeutika (insbesondere Oxaliplatin) besitzen ebenfalls starkes hepatotoxisches Potenzial (Endothelschädigung, sinusoidale Läsionen, SO-Syndrom). In Leberresektaten von Patienten, die mit einer Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin behandelt wurden, finden sich neben der Sinusoidschädigung mit Blutungen, Gefäßthrombosen und -fibrosen auch Zeichen der CASH mit hepatozytären Nekrosen, Leberzellverfettung und Cholestase. Diese Veränderungen können bereits 20 Tage nach Therapiebeginn sichtbar sein. Die histologischen Veränderungen nach Anwendung zielspezifischer Therapien, wie z. B. durch monoklonale Antikörper gegen den EGF-Rezeptor oder VEGF (targeted therapy, monoklonale Antikörper (Namensendung „-mab“) oder sog. small molecules (Namensendung „-mib“ oder „-nib“) sind bisher nicht kontrolliert untersucht.

Klassifikationssystem zur Stadieneinteilung: Die genaue Beziehung von Leberzellverfettung und SOS ist bislang nicht klar definiert. Eine weitere offene Frage ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung. Darüber hinaus ist unklar, ob die histologischen Veränderungen reversibel sind. Eine lineare Korrelation von Leberschädigung und erhöhten Leberwerten im peripheren Blut scheint nicht zu existieren. Bisher gibt es weder ein klinisches noch ein histologisches Klassifikations- oder Graduierungssystem, das eine „Stadieneinteilung“ der Veränderung ermöglicht und v. a. keines, das eine Prognoseabschätzung erlaubt.

Somit kann nur empfohlen werden, bei Risikopatienten für die Entwicklung einer Fettleber (z. B. hoher BMI, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus u. a.) eine besondere Überwachung der Leberfunktion vor Leberresektion durchzuführen [41, 44]. Bestehen vor Einleitung der Chemotherapie erhöhte Leberwerte, die nicht auf den Leberbefall durch den Tumor zurückgehen, sollte neben einer engmaschigen laborchemischen Kontrolle die Möglichkeit einer Leberbiopsie erwogen werden, um das genaue Ausmaß von Leberzell-

verfettung, Ballonierung oder Fibrose zu quantifizieren. Insbesondere sollte in Studien bei Patienten, die nach Chemotherapie leberreseziert werden, die histologische Aufarbeitung des die Metastase umgebenden Lebergewebes besondere Beachtung finden.

3. Epidemiologie

Prävalenz und Inzidenz von NAFL und NASH

Statements

1. Die Prävalenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung liegt weltweit bei ca. 20 – 30 %, sie variiert in Abhängigkeit der untersuchten Population, der Ethnizität und der verwendeten diagnostischen Modalität.
(starker Konsens)
2. Die Prävalenz der NAFLD hat in der Gesamtbevölkerung vor allem bei Männern zugenommen. Es besteht eine positive Korrelation zwischen NAFLD und verschiedenen metabolischen Parametern (Bauchumfang, Body-Mass-Index, Triglyzeride).
(starker Konsens)
3. Die Prävalenz von NAFL ist signifikant höher bei übergewichtigen Jungen im Vergleich zu Mädchen.
(starker Konsens)
4. Eine histologisch gesicherte NASH wurde in 2 – 15 % potenzieller Lebendspender vor Lebertransplantation beschrieben. In Risikopopulationen wurden Prävalenzen der NASH von bis zu 50 % geschätzt.
(starker Konsens)

Kommentar

Untersuchungen zur Punktprävalenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung zeigen eine große Variabilität, welche z. T. 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. Die Prävalenz der histologisch gesicherten NAFLD betrug in zwei Studien mit Lebendspendern 20 und 51 % [45, 46]. Wurde die NAFLD sonografisch definiert, lag die Prävalenz je nach untersuchter Population zwischen 17 und 46 %, die MR-tomografisch bestimmte Prävalenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung lag in einer Studie aus den USA bei 31 % [28]. Bedacht werden sollte, dass durch Verwenden der Sonografie bei geringeren Verfettungsgraden (weniger als 20 – 30 %) die Häufigkeit einer NAFLD unterschätzt werden kann [47]. Alter und Geschlecht beeinflussen die Prävalenz der NAFLD. Verschiedene Studien ermittelten eine höhere Prävalenz der NAFLD mit zunehmendem Alter [28]. Populationsbasierte Untersuchungen an größeren Kohorten zeigten mit 19 – 31 % eine höhere Prävalenz der NAFLD bei Männern (vs. 15 – 16 % bei Frauen) [28, 48, 49]. Diese Unterschiede treffen wohl v. a. für übergewichtige Patienten zu. Bei schlanken Patienten [30] und bei Patienten mit NASH scheint der Einfluss des Geschlechts weniger klar zu sein [50].

Die berichteten Prävalenzen der NAFLD innerhalb Europas differieren leicht, wobei der Zeitraum der Erhebung und die Untersuchungsmethoden berücksichtigt werden müssen. Die Prävalenzschätzungen für Erwachsene variierten in Europa zwischen 26 % (Italien) und 46 % (Griechenland), wobei in Deutschland eine Prävalenz der NAFLD von 30 % ermittelt wurde [51]. Für die USA wurde eine Prävalenz von bis zu 31 % ermittelt [48, 52]. Im asiatischen

Raum variiert die Prävalenz der NAFLD zwischen 5 und 30 % und liegt in den meisten Studien aus urbanen Gebieten Asiens zwischen 20 und 30 % [2]. Niedrigere Prävalenzraten um 9 % wurden aus ländlichen Gebieten Indiens berichtet [53]. Die Datenlage für andere Regionen, insbesondere Afrika, ist unzureichend, da hier wenige repräsentative populationsbasierte Studien durchgeführt wurden.

Die Ethnizität und damit verbundene genetische Unterschiede sowie Unterschiede im Lipidmetabolismus und der Körperfettverteilung scheinen die Prävalenz der NAFLD ebenfalls zu beeinflussen [54]. Im asiatischen Raum liegt die Prävalenz der Adipositas deutlich unter der in westlichen Ländern geschätzten Prävalenz. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die Häufigkeiten der NAFLD nicht wesentlich [2]. Aus den USA zeigen mehrere Studien, dass spanischstämmige Amerikaner eine signifikant höhere Prävalenz der NAFLD aufweisen als weiße Amerikaner. Auch die Rate an NASH könnte hier erhöht sein [55]. Afroamerikaner zeigen die niedrigste NAFLD-Prävalenz aller ethnischen Gruppen in den USA [2, 54].

Es gibt keine populationsbasierten Studien zur Prävalenz der NASH, da hierfür die Gewinnung einer Leberhistologie notwendig ist. In einer älteren Autopsiestudie an 351 Patienten aus Kanada, die keine offensichtliche Alkoholanamnese hatten, zeigte sich bei 2,7 % der schlanken Patienten und bei 18,5 % der adipösen Patienten eine NASH [56]. Jüngere Studien ergaben eine Prävalenz der NASH von 2,2 – 15 % bei potenziellen Lebendspendern vor Lebertransplantation [45, 57] und von 12 % bei amerikanischen Armeeingehörigen [55].

Die Inzidenz der NAFLD wurde bisher nur in wenigen populationsbasierten Studien untersucht. Aus China wurde eine jährliche Inzidenzrate von 9,1 % berichtet [58]. Eine systematische Übersichtsarbeit zeigte Inzidenzraten von 31 und 86 je 1000 Personenjahre basierend auf 2 japanischen Arbeiten, gleichzeitig wurde jedoch eine deutlich geringere Inzidenzrate von 29 Fällen je 100 000 Personenjahre in einer englischen Arbeit berichtet [28]. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse werden weitere Studien benötigt, um genauere Aussagen zur Inzidenz der NAFLD treffen zu können.

Prävalenz der NASH-Zirrhose

Statements

1. Es gibt keine Daten zur Prävalenz der NASH-Zirrhose.
(starker Konsens)
2. Die NASH-induzierte Leberzirrhose und das HCC auf dem Boden einer NASH zeigen eine deutliche Zunahme als Indikation zu Lebertransplantationen.
(starker Konsens)

Kommentar

Verschiedene Studien aus den USA zeigen in den vergangenen Jahren eine deutliche Zunahme der NASH-induzierten Leberzirrhose als Indikation zur LTX. Während im Zeitraum bis 2003 bei nur etwa 1 % der Transplantatempfänger die Diagnose einer NASH etabliert werden konnte, zeigen mehrere retrospektive Datenbankanalysen im Zeitraum bis 2010 einen Zuwachs auf 7,7 – 9,7 %. Damit stellt die NASH-induzierte Leberzirrhose in den USA die dritt- bis vierthäufigste Indikation zur LTX dar und ist gleichzeitig die nicht maligne Grunderkrankung mit der größten Wachstumstendenz [59 – 62].

Im Vergleich zu anderen Indikationen haben Organempfänger mit einer NASH-induzierten Leberzirrhose ein höheres durchschnittli-

ches Lebensalter [60, 62 – 64]. In der Altersgruppe der über 65-Jährigen zeigte sich entsprechend ein Anstieg der Transplantationen bei NASH-bedingter Leberzirrhose von 10% im Jahr 2007 auf 13% im Jahr 2010, sodass die NASH in diesem Patientenkollektiv die häufigste nicht maligne LTX-Indikation darstellt [61].

Diese Zahlen könnten unterschätzt sein, da anzunehmen ist, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten mit kryptogener Leberzirrhose ätiologisch eine NASH zugrunde liegt. Die histologische Untersuchung der Explantate in einem indischen Transplantationszentrum zwischen 2005 und 2010 (n=372) zeigte, dass in 68 von 84 Fällen, die prä-LTX als kryptogene Zirrhose eingestuft worden waren, eine NASH-Zirrhose vorlag [65]. In einer schwedischen Studie, die Patienten nach LTX bei kryptogener Zirrhose im Zeitraum von 1994 bis 2004 (n=470) beleuchtet hat, lag der Anteil der NASH-induzierten Leberzirrhosen in der Reevaluation post-LTX bei 44% [66].

Neben der NASH-induzierten Leberzirrhose selbst gewinnt auch das NASH-assoziierte HCC eine zunehmende Bedeutung als Indikation zur LTX. Eine große retrospektive Analyse des amerikanischen Transplantationsregisters UNOS konnte zeigen, dass der Anteil an Transplantationen aufgrund eines NASH-assoziierten HCC von 8,3% aller HCC-Patienten in 2002 auf 13,5% in 2012 anstieg [67]. Damit ist die NASH die zweithäufigste ätiologisch zugrunde liegende Lebererkrankung für die LTX bei Patienten mit einem HCC in den USA. Eine monozentrische Arbeit aus Deutschland konnte einen ähnlichen Trend zeigen. Von 650 Patienten, die im Zeitraum von 1994 und 2011 aufgrund eines HCC transplantiert wurden, war die NASH die dritthäufigste Ursache für eine Zirrhose in diesem Patientenkollektiv [68].

Überlebensraten von Patienten mit NAFL, NASH und NASH-Zirrhose und Mortalitätsursachen bei NASH-Zirrhose

Statement

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)

Kommentar

Nach den Ergebnissen der Global Burden of Disease Studie 2010 sind Lebererkrankungen weltweit für mehr als eine Millionen Todesfälle (ca. 2,0% aller Todesfälle) und 1,2% aller behinderungsbereinigten Lebensjahre (Disability-Adjusted Life Year, DALY) verantwortlich [69, 70]. Die Gesamt- und Herzkreislaufmortalität ist bei Personen mit NAFL und NASH im Vergleich zu gesunden Personen deutlich erhöht [35, 71]. In einer Metaanalyse populationsbasierter Studien wurde ein relatives Risiko der NAFLD für die Gesamtmortalität von 1,57 (95%-KI: 1,18 – 2,10) geschätzt [35]. Die altersstandardisierten Raten der NAFLD für Gesamt- und Herzkreislaufmortalität belaufen sich auf 4,40 (95%-KI: 1,27 – 13,23) und 8,15 (95%-KI: 2,00 – 33,20) [7, 35]. Ischämische Herzerkrankungen, Lebererkrankungen und Krebserkrankungen sind die Haupttodesursachen bei NAFLD [35].

Im Jahr 2008 verursachten Lebererkrankungen rund 0,4% aller Krankheitskosten in Deutschland (1,11 von insgesamt 254,28 Mrd. €) [72]. Bislang liegen nur wenige Studien zu den Gesundheitskosten von NAFL/NASH vor [73]. In einer populationsbasierten Studie hatten Personen mit NAFLD 5 Jahre nach der Basisuntersuchung

im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 26% höhere direkte Krankheitskosten [74]. Hinsichtlich der Gesamtkosten zeigten sich kaum Unterschiede zwischen NAFLD und AFLD [74].

Epidemiologische Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen mit NAFLD

Statement

Die Prävalenz der NAFLD bei Kindern und Jugendlichen in der Gesamtbevölkerung ist mit 3 – 11% niedriger als bei Erwachsenen.
(starker Konsens)

Kommentar

Analog zur NAFLD bei Erwachsenen sind Adipositas, Alter, männliches Geschlecht und Ethnizität Prädiktoren einer NAFLD bei Kindern und Jugendlichen. Aufgrund der geringen Anzahl populationsbasierter Studien mit einheitlichen Screeningparametern ist die Prävalenz der NAFLD bei Kindern zum aktuell Zeitpunkt noch unzureichend definiert. Daten aus Autopsiestudien bei Kindern und Jugendlichen in den USA wiesen in 9,6% der Fälle eine histologisch gesicherte NAFLD nach [1]. Die geschätzte Prävalenz der NAFLD bei Kindern und Jugendlichen in der Gesamtbevölkerung liegt mit 3 – 11% [75, 76] unterhalb der Prävalenz bei Erwachsenen. Da die meisten Studien lediglich erhöhte Transaminasen als Surrogatparameter verwenden, könnte die tatsächliche Prävalenz unterschätzt sein. Vergleichbar mit der Entwicklung bei Erwachsenen zeigt die NAFLD bei Kindern und Jugendlichen parallel zur zunehmenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas eine steigende Tendenz. Die NHANES-Studie aus den USA, die 12 714 Jugendliche zwischen 12 und 19 Jahren einschloss, ermittelte für eine vermutete NAFLD bei Vorliegen von Übergewicht und erhöhter GPT einen Anstieg der Prävalenz von 3,9% im Zeitraum 1988 – 1994 auf 10,7% in 2007 – 2010 [76]. Analog zur NAFLD bei Erwachsenen waren bei Kindern und Jugendlichen Übergewicht und Adipositas die wichtigsten Risikofaktoren, ebenso waren Alter, männliches Geschlecht und hispanische Herkunft Risikofaktoren einer NAFLD. So lag die Prävalenz der vermuteten NAFLD in der NHANES-Studie bei adipösen, männlichen Jugendlichen bei 48% und stieg bei hispanischer Herkunft auf 56% an [76].

4. Pathogenese und Risikofaktoren



Wesentliche pathogenetische Faktoren, die zur Entstehung einer NAFL und NASH beitragen

Statements

- Höheres Alter, ein erhöhter BMI (insbesondere mit viszeraler Adipositas), eine erhöhte Kalorienzufuhr und das Vorliegen einer Insulinresistenz bzw. eines Typ-2-Diabetes sind mit dem Vorliegen einer NAFLD assoziiert.
(starker Konsens)
- Bewegungsmangel stellt einen von nutritiven Faktoren unabhängigen Risikofaktor dar.
(starker Konsens)

Kommentar

Höheres Alter, höherer BMI bzw. Bauchumfang, eine geringere physische Aktivität und das Vorliegen von Insulinresistenz oder Diabe-

tes sind mit dem Vorhandensein einer Fettleber (NAFL) assoziiert [77]. Eine „westliche Ernährungsweise“ bei Jugendlichen ist prospektiv mit einem erhöhten Risiko der späteren Entwicklung einer Fettleber assoziiert [78]. Hier spielt insbesondere der Konsum von sogenannten Softdrinks eine relevante Rolle [79]. Das männliche Geschlecht ist durch ungünstigere metabolische Charakteristika (niedrigeres Adiponektin) und eine ausgeprägte viszerale Adipositas charakterisiert [80]. Eine Ernährung, die körperliches Übergewicht, Insulinresistenz und Fettstoffwechselstörungen fördert, ist ein wesentlicher exogener Faktor für die Entstehung einer NAFLD. Zu den endogenen pathogenetischen Faktoren zählen genetische Disposition und wahrscheinlich die Zusammensetzung des Darmmikrobioms. Die Akkumulation gesättigter und ungesättigter Fettsäuren in der Leber führt zur hepatischen Lipidakkumulation und trägt in der Folge zur Entwicklung der hepatischen Insulinresistenz bei [21, 81]. Im Rahmen des Übergewichts tritt bei NAFLD zusammen mit der Insulinresistenz eine Entzündungsreaktion des peripheren Fettgewebes auf, die sich von der NAFLD bei Patienten ohne Übergewicht unterscheidet [82].

Metaanalysen zeigen eine Assoziation eines 25(OH)-Vitamin D-Mangels mit Übergewicht, dem Vorliegen einer Fettleber und dem Fibrosegrad auf [83, 84], wobei unklar ist, ob es sich um einen kausalen Faktor oder eine Folgeerscheinung handelt. Mittlerweile wird auch eine pathophysiologisch kausale Rolle diskutiert [85]. Qualitative Veränderungen im intestinalen Mikrobiom hin zum Überwiegen des Phylum Firmicutes im Verhältnis zu niedrigeren Bacteroidetes wurden mit dem Vorliegen einer Fettleber bzw. einer Steatohepatitis assoziiert [86]. Es kommt dadurch zu einem höheren Gehalt resorbierbarer Kalorien im Stuhl [87] und zu Veränderungen volatiler organischer Stoffwechselverbindungen in der Atemluft [88]. Zur intestinalen Alkoholsynthese befähigte *Escherichia* tragen bei NAFLD-Patienten zu messbar erhöhten Alkoholspiegeln in der Peripherie bei [89, 90].

Patienten mit Steatohepatitis (NASH) sind im Gegensatz zu Patienten mit Fettleber ohne Entzündung älter, haben häufiger einen Typ-2-Diabetes [91], weisen eine Adipositas auf [92] und sind eher weiblichen Geschlechts [50]. Auch weitere Faktoren des metabolischen Syndroms gemäß der Definition der American Heart Association sind gehäuft bei Patienten mit NASH zu beobachten [26]. Auch bei Patienten ohne Adipositas kann eine NASH auftreten. Diese Patienten sind durch ihren genetischen Hintergrund, jüngeres Alter und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie gekennzeichnet [30].

Pathomechanistisch tragen oxidativer Stress und genetische Faktoren [93], insbesondere PNPLA3 [49] zur Entstehung der NASH bei. Der Schweregrad der hepatischen Entzündung steht in engem Zusammenhang mit dem Grad an Insulinresistenz [94]. Weiterhin zeigen sich Veränderungen des Leberzellstoffwechsels, einschließlich des Kortisol- [95] und des Gallensäuremetabolismus [96]. Bei der NASH kommt es zu Entzündungsprozessen in der Leber und im viszeralen Fettgewebe [97, 98]. Diese Entzündung führt zu toxischen Lipiden und oxidativem Stress in der Leber [50]. Auf zellulärer Ebene wird die Entzündung in der Leber durch eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems, proinflammatorische Zytokine und eine Th1-Immunzellantwort [99] vermittelt, die wiederum zur Aktivierung von Zelltodsignalwegen und Apoptose führt [100].

Genetische Faktoren

Statement

Die NAFLD weist eine relevante genetische Prädisposition auf. (starker Konsens)

Kommentar

Folgende Beobachtungen legen einen Einfluss hereditärer Modulatoren auf den natürlichen Verlauf der NAFLD nahe: 1. In Familien von Patienten mit NAFLD finden sich häufig weitere Familienmitglieder mit NAFLD (familiäre Häufung) [101]; 2. Zwillingsstudien belegen eine Häufung von NASH bei monozygoten (eineiigen) Zwillingen gegenüber dizygoten (zweieiigen) Zwillingen [102]; 3. Untersuchungen in unterschiedlichen ethnischen Gruppen belegen – nach Berücksichtigung sozioökonomischer Faktoren – eine unterschiedliche Prävalenz der NAFLD, wobei Lateinamerikaner häufiger betroffen sind als Afroamerikaner. Kaukasier nehmen hinsichtlich des ethnischen Risikos eine Mittelposition ein [52, 103]. Zahlreiche, hypothesengetriebene genetische Fallkontrollstudien versuchten durch Assoziation genetischer Varianten (Einzelnukleotidpolymorphismus; Single Nucleotide Polymorphism – SNP) mit (mutmaßlicher) pathophysiologischer Relevanz bei der NAFLD angeborene Risikofaktoren zu identifizieren. Diese Studien wurden allerdings in der Regel nicht unabhängig repliziert und wiesen methodische Schwächen wie niedrige Fallzahl, unscharfe Phänotypisierung von Fällen und Kontrollen und Zufallsassoziationen auf [104]. Einen Durchbruch bei der Suche nach robusten genetischen Markern stellt eine Studie von Romeo und Mitarbeitern dar, die bei einem großen Kollektiv von Patienten mittels genomweiter Fallkontrollanalyse eine Assoziation zwischen einem SNP im *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain containing 3)-Gen und dem Leberfettgehalt nachwies [105]. Die Assoziation des *PNPLA3* SNP rs738409 (Ile148Met) mit der Progression zu NASH-Fibrose, -Zirrhose und HCC wurde mittlerweile mehrfach bestätigt [106] und auch für andere chronische Leberkrankheiten gezeigt [107, 108]. Die genaue Funktion des *PNPLA3*-Proteins und dessen SNP an Position 148 ist nicht vollständig geklärt, scheint aber unabhängig von anderen Faktoren des metabolischen Syndroms zu sein, mit denen NASH assoziiert ist [104, 109].

In einer kürzlich publizierten Studie von Kozlitina et al. an 2736 Patienten aus der Dallas Heart-Studie wurde mittels Exomweiter Analyse nicht nur 2 *PNPLA3*-SNPs (rs738409 und rs2281135), sondern auch der SNP *TM6SF2* rs58542926 als mit Leberfettgehalt und Leberwerterhöhung assoziiert identifiziert und in 2 unabhängigen großen Kohorten repliziert [110]. *TM6SF2* wurde mittlerweile als Risikolokus für die NASH-Zirrhose und das HCC in einer unabhängigen Studie validiert [111] und kann somit als etablierter Risikofaktor gelten. Die Verwendung der genannten Genmarker zum Zweck einer präziseren Risikostatifizierung von Patienten mit bestätigter NASH ist aufgrund der relativ kleinen Effektgröße der SNPs auf die Erkrankungsschwere nicht etabliert.

Einfluss von Ernährung und körperlicher Aktivität auf NAFLD

Statements

1. Eine regelmäßige körperliche Aktivität senkt das Risiko für NAFLD. Eine erhöhte Kalorienaufnahme ist ein Risikofaktor in der Pathogenese der NAFLD. (starker Konsens)
2. Kaffeekonsum scheint das Risiko für eine NAFLD zu senken. (Konsens)

Kommentar

In mehreren Fallkontrollstudien konnte festgestellt werden, dass eine regelmäßige moderate (z. B. Spazierengehen) bis starke körperliche Aktivität (Fahrradfahren, Schwimmen) sich protektiv auf die NAFLD auswirkt [77, 112 – 117]. Es ist dabei auf eine regelmäßige (2 – 3-mal in der Woche) und eine mindestens 30-minütige körperliche Betätigung zu achten [112, 114, 117].

Es konnte in mehreren Fallkontrollstudien gezeigt werden, dass NAFLD-Patienten eine über den Energiebedarf zur Erhaltung des Normalgewichts hinausgehende Energieaufnahme im Vergleich zur Kontrolle aufwiesen [89, 116 – 118]. Es konnte in Humanstudien gezeigt werden, dass ein erhöhter Kohlenhydratkonsum mit der Pathogenese der NAFLD assoziiert ist. Dabei konnte v. a. eine gesteigerte Aufnahme von Glukose, Fruktose und Saccharose bei NAFLD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden [89, 118]. Insbesondere ein hoher Fruktosekonsum spielt für die Entstehung der viszeralen Adipositas, Insulinresistenz und NASH eine zunehmende Bedeutung [119]. In einer Fallkontrollstudie von Abid et al. zeigte sich zudem ein Zusammenhang zwischen übermäßigem Softdrinkkonsum (> 500 ml/d) und der Entstehung der NAFLD [79].

Kaffeekonsum scheint das Risiko für die Progression einer NAFLD mit Entstehung von Entzündung und Fibrose zu senken. Es wurde z. B. gezeigt, dass sich ca. 2 – 3 Tassen Kaffee pro Tag protektiv auf die Entstehung der Steatose auswirken [120].

Charakteristika von Patienten mit geringem Risikokennzeichen (jung, gesund, geringer Alkoholkonsum, schlank) – protektive Faktoren

Statement

Eine Normalisierung bzw. Reduktion des Körpergewichts ist mit einer geringeren Prävalenz einer NAFL assoziiert und kann bei NASH zu einer Fibrosereduktion führen.
(starker Konsens, siehe auch Therapie)

Kommentar

In einer prospektiven Verlaufsstudie über einen Zeitraum von 7 Jahren konnte gezeigt werden, dass eine Gewichtsreduktion von 5% bei 75% der NAFLD-Patienten zu einer Krankheitsremission führt [121]. In einer Studie mit gepaarten Leberbiopsien bei NASH-Patienten in einem Zeitraum von 3 Jahren konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Gewichtsreduktion zu einer Verbesserung des Fibrorestadiums führt [122]. Körperliche Aktivität führt jedoch auch ohne Reduktion des Körpergewichts zur Besserung der Fettleber. Interessanterweise scheint die Prävalenz der Fettlebererkrankung auch beim älteren Menschen > 80 Jahren abzunehmen [123], jedoch besteht im höheren Alter eine erhöhte Prävalenz einer Steatohepatitis mit mäßig- bis höhergradiger Fibrosierung [124].

Bedeutung der NASH für andere Organsysteme, insbesondere für das kardiovaskuläre Risiko

Statement

Eine NAFLD geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und Typ-2-Diabetes einher.
(starker Konsens)

Kommentar

Daten einer Populationsstudie aus den USA zeigen, dass eine NAFLD mit einer 1,2fach erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, unabhängig von etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren, einhergeht [125]. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in Europa ist diese Wahrscheinlichkeit auf das 1,5-Fache erhöht. Die meisten der kleineren Studien zeigen ähnliche Zusammenhänge [126]. Ob eine NASH im Vergleich zu einer NAFL mit einer noch höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen einhergeht, ist nicht belegt. Querschnittsdaten zeigen jedoch, dass bei einer NASH im Vergleich zur NAFL mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen [127]. Hinsichtlich der Mechanismen für diese Zusammenhänge geht man davon aus, dass eine Verfettung der Leber, insbesondere eine NASH, eine hepatische Insulinresistenz induziert. In der Folge kommt es zu einer vermehrten hepatischen Sekretion von großen triglyzeridreichen VLDL-Partikeln, die zu einer Dyslipidämie mit Erhöhung von Triglyzeriden und kleinen dichten LDL-Cholesterinpartikeln sowie einer Verminderung von HDL-Cholesterin im Blut führt. Dies induziert atherosklerotische Veränderungen an den Gefäßen [128]. Auch eine hepatisch bedingte vermehrte Gerinnungsaktivierung des Blutes und eine vermehrte hepatische Glukoseproduktion bei NAFLD sind ursächlich an der Entstehung kardiovaskulärer Ereignissen beteiligt [71]. Neuere Daten zeigen, dass es beim Vorliegen einer NAFLD zu einer Fehlsteuerung der Sekretion von leberspezifischen Proteinen – sogenannten Hepatokinen – kommt mit direkten Effekten auf andere Organsysteme [129]. So ist die bei einer NAFLD die vermehrte Produktion und Sekretion des Hepatokins Fetuin-A, welches eine Insulinresistenz und eine subklinische Inflammation induziert [129], nicht nur mit einer erhöhten Inzidenz von Myokardinfarkten, sondern auch der höheren Inzidenz eines Typ-2-Diabetes, unabhängig von etablierten Risikofaktoren, assoziiert [130].

Angesichts der epidemiologischen Daten und der Erkenntnisse über mechanistische Zusammenhänge zwischen NAFLD und der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen sowie des Typ-2-Diabetes, sollten die Patienten bei einer NAFLD frühzeitig auf das Vorliegen dieser Erkrankungen untersucht und präventive Maßnahmen rechtzeitig begonnen werden.

5. Natürlicher Verlauf, Prognose, Komplikationen



Faktoren, die von der NAFL zur NASH führen: Einfluss von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Geografie auf den Verlauf der NAFLD

Statements

1. Das Alter, das Geschlecht, genetische und metabolische Risikofaktoren tragen zum Erkrankungsprozess von der NAFL zur NASH bei.
(starker Konsens)
2. Mehrere Polymorphismen sind mit einer fortgeschrittenen Fibrose und HCC-Entstehung bei NASH assoziiert.
(starker Konsens)

Kommentar

Der SOD2 C47T-Polymorphismus ist mit einer fortgeschrittenen Fibrose bei NASH assoziiert [93]. Weitere Erläuterungen im Kommentar zu „relevante genetische Prädisposition“ (s. Seite 679).

Einfluss der Prävalenz von Diabetes und Übergewicht auf die NASH

Statement

NAFLD und Typ-2-Diabetes sind im Hinblick auf Inzidenz und Prognose wechselseitig assoziiert.
(starker Konsens)

Kommentar

Eine große Populationsstudie dokumentiert von 1999–2008 eine stetige Zunahme der Prävalenz des Typ-2-Diabetes und der Adipositas sowie parallel dazu der NAFLD. Dabei identifiziert die multivariate Analyse den Typ-2-Diabetes und die Adipositas als unabhängige Prädiktoren für die NAFLD [131]. Auch eine Querschnittsuntersuchung von NAFLD-Patienten (n=1069) zeigte eine deutliche Assoziation zwischen Diabetes mellitus und NASH (OR 1,93). Die Diagnose eines Diabetes mellitus war außerdem ein robuster Prädiktor für den Nachweis einer Leberfibrose (OR 3,31) [91]. Schon eine frühere Studie hatte die Assoziation von Diabetes mellitus und Adipositas mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose bei NAFLD gezeigt [132].

Umgekehrt kann die NAFLD auch dem Diabetes vorangehen: Eine prospektive koreanische Kohortenstudie an 25 232 Männern identifizierte die NAFLD als unabhängigen Risikofaktor für die Manifestation eines Typ-2-Diabetes innerhalb von 5 Jahren [133]. Eine andere longitudinale Studie ergab über einen 4-Jahres-Zeitraum bei Patienten mit NAFLD eine deutlich höhere Inzidenz für einen Typ-2-Diabetes (9,9%), als bei Patienten ohne NAFLD (3,7%). Die multivariate Analyse identifizierte das Vorliegen einer NAFLD als unabhängigen Risikofaktor für die Manifestation eines Typ-2-Diabetes bei Patienten mit Prädiabetes [134]. Eine Kohortenstudie (n=337) zeigte, dass die zusätzliche Diagnose einer NAFLD bei Patienten mit Diabetes mellitus mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist [135]. Umgekehrt dokumentierte eine ältere Studie an 420 NAFLD-Patienten, dass das Vorliegen einer erhöhten Nüchternblutglukose oder eines Diabetes mit einer erhöhten Gesamtmortalität (HR 2,6) einherging [136].

Empfehlung

Die Entwicklung von der NAFL zur NASH wird durch eine genetische Suszeptibilität, Umwelt- und Ernährungsfaktoren, den sog. Lebensstil und Komponenten des metabolischen Syndroms gesteuert und beeinflusst. Bei Vorliegen einer NAFLD sollte durch Modifikation des Lebensstils und der Ernährung einem Fortschreiten der Erkrankung entgegengewirkt werden.
(starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Insbesondere Fettleibigkeit und Insulinresistenz spielen eine herausragende Rolle beim Progress der NAFL zur NASH [137].

Langzeitprognose von Patienten mit NAFLD und NASH-Zirrhose in Bezug auf HCC

Statements

Es gibt einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen NAFLD und HCC. Bei bestehender Zirrhose ist das Risiko besonders erhöht.
(starker Konsens)

Insulinresistenz, Entzündung sowie Veränderungen der Adipokine und Angiogenesefaktoren, die mit NAFLD assoziiert sind, sind eng mit dem HCC-Risiko verknüpft.
(starker Konsens)

Kommentar

Die Datenlage, dass NASH zu Zirrhose und HCC führt, hat sich im letzten Jahrzehnt verdichtet. Eine Metaanalyse von 17 Kohorten-, 18 Fallstudien und 26 Fallserien zeigt einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen NAFLD und HCC [138]. 4–22% der HCC-Fälle in der westlichen Welt werden auf eine NAFLD zurückgeführt [139]. In Fallberichten wurden zudem HCC in nicht zirrhotischer Leber beschrieben [140, 141]. Experimentelle Daten weisen ebenfalls in diese Richtung [142]. Angaben zur Prävalenz der NAFLD-assoziierten HCC in nicht zirrhotischer Leber schwanken stark (10–75%) [143, 144] und es fehlen heute noch prospektive Studien, um diese Frage zu klären.

In einer größeren prospektiven Studie mit einem mittleren Follow-up von 7,6 Jahren zeigten 5% der NAFLD-Patienten eine Zirrhose, 3,1% leberbezogene Komplikationen und 0,5% ein HCC [145]. Das Risiko für ein HCC bei NAFLD-Patienten liegt bei 0,05% pro Jahr [146]. Bei bestehender Zirrhose beträgt das HCC Risiko 2,6% pro Jahr [147]. Es ist damit insgesamt ein seltenes Ereignis bei der hohen Prävalenz der NAFLD. Die molekularen und genetischen Mechanismen der Entstehung eines HCC auf dem Boden einer NASH sind weitgehend ungeklärt [148].

Die Insulinresistenz, die mit der NAFLD assoziiert ist, scheint ein wesentlicher Faktor für die HCC-Entstehung zu sein [149]. So verdoppelte sich das Risiko eines HCC bei Patienten mit Diabetes im Vergleich zu solchen ohne Diabetes [150]. Dies wurde ebenfalls in einer Metaanalyse aus 13 Kohortenstudien gezeigt [151]. Diabetes war weiterhin ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines HCC, nachdem Patienten mit Zirrhose ausgeschlossen waren [152]. Auch Adipositas ist ein Risikofaktor (11fach erhöhtes Risiko) für die HCC-Entstehung [153].

Eine retrospektive Studie zeigt, dass Eisenablagerungen einen Risikofaktor für das HCC bei NASH-Zirrhose darstellen [154]. Patienten mit HCC auf dem Boden einer NASH haben etwas andere Merkmale als solche mit HCC bei anderer Grunderkrankung: NASH-Patienten mit HCC sind eher älter, eher Frauen, haben zusätzliche metabolische Komorbiditäten bei allerdings besserer Leberfunktion [139]. AFP ist weniger oft erhöht [155]. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist jedoch gleich [155].

Unabhängige Prädiktoren für den Verlauf der NASH-Fibrose

Statement

Rauchen ist mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose bei NAFLD assoziiert.
(starker Konsens)

Kommentar

Rauchen (in der vorliegenden Studie ≥ 10 pack-years) kann die Progression von NAFL zur NASH-Fibrose vermutlich durch einen Effekt auf die Insulinresistenz vorantreiben [156]. Die Daten wurden an einer großen Multicenterkohorte von > 1000 Patienten erhoben.

NASH als Risikofaktor für operative Eingriffe

Statements

1. Patienten, die wegen einer NASH lebertransplantiert wurden, haben ein erhöhtes Risiko für postoperative kardiovaskuläre Ereignisse.
(starker Konsens)
2. NAFLD, insbesondere NASH und NASH-Zirrhose stellen einen Risikofaktor für postoperative Komplikationen nach Leberresektion dar. Postoperativ sollten Patienten mit NAFLD, NASH und NASH-Zirrhose im Hinblick auf eine erhöhte postoperative Mortalität besonders überwacht werden.
(Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Assoziationen zwischen Diabetes und erhöhten allgemeinen postoperativen Komplikationen wie Wundinfektionen oder Wundheilungsstörungen sind bekannt. Patienten mit einem Diabetes mellitus weisen vermehrt postoperative Komplikationen mit erhöhter Mortalität auf. Orthotope Lebertransplantationen bei NASH sind mit steigender früher postoperativer Mortalität assoziiert. Ob NAFLD ein unabhängiger Risikofaktor für eine Operation nach statistischer Korrektur begleitender Risikofaktoren (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen bei metabolischem Syndrom) ist, kann anhand von Literaturdaten nicht belegt werden. Weingarten untersuchte 340 schwer übergewichtige Patienten, die sich einer laparoskopischen bariatrischen Chirurgie mit intraoperativer Leberbiopsie unterzogen. Zwischen den drei Vergleichsgruppen (keine Lebererkrankung/milde Steatose, leichte NASH, fortgeschrittene NASH mit Fibrose) konnte kein Unterschied bei den postoperativen Komplikationen, der Länge des Krankenhausaufenthalts und der 60-Tage-Mortalität gesehen werden, wobei die Gruppe der fortgeschrittenen NASH signifikant häufiger einen Diabetes mellitus und eine schwerste Adipositas aufwies [157]. In der Analyse von 437 Patienten, die sich einer bariatrischen Chirurgie unterzogen (81 % in laparoskopischer Technik) konnten Ribeiro et al. zeigen, dass zwar der BMI, die chirurgische Technik oder das Serumalbumin als Marker einer hepatischen Insuffizienz signifikant mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen assoziiert war, nicht hingegen das Stadium der NAFL/NASH (22 % normale Leberhistologie, 78 % NAFL, 18 % NASH) [158]. Weiterhin konnte eine kleine Studie keine erhöhten postoperativen Komplikationen bei Patienten mit kompensierter NASH-Zirrhose im Vergleich zu NASH-Patienten ohne Zirrhose nach Schlauchmagen-OP feststellen [159]. Bei leberchirurgischen Eingriffen, z. B. Leberresektionen, ist eine Steatosis hepatis von > 30 % mit einer Verdreifachung der Mortalität und einer Verdoppelung der Morbidität verbunden [160]. Daneben erhöhen NASH und CASH die Morbidität und Mortalität nach ausgedehnten Leberresektionen [161].

Schädigungsmechanismen in Verbindung mit CASH

Statements

1. Bei Durchführung einer Chemotherapie sollte das Vorliegen einer NAFLD und das Risiko einer NASH bewertet und ggfs. überwacht werden.
(starker Konsens, Empfehlung)
2. Ein erhöhter BMI hat Einfluss auf eine CASH.
(starker Konsens)

Kommentar

Die durch Chemotherapie assoziierte Steatohepatitis (CASH) wird begrifflich von der NASH, z. B. aufgrund eines metabolischen Syndroms unterschieden [39, 162, 163]. Unter 5-FU wird in 30–47 % der Fälle bildmorphologisch eine *De-novo*-Steatose beschrieben. Diese zeigt sich nach Absetzen der Chemotherapie größtenteils reversibel [164–166]. Verschiedene Chemotherapeutika, (z. B. 5-FU, Platinanaloga, Topoisomeraseinhibitoren, Taxane) üben auch auf nicht neoplastische Parenchym- und Stromazellen oxidativen Stress aus und können so über einen „Secund-hit“ zu einer Steatohepatitis bei vorbestehender Steatose führen [163, 167]. Irinotecan gilt auch als CASH-Auslöser bei nicht vorgeschädigter Leber, hier ist der Metabolisierungsweg genauer identifiziert [162]. Eine vorherige Chemotherapie mit 5-FU oder Irinotecan konnte als negativer Prädiktor für das Nichtvorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose bei Patienten mit Steatose identifiziert werden [168].

Prospektive Studien, die histologisch den Unterschied der Steatose- und Steatohepatitisrate vor und nach einer Chemotherapie analysieren, liegen nicht vor; eine Differenzierung zwischen einer Exazerbation bei vorbestehender NAFL oder NASH durch eine Chemotherapie und einer chemotherapieinduzierter *De-novo*-Steatohepatitis ist dementsprechend schwierig. Die meiste Evidenz für Steatose-/Steatohepatitisraten unter Chemotherapie existiert bei Patienten mit hepatischen Metastasen aufgrund eines kolorektalen Karzinoms (KRK), welche vor einer Lebermetastasenresektion (mit histologischer Aufarbeitung auch des nicht vom Tumor befallenen Lebergewebe) eine Chemotherapie vs. keine Chemotherapie als Vergleichsgruppe erhielten. Mehrere größere dieser retrospektiven Studien konnten eine signifikant erhöhte Steatoserate (8,9–37 %) [169–172] und Steatohepatitisrate (1,4–20,2 %) [43, 169–172] bei mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten im Vergleich zur unvorbehandelten Kontrollgruppe zeigen.

Mehrere Studien konnten Irinotecan auch nach Adjustierung anderer metabolischer Risikofaktoren wie eines erhöhten BMI und eines Diabetes mellitus als unabhängigen Risikofaktor für eine Steatose [170, 172] und Steatohepatitis [43, 172, 173] (number needed to harm 12; 95 %-KI 7,8–26) [174] identifizieren, wobei sich der Effekt mit einem erhöhten BMI (> 25 kg/m²) zu verstärken scheint [43]. Der stärkste und manchmal auch einzige Risikofaktor für eine Steatose oder Steatohepatitis nach präoperativer Chemotherapie bei hepatischen Metastasen eines KRK scheint ein erhöhter BMI zu sein [175, 176]. Der Einfluss der Chemotherapie auf die Entwicklung einer Leberverfettung ist unklar [169, 172, 176].

6. Diagnose



Screening

Empfehlung

1. Ein Screening auf das Vorliegen einer NAFLD bei Erwachsenen kann zurzeit für die Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen werden.
(starker Konsens, Empfehlung offen)
2. Für Risikogruppen können Untersuchungen auf das Vorliegen einer NAFLD durchgeführt werden.
(starker Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Für ein sinnvolles populationsbezogenes Screening müssen mehrere Voraussetzungen erfüllt sein:

- sinnvolle, in der Breite anwendbare Diagnosekriterien,
- allgemein anwendbare Schwellenwerte für eine Intervention bez. der Erkrankungsschwere und
- breit anwendbare therapeutische Verfahren.

Ein laborchemisches Screening mittels Bestimmung von Transaminasen ist nicht sinnvoll möglich, da Patienten mit NAFLD überwiegend normwertige Transaminasen aufweisen [52, 177]. Die Prävalenz der mittels Ultraschall detektierten Steatose in der Allgemeinbevölkerung ist mit im Durchschnitt ca. 30% hoch [28], die Sensitivität des Ultraschalls für die Detektion einer Steatose ist mit ca. 60% für ein Screeningverfahren jedoch relativ niedrig [178]. Zudem ist die Sonografie teuer und erfordert mehr Ressourcen und Expertise.

Einige Argumente sprechen dafür, ein Screening in Hochrisikogruppen wie Diabetikern und Adipösen zu erwägen, in denen die NAFLD eine Prävalenz von bis zu 70% aufweist [179]. Fehlende Daten bez. Diagnosekriterien, Prädiktion des Verlaufs und Progresses sowie etablierter Therapieindikationen und -verfahren lassen jedoch aktuell keine Empfehlung eines Screenings zu.

Im Gegensatz zu früheren Studien aus den 90er-Jahren, die eine Häufigkeit von ca. 10% für NASH bei Patienten mit Lebersteatose beschrieben, zeigen neuere epidemiologische Studien [55], dass bis zu 30% dieser Patienten histologisch eine NASH aufweisen. Diese Prozentzahlen sind noch höher bei Patienten mit erhöhten Transaminasen (bis zu 55%) und bis zu 50% bei morbid adipösen Patienten [180, 181]. Da die Steatohepatitis der entscheidende Risikofaktor für die Fibroseprogression ist, wäre dann auch dieses Drittel der Patienten eine Risikogruppe für eine progressive Fibrose. Wie viele dieser Patienten dann eine prognostisch relevante Zirrhose entwickeln ist bisher unbekannt. Siehe auch die Erläuterungen zu Risikofaktoren auf S. 678 – 680.

Screening von Verwandten und Familienmitgliedern von Patienten mit NAFLD**Empfehlungen**

- Ein systematisches Screening von Verwandten und Familienmitgliedern von NAFLD-Patienten auf das Vorliegen einer NAFLD kann nicht empfohlen werden. (starker Konsens, Empfehlung offen)
- Für Angehörige von NAFLD-Patienten, die selbst Risikofaktoren aufweisen, können Untersuchungen auf das Vorliegen einer NAFLD durchgeführt werden. (starker Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Studien der letzten Jahre haben eine familiäre Häufung von NAFLD aufgrund genetischer Faktoren berichtet [101, 102]. Zudem tragen genetische Variationen wie z. B. im PNPLA3-Gen zum Risiko einer NASH mit Fibrose bei [105, 106, 182], auch wenn keine Adipositas oder ein metabolisches Syndrom vorliegen [109, 183].

Neben genetischen Faktoren ist bekannt, dass Umwelteinflüsse (sozioökonomischer Status der Familie, Essverhalten der Eltern, insb. der Mutter etc.) das Risiko für das Auftreten metabolischer Komplikationen wie der Adipositas relevant erhöhen [184, 185]. Die Daten sind jedoch nicht ausreichend, um ein systematisches Screening von Verwandten und Familienmitgliedern auf das Vor-

liegen einer NAFLD generell zu empfehlen. Aus klinischer Sicht erscheint es sinnvoll, ein Screening bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren bei Verwandten und Familienmitgliedern (Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) von Patienten mit NAFLD zu erwägen.

Vorgehen bei Patienten mit inzidentell diagnostizierter Fettleber**Empfehlungen**

- Patienten, bei denen inzidentell eine Fettleber diagnostiziert wird und die entweder klinische Symptome bzw. Zeichen einer Lebererkrankung oder auffällige leberassoziierte Laborwerte aufweisen, sollen auf das Vorliegen einer NASH weiter evaluiert werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)
 - Patienten, bei denen inzidentell eine Fettleber diagnostiziert wird und die weder klinische Symptome bzw. Zeichen einer Lebererkrankung noch auffällige leberassoziierte Laborwerte aufweisen, sollen auf das Vorliegen kardiometabolischer Erkrankungen, Alkoholkonsum sowie Medikamentennebenwirkungen evaluiert werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)
- Weitere nicht invasive Diagnostik bez. des Vorliegens einer Leberfibrose kann erwogen werden. (starker Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Patienten mit NAFLD sind überwiegend asymptomatisch und die meisten weisen normwertige Transaminasen auf [52, 177]. Die NAFLD ist andererseits die häufigste Ursache inzidentell entdeckter erhöhter Transaminasen [186]. Ultraschall ist das bildgebende Standardverfahren zum Nachweis einer Lebersteatose. Die Prävalenz einer mittels Ultraschall detektierten Steatose wird mit 30 – 35% angegeben [28, 187, 188].

Die Diagnose einer Steatose im Ultraschall war in einer großen Studie insgesamt nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert; in der Gruppe der Patienten mit NASH und nicht invasiv mittels NAFLD-Fibrosis-Score (NFS) nachweisbarer fortgeschrittener Fibrose (3,2% der Fälle) zeigte sich hingegen eine überwiegend kardiovaskulär bedingte erhöhte Mortalität (OR 1,69) [187]. Mehrere Studien belegen eine enge Assoziation einer Steatose mit kardiometabolischen Erkrankungen und insb. einem Typ-2-Diabetes [133, 189 – 192]. Der Nachweis einer Steatose im Ultraschall kann daher auch ohne klinische Symptomatik oder erhöhte Leberwerte als starker Prädiktor für das Vorliegen kardiometabolischer Erkrankungen angesehen werden und ist möglicherweise stärker prädiktiv als bisherige Risikofaktoren.

Parameter für die Diagnostik einer NAFLD**Empfehlungen**

- Bei Patienten mit NAFLD sollen BMI, Bauchumfang sowie der Blutdruck bestimmt werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)
- Bei Patienten mit NAFLD soll eine Messung des Nüchternplasmaglukosewertes (kapillär oder venös), des HbA1c, der Triglyzeride, des HDL- sowie LDL-Cholesterins durchgeführt werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)

3. Bei der Diagnostik von Fettlebererkrankungen sollen neben dem Alkohol weitere sekundäre Ursachen und begleitende Lebererkrankungen ausgeschlossen werden (◉ Tab. 7). (starker Konsens, starke Empfehlung)

Kommentar

Typ-2-Diabetes und Adipositas sind unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen einer NAFLD [131]. Auch eine Querschnittsuntersuchung von NALFD-Patienten zeigte eine deutliche Assoziation zwischen Diabetes mellitus und NASH (OR 1,93). Die Diagnose eines Diabetes mellitus war außerdem ein robuster Prädiktor für den Nachweis einer Leberfibrose (OR 3,31) [91]. Umgekehrt kann die NAFLD auch dem Diabetes vorangehen: Eine prospektive koreanische Kohortenstudie an 25 232 Männern identifizierte die NAFLD als unabhängigen Risikofaktor für die Manifestation eines Typ-2-Diabetes innerhalb von 5 Jahren [133]. Es ist daher aus klinischer Erwägung sinnvoll, bei Patienten mit NAFLD eine Diagnostik bzgl. eines Typ-2-Diabetes sowie den Komponenten des metabolischen Syndroms durchzuführen.

NAFL und NASH sind definitionsgemäß nicht durch Alkoholkonsum verursacht. Da aber nur etwa 8% der Bevölkerung zwischen 18 und 59 Jahren alkoholabstinent leben (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e. V. www.dhs.de), hängt die Diagnose NAFL und NASH von der Höhe des Alkoholkonsums ab [8, 13]. In der Literatur wird die Schwelle eines signifikanten Alkoholkonsums bei Männern mit 20–40 g pro Tag und bei Frauen mit 10–30 g pro Tag angenommen [193]. Die aktuellen Leitlinien der EASL und AASLD nehmen einen signifikanten Alkoholkonsum bei einem täglichen Konsum von mehr als 30 g bei Männern und mehr als 20 g bei Frauen an. Frühere Studien hatten vermuten lassen, dass ein täglicher Alkoholkonsum von mehr als 60 g bei Männern und von mehr als 30 g bei Frauen per se schon zu einer Fettleber führen kann [194]. Neuere Studien zeigen hingegen, dass geringer bis moderater Alkoholkonsum eher mit einer Risikoreduktion für eine Fettleber einhergeht [195–197]. Die Autoren dieser Leitlinie empfehlen eine NAFLD von einer ALD oder Mischformen zu unterscheiden, mit einem täglichen Alkoholgrenzwert von 10 g bei der Frau und 20 g beim Mann (s. auch Abschnitt Therapie, Empfehlungen zu Genussmitteln).

Die Frage des täglichen Alkoholkonsums wird im Alltag in der Regel durch das Gespräch mit dem Patienten und gelegentlich auch durch ein Gespräch mit den Angehörigen geklärt. Zusätzlich können das MCV und in unklaren Fällen das CDT (Carbohydrat-Deficient Transferrin) im Blut oder die Konzentration von Ethylglucuronid (EtG) im Haar bestimmt werden. Die beiden zuletzt genannten Laborparameter sind aber keine GKV-Leistungen und werden für die tägliche Routinediagnostik nicht empfohlen [198, 199].

Bei der Diagnostik von Fettlebererkrankungen sollten neben dem Alkohol weitere sekundäre Ursachen und begleitende Lebererkrankungen ausgeschlossen werden (◉ Tab. 7). Zu den möglichen begleitenden Lebererkrankungen gehören insbesondere die Hepatitis B, die Hämochromatose, autoimmune Lebererkrankungen und der Alpha1-Antitrypsinmangel. Bei Fettlebererkrankungen ist das Serumferritin häufig leicht bis mäßig erhöht, ohne dass dies auf erhöhte Eisenspeicher hindeuten muss [200, 201]. Falls neben dem Ferritin auch die Transferrinsättigung erhöht ist, sollte eine HFE-Hämochromatose molekulargenetisch ausgeschlossen werden. Liegen sehr hohe Ferritinwerte und heterozygote Polymorphismen im Hämochromatosegen vor, kann man eine Leberbiopsie erwägen, um den Lebereisengehalt zu bestimmen [200, 202].

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C findet man bei etwa 50% der Patienten in der Leberbiopsie auch eine Verfettung. Es gibt Hinweise, dass die Verfettung bei der HCV-Infektion das Risiko von Fibrose und HCC erhöht [203–205].

Beim Genotyp 3 ist die Verfettung meist direkt durch das HCV ausgelöst und verschwindet in der Regel nach einer Viruselimination. Beim Genotyp 1 ist die HCV-assoziierte Verfettung meist mit einer Insulinresistenz bzw. einem metabolischen Syndrom assoziiert. Nach einer HCV-Elimination ist auch die Insulinresistenz rückläufig [206–212].

Bei der HIV-Erkrankung und insbesondere bei der HIV-/HCV-Koinfektion findet man gehäuft eine Fettleber, während dies bei der Hepatitis B eher selten ist [213].

Bei Patienten mit einer Zöliakie findet man in bis zu 50% erhöhte Leberwerte, die histologisch einer Zöliakiehepatitis oder auch einer NASH entsprechen können [214–216].

Eine längere parenterale Ernährung führt häufig zu einer Leberverfettung [217, 218].

Beim Morbus Wilson kann das sonomorphologische Bild auf eine NAFLD hindeuten und auch histologisch kann sich das Bild einer NASH zeigen [219–222].

Verschiedene Medikamente können zu einer Fettleber führen, hierzu zählen Glukokortikoide, Methotrexate, Amiodaron, Östrogene, Tamoxifen, Diltiazem und einige antiretrovirale Medikamente. Einige Medikamente führen zudem über eine mitochondriale Schädigung zu einer eher mikrovesikulären Leberverfettung, wie z. B. Valproat, Flutamid und Tetrazykline [223–225]. Außerdem können verschiedene Medikamente zu einer Verschlechterung einer schon bestehenden NAFLD führen. Hierzu gehören Tamoxifen, Irinotecan, Methotrexat, Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTIs) wie z. B. Stavudin und Didanosin [226].

Bei Patienten mit NAFL unklarer Ursache sollte man auch an das Vorliegen einer Cholesterin-Ester-Speicherkrankheit (CESD) denken, insbesondere wenn eine Dyslipidämie ohne wesentliche Adipositas vorliegt [227].

Die Lipodystrophie und die Abetalipoproteinämie sind häufig mit einer Fettleber assoziiert [228, 229].

Auch eine sehr rasche, massive Gewichtsabnahme und ein jejunolealer Bypass können zu einer Fettlebererkrankung führen oder diese verschlimmern [230, 231].

Das Reye-Syndrom kann insbesondere bei Kindern zu einer schweren Fettlebererkrankung führen. Wahrscheinlich spielt hier die Azetylsalicylsäure eine wichtige pathogenetische Rolle, da nach entsprechenden Warnhinweisen dieses Syndrom fast vollständig aus der täglichen Praxis verschwunden ist [232–234].

In der Schwangerschaft können 2 schwangerschaftsspezifische Lebererkrankungen zu einer Fettleber führen. Dies ist zum einen die seltene akute Schwangerschaftsfettleber (acute fatty liver of pregnancy, AFLP), die im 3. Trimester auftritt und mit einer hohen Morbidität und Mortalität von Mutter und Kind assoziiert ist. In der Leber kommt es dabei über eine mitochondriale Schädigung zur mikrovesikulären Verfettung [235, 236]. Beim HELLP-Syndrom findet man neben periportalen und parenchymalen Nekrosen ebenfalls eine Leberverfettung [235, 237].

Stellenwert der transabdominellen Sonografie der Leber bei NAFLD

Empfehlungen

1. Transabdomineller Ultraschall (US) sollte als primäre Bildgebung bei Patienten mit V. a. NAFLD eingesetzt werden. US erlaubt keinen Ausschluss einer Steatosis hepatis und keine Unterscheidung zwischen NAFL und NASH. (starker Konsens, Empfehlung)
2. Allen NAFLD-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose kann eine HCC-Früherkennungsuntersuchung angeboten werden (s. auch HCC-Screening, Seite 689). (Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Es wird Bezug genommen auf die S3-Leitlinie HCC [238]. Ultraschall ist eine breit verfügbare, kosteneffektive, strahlungsfreie Methode, die eine Beurteilung der Leberverfettung erlaubt. Eine Leberverfettung resultiert in 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. Allerdings ist die Sensitivität bei geringerer Verfettung und insbesondere bei mikrovesikulärer Verfettung deutlich schlechter (Sensitivität ca. 40%). Ein Ausschluss einer Steatosis hepatis ist somit sonografisch nicht möglich. Bezogen auf etwaige Fibrosierung der Leber erlaubt die Ultraschalldiagnostik keine sichere Feststellung und keine verlässliche Stadieneinteilung.

Stellenwert von MRT und CT bei der Diagnostik der NAFLD

Empfehlungen

1. Die Computertomografie (CT) sollte nicht als primäre Such- oder Screeningmethode für die NAFLD eingesetzt werden. Eine Differenzierung zwischen NASH und NAFL ist mit der CT nicht adäquat möglich. (starker Konsens, Empfehlung)
2. Die Magnetresonanztomografie (MR-S) kann durchgeführt werden, um Fett in der Leber exakt zu quantifizieren, ist jedoch gegenwärtig aufgrund von mangelnder Implementation entsprechender Hard- und Software in der klinischen Routine noch nicht angekommen. (starker Konsens, Empfehlung offen)
3. Bei bekannter Zirrhose und sonografischem bzw. klinischem V. a. HCC soll eine 3-phasige kontrastgestützte Untersuchung (CEUS, CT, MRT) der Leber nach der S3-Leitlinie HCC durchgeführt werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)

Kommentar

Die CT sollte wegen ihrer Strahlenexposition nicht als primäre Screeningmethode zur Detektion einer NASH eingesetzt werden. 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 [239].

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 [240].

Die Magnetresonanztomografie (MRS) hat in der Literatur die höchste Genauigkeit für die Fettbeurteilung, ist jedoch gegenwärtig aufgrund noch fehlender Vereinheitlichung der Methodik und hohen Anforderungen an Hard- und Software auf Forschungszentren begrenzt [241, 242].

Eine MR-basierte Differenzierung von NASH und NAFL erscheint in Publikationen mit der Anwendung von leberspezifischen Kontrastmitteln und dem sogenannten „T1-Mapping“ gegenwärtig sehr aussichtsreich, stellt jedoch bei noch kleinen Fallzahlen [243] oder dem frühen Stadium der Anwendung an Säugetieren [244] bisher eine Methode dar, die noch nicht im klinischen Alltag angekommen ist.

Stuhldiagnostik bei Patienten mit NAFLD

Empfehlung

Eine systematische Stuhluntersuchung bei Patienten mit NAFLD kann nicht empfohlen werden. (starker Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass das intestinale Mikrobiom sowohl an der Entstehung als auch der Progression einer NAFLD beteiligt ist [86, 88, 90, 245, 246]. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass das intestinale Mikrobiom zudem an der Entstehung des HCC bei NAFLD beteiligt ist [247]. Obwohl bei Patienten mit NAFLD spezielle Profile der intestinalen Bakterien gefunden wurden und hieraus die Vorstellung entwickelt wurde, diese Profile als diagnostisches Hilfsmittel zur Vorhersage des Risikos sowie des Verlaufs einer NAFLD zu verwenden, sind die vorhandenen Daten nicht geeignet, eine Empfehlung zur Stuhluntersuchung bei Patienten mit NAFLD abzuleiten.

Zeitpunkt und Durchführung einer Leberbiopsie

Empfehlungen

1. Zum Ausschluss anderer Lebererkrankungen kann eine histologische Sicherung erforderlich sein. (starker Konsens, Empfehlung offen)
2. Die Indikation zur Leberbiopsie kann nach dem Algorithmus in **Abb. 1** (abgewandelt nach [248]) gestellt werden. (starker Konsens, Empfehlung offen)

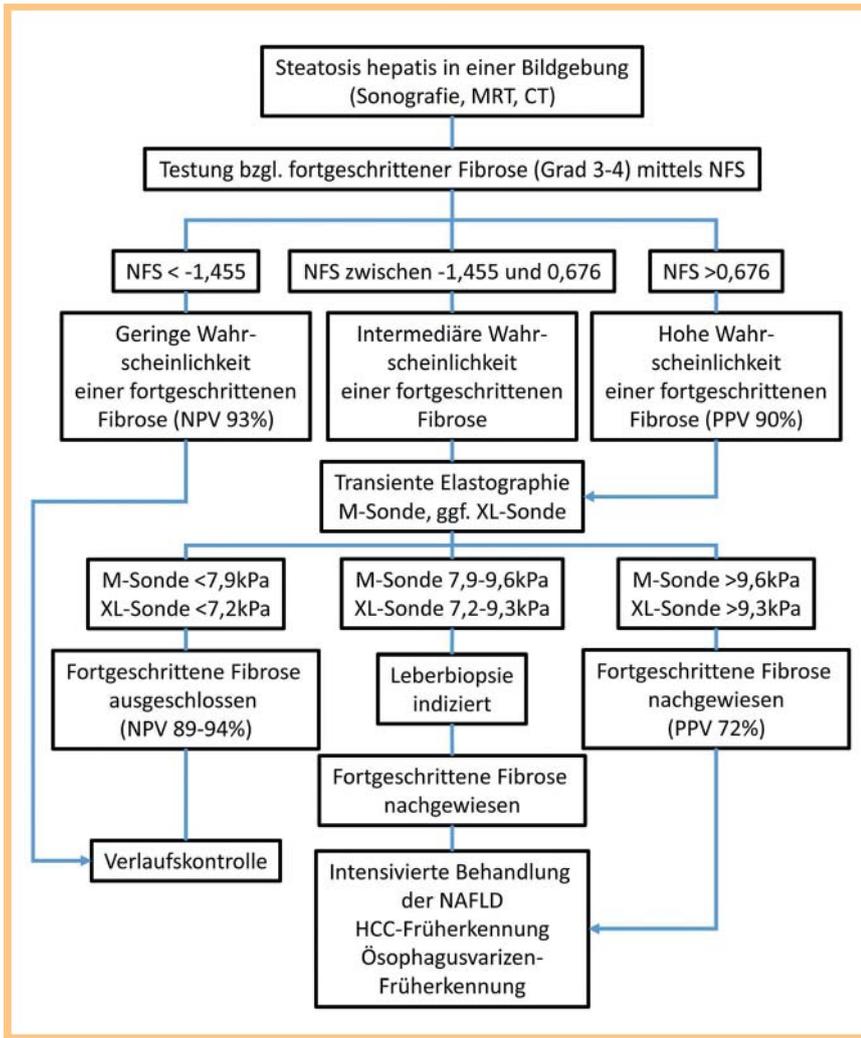


Abb. 1 Diagnostischer Algorithmus bei NAFLD. Indikation zur Leberbiopsie (siehe unten, S. 686, Kommentar).

Kommentar

Siehe auch Kapitel Definition und Histologie. Ist eine sichere Unterscheidung einer einfachen Fettlebererkrankung (NAFL) von den fortgeschrittenen Formen wie der Steatohepatitis (NASH) und der NASH mit signifikanter Fibrose erforderlich, soll eine histologische Untersuchung durchgeführt werden. Eine histologische Beurteilung der Leber ist für die Diagnosestellung NAFLD und in der Unterscheidung zu anderen Lebererkrankungen essenziell [249].

Die Notwendigkeit einer Leberbiopsie wird jedoch aufgrund der limitierten therapeutischen Konsequenzen bei NAFLD und aufgrund eines „sampling errors“ kontrovers diskutiert [250–253]: Eine Leberbiopsie erfasst ca. 1/50 000 des gesamten Lebergewebes und ist somit nur bedingt repräsentativ. Um die Verlässlichkeit zu erhöhen, sind Mindestanforderungen an die Größe des entnommenen Gewebes zu stellen. Eine Entnahme von 2 Proben mit einer Grobnadel (18G) ist zu bevorzugen, um eine möglichst ausreichende Anzahl von Portalfeldern für die histologische Beurteilung zu gewinnen. Die Entnahme von zwei Proben ist insbesondere in Bezug auf die Fibrosebeurteilung von Vorteil. Um der teilweise stark variierenden Fibrosierung im rechten und linken Leberlappen Rechnung zu tragen ist eine Kombination aus Elastografie rechts und Leberpunktion links zu erwägen [254–256]. Eine Biopsie beider Leberlappen, wie teilweise gefordert, erscheint zu belastend und nicht notwendig. Die ultraschallgeführ-

te Leberpunktion hat eine sehr niedrige Komplikationsrate. Bei Patienten mit V.a. NAFLD und unauffälligem Gerinnungsstatus sind Blutungskomplikationen selten.

Stellenwert von nicht invasiven Verfahren zur Messung von Steatose, Entzündung und Fibrose Nicht invasive Messung von Steatose

Empfehlungen

1. Die nicht invasive Steatosebestimmung kann mittels Fatty Liver Index (FLI), Leberultraschall oder MRT erfolgen. (starker Konsens, Empfehlung offen)
2. Fatty Liver Index (FLI) oder Leberultraschall können zur kardiovaskulären Risikostratifizierung beitragen. (Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Der Fatty Liver Index (FLI) ist ein einfacher, nicht kommerziell verfügbarer Steatostest bestehend aus BMI, Taillenumfang, γ -GT und Triglyzeriden. Entwickelt wurde der Test in einer Studie mit 280 NAFLD-Patienten und 216 Kontrollen ohne NAFLD. Die diagnostische Genauigkeit für die Diagnose einer sonografischen Steatosis hepatis betrug 84%. Mit einem Grenzwert < 30 konnte eine Steatosis hepatis mit einer Sensitivität von 87% und einer

negativen Likelihood-Ratio (LR) von 0,2 ausgeschlossen sowie mit einem Grenzwert ≥ 60 mit einer Spezifität von 86 % und einer positiven LR von 4,3 diagnostiziert werden [257]. In einer kürzlich publizierten Studie mit 2652 Patienten war der FLI ein unabhängiger Prädiktor einer NAFLD mit einer diagnostischen Genauigkeit von 81 % für die Diagnose einer Steatosis hepatis [258].

Der Steatotest ist ein kommerziell verfügbarer Steatosemarker, der sich aus Alter, Geschlecht, BMI, Alpha2-Makroglobulin, Apolipoprotein A1, Haptoglobin, Bilirubin, ALT, γ -GT, Glukose, Triglyzeriden und Cholesterin errechnet und in Studien mit mehr als 2000 Patienten mit viraler Hepatitis, NAFLD und alkoholischer Lebererkrankung eine diagnostische Genauigkeit von 80 % für die Diagnose einer signifikante Steatose (Verfettung $> 33\%$ der Hepatozyten) aufwies [259, 260]. In einer gepoolten Metaanalyse mit 494 Patienten mit Adipositas Grad III ergab sich für den Steatotest ein Areal unterhalb der ROC-Kurve oder Grenzwertoptimierungskurve (AUROC) von 80 % (79–83 %) für die Diagnose einer signifikanten Steatose (Verfettung $> 33\%$ der Hepatozyten) [261].

Controlled-Attenuation-Parameter (CAP) ist eine neue, nicht invasive Methode, welche in den FibroScan® integriert ist und während der transienten Elastografiemessung durchgeführt werden kann. CAP misst die dorsale Schallabschwächung/-dämpfung quantitativ in dB/m. In einer Metaanalyse aus 7 Studien mit 9 Kohorten und insgesamt 1471 Patienten betragen die mittleren Sensitivitäten und Spezifitäten 73 und 81 % für die Diagnose einer Steatose \geq Grad 1 (11–33 %), 82 und 79 % für \geq Grad 2 (34–66 %) und 82 und 80 % für \geq Grad 3 (67–100 %) [262]. Die diagnostischen Genauigkeiten betragen 82 % für \geq Grad 1, 87 % für \geq Grad 2 und 86 % für \geq Grad 3 [262]. Weitere Studien zeigten keinen Einfluss der Ätiologie der Lebererkrankung (HCV, HBV, NAFLD) auf die CAP-Messung [263, 264]. Eine erfolgreiche Messung gelang bei $> 93\%$ der Patienten [265].

Nicht invasive Messung von Entzündung

Empfehlung

Der Stellenwert der CK-18-Messung für die nicht invasive Diagnostik einer NASH ist gegenwärtig nicht geklärt. (starker Konsens)

Kommentar

In einer Metaanalyse aus 11 Studien mit 822 Patienten betrug die Gesamtsensitivität und Gesamtspezifität der CK-18 66 und 82 % für die Diagnose einer NASH [266]. Eine weitere Metaanalyse mit 10 Studien und insgesamt 838 Patienten berichtet über eine Gesamtsensitivität, -spezifität und diagnostischen Odds Ratio von 83 %, 71 % und 11,90 bei starker Heterogenität. Eine Subanalyse aus 5 homogenen Studien zeigt Werte von 77 %, 71 % und 7,99 [267]. In einer kürzlich publizierten Studie mit NAFLD zeigte sich ein signifikanter Anstieg des CK-18 mit Steatose, Entzündung und Fibrose. Die diagnostische Genauigkeit des CK-18 für die Diagnose einer NAFL, NASH und Fibrose betrug 77 %, 65 % und 68 % mit Gesamtsensitivitäten/-spezifitäten von 63/83 %, 58/68 % und 54/85 % [268]. In einer Studie mit 464 Patienten mit Adipositas Grad III, welche sich zur bariatrischen Chirurgie vorstellten, wurde die Kohorte in eine Trainingsgruppe (n=310) und eine Validierungsgruppe (n=154) eingeteilt und neben CK-18 weitere Routinelaborparameter und Risikofaktoren erfasst. ALT, CK-18 und das Vorliegen eines metabolischen Syndroms waren unabhängige Prädiktoren für die Diagnose einer NASH (NAS ≥ 5).

Während CK-18 alleine eine diagnostische Genauigkeit von 74 % aufwies, konnten mit einer Kombination aus CK-18, ALT und Vorliegen eines metabolischen Syndroms diagnostische Genauigkeiten von 88 % in der Trainingsgruppe und 83 % in der Validierungsgruppe erzielt werden [269]. Andere Kombinationen mit CK-18 sind der NASH-Diagnostics-Test bestehend aus CK-18, Adiponektin, Resistin, das NASHModel of NAFLD Diagnostic Panel bestehend aus CK-18, Typ-2-Diabetes, Geschlecht, BMI und Triglyzeriden, welche jedoch bisher nur an kleinen Kollektiven evaluiert wurden [270, 271].

Der kommerziell erhältliche NASH-Test bestehend aus 13 Parametern (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Triglyzeriden, Cholesterin, Alpha2-Makroglobulin, Apolipoprotein A1, Haptoglobin, γ -GT, den Transaminasen ALT, AST und Bilirubin) wurde in einer prospektiven Studie mit 160 NAFLD-Patienten in der Trainingsgruppe und 97 NAFLD-Patienten in der Validierungsgruppe sowie 383 gesunden Kontrollen entwickelt. Die diagnostische Genauigkeit für die Diagnose einer Steatohepatitis (NASH) nach Kleiner betrug 79 % in der Trainings- und Validierungsgruppe und für die Diagnose einer Borderline-NASH entsprechend 69 % [272]. In einer gepoolten Metaanalyse mit 494 Patienten mit Adipositas Grad III ergab sich für den NASH-Test eine AUROC von 74 % (68–79 %) [261]. In einer Studie mit 172 Patienten mit histologisch gesicherter NAFLD (Trainingsgruppe: 84 Patienten; Validierungsgruppe: 88 Patienten) wurden Serumproben analysiert bzgl. Fibrosemarker, Marker der nekroinflammatorischen Aktivität sowie hämatologischer und biochemischer Marker inklusive N-terminales Propeptid von Prokollagen III (PIIINP), TIMP-1, HA, Kollagen IV, YKL-40, CK-18. Bei den Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose war PIIINP der einzige Serummarker, welcher mit der histologischen Diagnose einer NASH in beiden Gruppen assoziiert war. Die diagnostische Genauigkeit von PIIINP für die Unterscheidung einer NASH von einer simplen Steatose betrug 77–82 % bei Patienten mit F0–F2 Fibrose, 82–84 % bei Patienten mit F0–F3-Fibrose. PIIINP war erhöht bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose, welche die Mehrheit der NASH-Patienten ausmachten. Nach Einschluss aller Patienten mit unterschiedlichen Fibrosestadien konnte PIIINP mit einer diagnostischen Genauigkeit von 85–87 % zwischen Patienten mit simpler Steatose und Patienten mit NASH oder fortgeschrittener Fibrose unterscheiden [273]. Weitere Tests wurden in einzelnen Studien publiziert, so z. B. NASH Clinical score for morbid obesity (bestehend aus Diabetes, Hypertension, AST, ALT, Schlafapnoe, ethnische Zugehörigkeit) mit einer AUROC von 80 % [274], der NAFIC-Score (bestehend aus Ferritin, Insulin, Type-IV-Kollagen) mit AUROC von 79 % [275].

Nicht invasive Messung der Leberfibrose Elastografie

Empfehlung

Ultraschallbasierte Scherwellenelastografieverfahren können zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose und Leberzirrhose bei NASH herangezogen werden. Eine Unterscheidung zwischen Steatohepatitis und Fibrose mittels Elastografie ist nicht möglich. Die Elastografie kann für den Nachweis einer fortgeschrittenen Fibrose nur mit Einschränkung verwandt werden. Hierfür ist weiterhin eine Leberbiopsie erforderlich. (starker Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Mehrere Metaanalysen haben den Stellenwert der transienten Elastografie (TE, FibroScan® Echosens) zur Beurteilung des Leberfibrosestadiums bei chronischen Lebererkrankungen untersucht mit guten diagnostischen Genauigkeiten von 84–87% für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ($F \geq 2$) und exzellenten diagnostischen Genauigkeiten von 94–96% für die Diagnose einer Leberzirrhose [276–279]. TE wurde auch bei NAFLD evaluiert, jedoch in kleineren und teilweise sehr heterogenen Studien. Eine Metaanalyse aus 6 Studien bei NAFLD berichtet vergleichbar gute Ergebnisse der TE mit diagnostischen Genauigkeiten von 84% für die Diagnose einer signifikanten und 94% für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose [280]. In einer weiteren Metaanalyse aus 9 Studien mit 1047 Patienten betrug die Gesamtsensitivität und Gesamtspezifität der TE 79 und 75% für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ($F \geq 2$), 85 und 85% für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose ($F \geq 3$) und 92 und 92% für die Diagnose einer Leberzirrhose (F4) [266]. In der größten publizierten Studie mit 246 Patienten konnte eine fortgeschrittene Leberfibrose und Leberzirrhose mit einem hohen negativ prädiktiven Wert von bis zu 97% bei einem Grenzwert $< 7,9$ kPa ausgeschlossen werden. Dies war der Fall bei 60% der Patienten in der vorliegenden Kohorte [281]. In nachfolgenden Studien konnten diese Ergebnisse bestätigt werden [282–285]. Eine Limitation der TE mit der Standardsonde war ein BMI > 30 kg/m² [286]. Diese Limitation konnte durch die Entwicklung einer Sonde für adipöse Patienten behoben werden. Hiermit ist auf bei BMI > 40 kg/m² bei 95% eine erfolgreiche Messung möglich [283]. Jedoch ist zu beachten, dass der Grenzwert mit der XL-Sonde bei Patienten mit BMI zwischen 25–30 kg/m² und/oder bei fortgeschrittener Leberfibrose und Zirrhose ca. 1,2–1,5 kPa niedriger liegt als mit der M-Sonde [283, 287]. Einschränkend muss jedoch festgehalten werden, dass die Studien alle an hepatologischen Zentren durchgeführt wurden, bei welchen der Anteil an Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose höher ist als in der Allgemeinbevölkerung, somit können diese Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI, Siemens), ElastPQ (Philipps) und Supersonic Shear-Wave Elastografie (Aixplorer, SWE), sind wie die TE Scherwellenelastografiemethoden mit dem Vorteil, dass diese in Routineultraschallgeräte integriert sind. Zwei Metaanalysen zur ARFI-Elastografie [288, 289], letztere aus 36 Studien, berichten diagnostische Genauigkeiten von 84–87% für die Diagnose einer signifikanten Fibrose, 89–91% für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose und 91–93% für die Diagnose einer Leberzirrhose. Bisher haben nur wenige Studien ARFI bei NAFLD evaluiert mit vergleichbaren diagnostischen Genauigkeiten von 66–86% für die Diagnose einer signifikanten Fibrose und 91–98% für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose und Leberzirrhose [290–293]. 80% der Patienten mit einem BMI zwischen 30–40 kg/m² und 58% der Patienten mit einem BMI > 40 kg/m² konnten erfolgreich mit ARFI untersucht werden [292]. SWE wurde bisher nur bei viraler Hepatitis evaluiert mit exzellenten diagnostischen Genauigkeiten für alle Fibrosestadien [294, 295]. Eine erste Studie zur ElastPQ berichtet ebenfalls über gute diagnostische Genauigkeiten bei chronischer Lebererkrankung [296]. Studien zu NAFLD fehlen derzeit für beide Verfahren. Studien zur Strainelastografie (Kompressionelastografie) zeigen variierende Ergebnisse. Die besten Ergebnisse bei NAFLD zeigten sich beim Vergleich der Elastizität im Leberparenchym mit der Elastizität in einer Lebervene mit diagnostischen Genauigkeiten von 85% für die Diagnose einer

signifikanten, 88% für die Diagnose einer fortgeschrittenen und 96% für die Diagnose einer Leberzirrhose [297]. Diese Studien müssen jedoch zunächst an europäischen Kohorten reproduziert werden.

Serummarker und Scoringsysteme

Empfehlung

Der NAFLD Fibrosis-Score (NFS) kann als nicht kommerziell verfügbarer einfach durchführbarer Test zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose durchgeführt werden. (starker Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Zahlreiche Serummarker sind bei chronischer Lebererkrankung publiziert worden. Bei der NAFLD am intensivsten evaluiert ist der NAFLD-Fibrosis-Score (NFS) bestehend aus Alter, BMI, Glukose, Thrombozytenzahl, Albumin und AST/ALT Quotient, welcher über <http://naflscore.com> kostenfrei berechnet werden kann. In einer Metaanalyse aus 13 Studien mit 3064 Patienten betrug die diagnostische Genauigkeit des NFS für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose ($F \geq 3$) 85%. Eine fortgeschrittene Fibrose konnte mit einer Sensitivität, Spezifität, positiven LR und negativen LR von 90%, 60%, 2,25 und 0,17 bei einem Grenzwert $< -1,455$ ausgeschlossen und mit 64%, 97%, 20,3 und 0,37 bei einem Grenzwert $> 0,676$ diagnostiziert werden [280].

Serummarker wie der FIB-4, oder die kommerziell erhältlichen ELF, Fibrotest können als Alternative zum NFS zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose durchgeführt werden. FIB-4 ist ein kostenfrei über <http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/> kalkulierbarer Serummarker bestehend aus Alter, Thrombozytenzahl, AST und ALT mit einer diagnostischen Genauigkeit von 80% für die Diagnose einer fortgeschrittenen Leberfibrose [281].

ELF ist ein kommerziell erhältlicher Fibrosemarker bestehend aus den direkten Fibrosmarkern Hyaluronsäure, N-terminale Propeptid von Prokollagen III (PIIINP), Gewebe-Metalloproteinase-1-Inhibitor (TIMP-1). Auch dieser Marker wurde für die virale Hepatitis entwickelt, weist aber auch in Studien mit NAFLD-Patienten diagnostische Genauigkeiten von 90–98% für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose auf [298].

Fibrotest ist eine kommerziell erhältlicher Fibrosemarker bestehend aus den indirekten Fibrosemarker Bilirubin, γ -GT, Alpha2-Makroglobulin, Apoprotein A1, Haptoglobin, welcher zunächst für die virale Hepatitis entwickelt, aber inzwischen auch für die NAFLD evaluiert ist. Die AUROC für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose betragen 85–88% [261, 299]. Mit einem Grenzwert $< 0,30$ konnte eine fortgeschrittene Fibrose mit einer Sensitivität von 92% ausgeschlossen und mit einem Grenzwert $> 0,70$ mit einer Spezifität von 97% diagnostiziert werden [299]. Vergleich und Kombination von Serummarker/Scoringsystemen mit Elastografie:

In einer multizentrischen retrospektiven Studie mit 320 Patienten unter Verwendung der Leberbiopsie als Referenzmethode wurden die Serummarker NAFLD Fibrosis-Score, FIB-4, APRI score und BARD-Score in Bezug auf die Vorhersage von Komplikationen und Mortalität evaluiert und über 105 Monate verlaufskontrolliert. Mit einer diagnostischen Genauigkeit von 86 bzw. 80% war der NFS der prognostisch beste Serummarker für die Vorhersage von leberassoziierten Komplikationen bzw. Tod/Lebertransplantation [92]. In einer Vergleichsstudie mit 245 NAFLD-Patienten war die transien-

te Elastografie signifikant besser für die Diagnose/Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose mit AUROC von 92–93% im Vergleich zu den Serummarkern AST/ALT (AUROC: 66%), APRI (AUROC 74%), FIB-4 (AUROC: 80%), NFS (AUROC: 75%) und BARD-Score (AUROC 69%) [281].

In einer weiteren Vergleichsstudie mit 307 Personen, darunter 120 Patienten mit NAFLD, 85 Patienten mit NAFLD-assoziiierter Leberzirrhose und 102 gesunde Probanden waren die TE-Werte bei Patienten mit NAFLD ohne Leberfibrose vergleichbar mit den TE-Werten bei gesunden Probanden ($p=0,37$). Eine fortgeschrittene Leberfibrose konnte mit der TE mit einem NPV von 95% ausgeschlossen werden. Für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose schnitt die TE mit 94% diagnostischer Genauigkeit besser ab als die Serummarker FIB-4 (AUROC: 75%), BARD-Score (AUROC: 68%), NFS (AUROC: 66%) und Aspartate-Platelet-Ratio-Index (AUROC: 69%). In der multivariaten Regressionsanalyse war die transiente Elastografie der einzige unabhängige Prädiktor für die Vorhersage einer fortgeschrittenen Leberfibrose (OR: 1,47) [300]. Mehrere Algorithmen für die nicht invasive Diagnostik einer NASH und NASH-Fibrose wurden publiziert [35, 301]. Alle beginnen mit dem NFS als einem einfach verfügbaren nicht kommerziellen Test. Bei einem Grenzwert $<-1,455$ kann eine fortgeschrittene Leberfibrose mit hoher Sensitivität ausgeschlossen werden. Bei diesen Patienten könnte noch eine CK-18-Messung mit der Frage nach Entzündung angeschlossen werden. Bei Patienten oberhalb des Grenzwertes sollte als zweite nicht invasive Methode die TE zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose erfolgen. Hier wird in Studien ein Grenzwert $<7,9$ kPa vorgeschlagen. Liegt der Messwert oberhalb des Grenzwertes, so sollte eine Leberbiopsie zur weiteren Diagnostik erfolgen. Mit einem solchen Algorithmus könnte die Zahl der erforderlichen Leberbiopsien um ca. 70% gesenkt werden [35, 301].

Art und Zeitpunkt zusätzlicher Diagnostik bei diagnostizierter NAFLD Ergänzende Primärdiagnostik, Primärprävention aus kardiovaskulärer Sicht

Empfehlung

NAFLD-Patienten sollen hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikos wie Risikopatienten entsprechend der Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften evaluiert werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)

Kommentar

Die Ermittlung des kardiovaskulären Risikos und diagnostische Empfehlungen sollen entsprechend der aktuellen Empfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften erfolgen (AHA-Empfehlungen 2013 [302]; ESC-Empfehlungen [31]). Der SCORE-Score wurde für unterschiedliche Regionen ermittelt und existiert in einer für Deutschland gültigen Version [303].

Unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren ist die NAFLD mit einer gestörten Endothelfunktion (gemessen als flussvermittelte Erweiterung der A. brachialis [FMD], erhöhten Asymmetrischen Dimethyl-Arginin-Konzentration [ADMA]) und erhöhten Steifheit der Arterien verbunden [304–306]. Als Folge dieser endothelialen Dysfunktion entwickeln sich weitere atherosklerotische Veränderungen im Bereich der Arterien wie z. B. die Zunahme der Intima-Media-Dicke und Plaquebildung. Zahlreiche bildgebende Untersuchungen an den Arterien weisen auf den Zusammenhang einer NAFLD und frühen Atherosklerose

hin. Die Messung der Intima-Media-Dicke im Bereich der A. carotis com. (Evidenzgrad IIa Empfehlung zur kardiovaskulären Risikobeurteilung AHA Circulation 2014) erlaubt als Screeningmaßnahme eine Beurteilung des Atherosklerosestatus. Die Vorgehensweise wie auch die Interpretation der Befunde wurden 2007 vereinheitlicht [307].

In der primärpräventivmedizinischen Diagnostik zur Erfassung des individuellen Risikoprofils werden neben Risikokalkulatoren (PROCAM, SCORE, Framingham-Score, ASCVD) Gefäßuntersuchungen eingesetzt [308]: Die Messung der Intima-Media-Dicke, Bestimmung des Agatston-Score in den Koronarien sowie der Knöchel-Arm-Index bilden wegen der höheren Sensitivität und Spezifität die Basisdiagnostik. Diese wird ergänzt durch die Ergometrie.

Bei Patienten mit einem FLI >60 liegt ein sehr hohes Risiko für atherosklerotische Plaquebildungen im Bereich der A. carotis vor [309]. Dabei korreliert der FLI mit dem geschätzten kardiovaskulären Risiko aus dem Framingham-Score [309]. Das Calcium-Scoring wird vor allem bei Patienten mit intermediärem Risiko (mehr als 10% Wahrscheinlichkeit für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10 Jahren) wegen der höheren Sensitivität empfohlen [310, 311]. In einem kürzlich umfassenden Review konnte der Zusammenhang der NAFLD mit einer frühen subklinischen Atherosklerose, gemessen mit den oben angeführten Methoden, belegt werden [312]. In Abhängigkeit vom Risikoprofil sollten diese Untersuchungen bei Patienten mit NAFLD jährlich oder alle 2 Jahre erfolgen [13].

Durchführung von HCC-Screening und Surveillance NASH-Zirrhose

Empfehlungen

1. Patienten mit NASH-Zirrhose soll eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern sie einer HCC-Therapie zugeführt werden können. (starker Konsens, starke Empfehlung)
2. Bei diesen Patienten soll alle 6 Monate eine Sonografie der Leber durchgeführt werden. Diese kann durch eine zusätzliche AFP-Bestimmung erweitert werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)

NAFLD mit fortgeschrittener Fibrose

Empfehlungen

1. Patienten mit NAFLD und fortgeschrittener Fibrose, jedoch ohne Zirrhose, kann eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern sie einer HCC-Therapie zugeführt werden können. (starker Konsens, Empfehlung offen)
2. Bei diesen Patienten sind Daten zum Intervall der Untersuchung nicht bekannt. Die Früherkennungsuntersuchung kann alle 6 Monate durchgeführt werden. (starker Konsens, Empfehlung offen)

Ösophagusvarizenscreening

Empfehlungen

1. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer NASH-Leberzirrhose soll eine diagnostische Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt werden.
(starker Konsens, starke Empfehlung)
2. Bei einer fortgeschrittenen Fibrose kann eine diagnostische Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt werden.
(starker Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Bei den Empfehlungen zum HCC-Screening und Surveillance wird Bezug genommen auf die deutsche S3-HCC-Leitlinie [238] sowie die AASLD-Leitlinie [313]. Die Leitlinien unterscheiden sich insbesondere durch die Empfehlung der deutschen Leitlinie, alle Patienten mit NASH auch ohne Zirrhose alle 6 Monate mittels Ultraschall zu screenen, während die amerikanische Leitlinie dies nur bei Vorliegen einer Zirrhose empfiehlt. Die Empfehlung der deutschen Leitlinie wurde als sinnvoll erachtet, da die Inzidenz des HCCs auf dem Boden einer NASH deutlich zunimmt [149] und bei Vorliegen einer NASH-Zirrhose bei 2,6% pro Jahr liegt [147]. In einer retrospektiven deutschen Kohortenstudie an 162 Patienten mit NASH und HCC lag nur bei 42% der HCC-Patienten eine Zirrhose vor [140]. In der Praxis würde die Umsetzung der Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms eine sichere Unterscheidung von NAFL und NASH voraussetzen, um nicht alle Patienten mit NAFLD, und damit 20–30% der Bevölkerung alle 6 Monate auf das Vorliegen eines HCC mittels Sonografie zu untersuchen. Beim Ösophagusvarizenscreening wird Bezug genommen auf die Leitlinien der DGVS [314] sowie die AASLD-Leitlinie [315].

Umfang und Intervalle der Verlaufskontrollen

Empfehlungen

1. Bei allen Patienten mit NAFLD sollen klinische, laborchemische sowie bildgebende Verlaufskontrollen durchgeführt werden.
(starker Konsens, starke Empfehlung)
2. Umfang und Intervalle sollten sich nach Anzahl und Ausprägung von Komorbiditäten sowie Ausprägung der Lebererkrankung richten und alle 3–12 Monate durchgeführt werden.
(starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Eine generelle Aussage über Umfang und Zeitintervall der Verlaufskontrollen kann nicht getroffen werden. Diese sind abhängig von Komorbiditäten (z.B. Verlaufskontrollen Diabetes gemäß Leitlinie: Bundesärztekammer [BÄK], Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV], Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF]. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1.2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapie; Verlaufskontrolle chronische KHK gemäß Leitlinie: Bundesärztekammer [BÄK], Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV], Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF]. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Langfassung, 2. Auflage. Version 1.2013. Available from:

<http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>; Verlaufskontrollen HCC-Screening: Leitlinienprogramm Onkologie [Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF]: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032–0530L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien7.0.html>) sowie Ausprägung der Lebererkrankung. Die Schwere der Lebererkrankung kann anhand klinischer Parameter sowie von Scoresystemen erfasst werden (Fibrose-score, Child-Pugh-Score, MELD-Score).

Risikoadaptierte und wirtschaftliche NAFLD-Diagnostik

Empfehlung

Die Diagnostik einer NAFLD sollte stufenweise und entsprechend der verfügbaren Ressourcen durchgeführt werden.
(starker Konsens, Empfehlung)

Stufe 1 klinischer Verdacht: (starker Konsens)

- ▶ Anamnese bez. Medikamenteneinnahme, Alkoholkonsum, Noxen, Familienanamnese
- ▶ Körperliche Untersuchung mit Bestimmung des BMI, Bauchumfanges, Blutdruck
- ▶ Erfassung vorhandener Risikofaktoren: Adipositas, Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie, polyzystisches Ovarsyndrom (PCO-Syndrom) (nach Rotterdam-Kriterien), obstruktives Schlafapnoesyndrom

Stufe 2 minimale apparative und laborchemische Diagnostik: (starker Konsens)

Stufe 2a

- ▶ Sonografie des Abdomens
- ▶ ALT, γ -GT, AST, Bilirubin, AP
- ▶ Blutbild
- ▶ Lipidstatus (Triglyzeride, Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin)
- ▶ Nüchternblutzucker, HbA1c

Stufe 2b

- ▶ Anti-HCV, HBs-Antigen
- ▶ Ferritin, Transferrinsättigung
- ▶ Lebersyntheseparameter

Stufe 3 weiterführende Diagnostik: (Konsens)

- ▶ autoimmune Lebererkrankungen (z.B. IgG, IgA, IgM, ANA, AMA, ASMA, anti-SLA/LP, anti-LKM)
- ▶ Zöliakie (Antitransglutaminase-AK-IgA,-IgG)
- ▶ Ggfs. M. Wilson (Coeruloplasmin i. S., Kupferausscheidung im Urin)
- ▶ α -1-Antitrypsinmangel
- ▶ seltene andere Lebererkrankungen
- ▶ Bestimmung eines nicht invasiven Fibrosescores (z. B. NFS)
- ▶ Nicht invasive Fibrosemessung, z. B. transiente Elastografie
- ▶ Ggf. MRT oder CT, falls Sonografie nicht aussagekräftig
- ▶ Elektrophorese
- ▶ HIV-Test
- ▶ TSH

Optionale Diagnostik: (starker Konsens)

- ▶ Leberbiopsie

Kommentar

Wissenschaftliche Daten zur Risikoadaptierung oder Wirtschaftlichkeit der NASH-Diagnostik existieren nicht. Die Stufendiagnostik berücksichtigt Parameter anhand ihrer Verfügbarkeit,

Kosten/Aufwand sowie Prätestwahrscheinlichkeit positiver Befunde. Aufgrund der hohen Prävalenz der NAFLD erscheint das Umsetzen von Stufe 1 zur Identifizierung von Risikopatienten, die einer weiteren Diagnostik zugeführt werden sollten, von besonderer Bedeutung. Studien geben Hinweise dafür, dass dies trotz ärztlicher Kenntnis der Relevanz der NAFLD weiter verbessert werden kann [316].

7. Therapie

Ziel der NAFLD-Behandlung

Statement

Bei Vorliegen einer NAFLD kann durch eine therapeutisch induzierte Reduktion der Insulinresistenz mit verminderten kardiovaskulären Endorganschäden und verlängertem Überleben gerechnet werden.
(starker Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Während die einfache Fettleber nicht mit einer Übersterblichkeit verbunden ist, haben Patienten mit NASH im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine erhöhte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Todesursachen stehen dabei an erster Stelle [187, 317]. Die spezifisch leberbezogene Morbidität und Mortalität ist nur bei nachgewiesener NASH erhöht [8–13]. In der Mehrzahl der Fälle ist eine NAFLD begleitet von metabolischen Risikofaktoren wie Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, Adipositas und Dyslipidämie. Für die Diagnose des metabolischen Syndroms nach AHA/NHLBI müssen ≥ 3 der nachfolgenden 5 Kriterien erfüllt sein: 1. Bauchumfang (Kaukasier) ≥ 102 cm (Männer) bzw. ≥ 88 cm (Frauen), 2. Triglyzeride ≥ 150 mg/dl, 3. HDL-Cholesterin < 40 mg/dl (Männer) bzw. < 50 mg/dl (Frauen), 4. Blutdruck $\geq 130/85$ mmHg, 5. Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dl [24]. Zahlreiche Studien haben belegt, dass Lebensstiländerungen wie Einstellen des Rauchens, Gewichtsreduktion und Steigerung der körperlichen Aktivität sowie medikamentöse Therapie kardiometabolischer Risikofaktoren in der Lage sind, die Mortalität in der Bevölkerung zu reduzieren [31].

Es liegt daher nahe, aus diesen Erfolgen bei der Behandlung kardiovaskulärer Risikopatienten auf einen ebenso günstigen Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit NAFLD zu schließen, auch wenn große, randomisierte Studien mit harten Endpunkten zu dieser Fragestellung nicht vorliegen.

Präventionsmöglichkeiten durch Lebensstiländerungen?

Empfehlung

1. Die Kalorienaufnahme sollte dem Energiebedarf angepasst werden.
(starker Konsens, Empfehlung)
2. Durch Lebensstiländerungen, die bei Übergewicht auf moderater Gewichtsreduktion und bei allen Patienten auf einer Steigerung der körperlichen Aktivität beruhen, kann die Progression einer Insulinresistenz verhindert oder verzögert werden.
(starker Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer NAFLD gehören Zustände, bei denen die Insulinresistenz einen entscheidenden pathophysiologischen Mechanismus darstellt: metabolisches Syndrom, Adipositas, Typ-2-Diabetes und Dyslipidämie. Andererseits stellt die NAFLD in Abhängigkeit vom Ausmaß der hepatischen Steatose einen unabhängigen Risikofaktor für die zukünftige Entwicklung eines manifesten Typ-2-Diabetes dar [133]. Eine Subgruppenanalyse aus der PREDIMED-Studie ergab eine signifikante Risikoreduktion für die Entwicklung eines manifesten Typ-2-Diabetes (HR 0,60, 95%-KI 0,43–0,85) für die mit Olivenöl (erste Pressung, kalt gepresst, „natives Olivenöl extra“) angereicherte mediterrane Kost [318]. In einer weiteren sekundären Analyse aus dieser Studie fand sich darüber hinaus eine häufigere Rückbildung eines vorbestehenden metabolischen Syndroms unter der mediterranen Kost [319]. Die relative Risikoreduktion für die Konversion vom Stadium der gestörten Nüchternblutglukose oder Glukosetoleranz zum manifesten Typ-2-Diabetes durch Lebensstilinterventionen betrug bei Nachbeobachtungszeiten von 2,5–6 Jahren in mehreren großen prospektiven Untersuchungen 29–67% [320].

Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit NAFLD nach bildgebenden und laborchemischen Kriterien im Vergleich zu Patienten mit einer gesunden Leber pro Woche im Mittel etwa nur die Hälfte bzw. weniger als ein Drittel der Zeit mit Ausdauersportarten bzw. Krafttraining verbringen [321]. Retrospektiv erhobene Daten zur sportlichen Freizeitaktivität der Patienten im Zentralregister des NASH Clinical Research Network, bei denen jeweils histologisch eine NAFLD gesichert worden war, zeigen, dass körperliche Aktivität von moderater Intensität (3–5,9 metabolische Äquivalente [Mets], z.B. Wandern, Golf) unabhängig von der Dauer nicht mit einem verminderten NASH-Risiko verbunden war [322]. Dagegen war das Risiko um 35 bzw. 47% niedriger, wenn anstrengendere Sportarten (≥ 6 Mets, z.B. Schwimmen, Tennis, Ballsportarten) für mindestens 75 bzw. 150 Minuten pro Woche betrieben wurden. Es liegt nahe, aus der mit den Lebensstiländerungen verminderten Insulinresistenz auf einen präventiven Effekt auch in Hinsicht auf die Entwicklung einer NAFLD zu schließen, wenngleich formal die entsprechenden prospektiven Untersuchungen fehlen.

In einer randomisierten Untersuchung wurden metabolische Effekte einer hyperkalorischen Ernährung untersucht und dabei nachgewiesen, dass nicht die Kalorienaufnahme der typischen drei großen Mahlzeiten des Tages, sondern bei gleicher Gesamtkalorienzahl die Aufnahme fettreicher und süßer Snacks zwischen den Hauptmahlzeiten den hepatischen Triglyzeridgehalt und das abdominale Fettgewebe vermehrt [323]. Es mehrten sich zudem die Hinweise, dass die Aufnahme von Zucker mit der Nahrung bzw. gesüßter Getränke nicht nur über die Gewichtszunahme, sondern auch durch spezifische Effekte der Fruktose zur Verschlechterung der Insulinresistenz mit Entwicklung eines metabolischen Syndroms und/oder NAFLD beitragen kann [324, 325]. Fruktosemalabsorption war mit geringerem Leberfettgehalt trotz gleichem Gesamtkörperfett und BMI verbunden [326], der PNPLA3-GG Genotyp war bei gleicher Aufnahme von Kohlenhydraten und Zucker ebenfalls mit einem höheren Fettgehalt der Leber assoziiert [327]. Für die Aufnahme gesüßter Speisen und Getränke konnte in einer Metaanalyse ein vom Körpergewicht unabhängiger ungünstiger Einfluss auf den arteriellen Blutdruck und Lipide nachgewiesen werden [328], aus den epidemiologischen Daten der NHANES-Studie ergibt sich unabhängig von anderen Risikofaktoren ein signifikanter Zusammenhang zwischen

ernährungsbedingter Zuckeraufnahme und kardiovaskulärer Mortalität [329]. Die American Heart Association empfiehlt zur Vermeidung ungünstiger metabolischer Effekte wie erhöhter Nüchternblutglukose, Abnahme der Insulinsensitivität und Zunahme des Bauchfetts, die Zuckeraufnahme auf nicht mehr als 100 kcal/d für Frauen und 150 kcal/d für Männer zu begrenzen [330].

Zusammengefasst kann damit für die Prävention einer NAFLD eine abgeschwächt positive Empfehlung für Lebensstiländerungen mit Gewichtsreduktion und gesteigerter körperlicher Aktivität sowie der Verzicht auf fruktosehaltige gesüßte Speisen und Getränke, insbesondere in Form von Snacks, gegeben werden.

Therapieziele aus hepatologischer und kardiovaskulärer Sicht

Empfehlung

Da die leberbezogene Morbidität und Mortalität bei einer unkomplizierten NAFL nicht erhöht ist, besteht das Therapieziel aus hepatologischer Sicht in der Verhinderung einer Progression zu NASH und/oder HCC. Bei nachgewiesener NASH soll eine fortschreitende Fibrose mit Entwicklung einer Zirrhose und ihren Komplikationen verhindert werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)

Kommentar

In der PIVENS-Studie war die Normalisierung der ALT assoziiert mit Abnahme des NAFLD-Aktivitätsscore und der Fibrose [331]. Wenn die Normalisierung der Transaminasen sowie die Reduktion der Steatose, nachgewiesen mithilfe nicht invasiver Techniken, als Surrogatparameter für die Einschätzung der Behandlungsergebnisse akzeptiert werden, lassen sich in zahlreichen Studien, mit allerdings meist kleinen Patientengruppen, günstige Effekte zeigen für nicht medikamentöse Behandlungen, z. B. Gewichtsreduktion [332–334], fettarme Ernährung [335], n-3PUFA-Olivenöl [336], L-Carnitin [337], mediterrane Kost [338], Ausdauer- oder Kraftsport [339, 340], Gewichtsreduktion und gesteigerte körperliche Aktivität [341], bariatrische Chirurgie [342–344], Probiotika und Komplementärmedizin [345–350] und medikamentöse Therapie, z. B. Metformin [351–353], Rosiglitazon [354], Orlistat [355], L-Tryptophan und Melatonin [356, 357], Ezetimib [358], Ursodeoxycholsäure [359], Obeticholsäure [360] und Aramchol [361].

Werden gepaarte Leberbiopsien als Grundlage herangezogen, um die Effizienz der Therapie zu beurteilen, konnten in zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre ebenfalls günstige Effekte nachgewiesen werden für Steigerung der körperlichen Aktivität [322], Gewichtsreduktion nach bariatrischer Chirurgie [343], Einnahme eines Antioxidanzien-Cocktails aus Vit. C, Zink und Glycyrrhizinsäure [362], Silybin kombiniert mit Phosphatidylcholin und Vit. E [363], Bifidobacterium longum [364] oder medikamentöser Behandlung mit Rosiglitazon allein oder kombiniert mit Metformin oder Losartan [365], Ezetimib [366], Pentoxifyllin [367] und Betain [368].

Prospektive Studien mit harten leberbezogenen Endpunkten wie der Entwicklung einer Zirrhose oder eines HCC sind für eine evidenzbasierte Therapieempfehlung dringend erforderlich [369].

Empfehlung

Da die NAFLD als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms verstanden werden kann, besteht das Therapieziel aus kardiovaskulärer Sicht in der Prävention der hierbei gehäuft auftretenden kardiovaskulären Morbidität und Letalität. (starker Konsens)

Kommentar

NAFLD-Patienten weisen ein höheres Risiko für Koronarverkalkungen auf [370], eine manifeste koronare Herzkrankheit mit angiografisch gesicherten relevanten Stenosen war unabhängig von anderen Risikofaktoren mit einer Fettleber assoziiert [371]. Eine systematische Übersichtsarbeit konnte bei Einschluss von insgesamt 27 Studien einen Zusammenhang zwischen NAFLD und Intima-Media-Dicke der Carotis, höheren Agatston-Score, endothelialer Dysfunktion und erhöhter Gefäßsteifigkeit belegen [312]. In einer kürzlich publizierten prospektiven Kohortenstudie wurden bei Patienten mit NAFLD (nicht invasive Bestimmung des Leberfettgehalts durch CT) subklinische Veränderungen der kardialen Struktur sowie der Gefäßfunktion nachgewiesen, die bei Patienten mit gleichzeitig mindestens 3 erfüllten Kriterien des metabolischen Syndroms noch ausgeprägter waren [372]. Für die Steigerung der körperlichen Aktivität [373] sowie die Gabe von Metformin [374, 375] wurde bei NAFLD-Patienten eine Verbesserung der Mikrozirkulation und Abnahme der Gefäßsteifigkeit nachgewiesen.

Die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen basiert auf der Kontrolle der etablierten kardiometabolischen Risikofaktoren. Bei unzureichendem Effekt von Lebensstilmodifikationen muss nach individueller Risikostratifizierung über die Einleitung medikamentöser Behandlungsmaßnahmen entschieden werden, um arterielle Blutdruckwerte <140/90 mmHg, ein Gesamtcholesterin <190 mg/dl und einen möglichst normalen Glukosestoffwechsel zu erreichen [31].

Gesicherte nicht medikamentöse Therapiestrategien aus hepatologischer bzw. kardiologischer Sicht Aus hepatologischer Sicht

Empfehlung

Bei übergewichtigen oder adipösen Patienten mit NAFLD soll unabhängig von der Zusammensetzung ihrer Makronährstoffe zunächst eine gewichtsreduzierende Ernährungsumstellung eingesetzt werden mit dem Ziel einer nachhaltigen Gewichtsreduktion von 0,5–1,0 kg pro Woche. (starker Konsens, starke Empfehlung)

Statement

Eine regelmäßige körperliche Aktivität senkt das Risiko für NAFLD. (starker Konsens)

Empfehlungen

1. NAFLD-Patienten sollte eine regelmäßige körperliche Aktivität in Form von Ausdauer- und/oder Krafttraining empfohlen werden. (starker Konsens, Empfehlung)

2. Patienten mit kompensierter NASH-Zirrhose sollten zu einem Sportprogramm unter Anleitung motiviert werden. (Konsens, Empfehlung)
3. Bei Patienten mit dekomensierter NASH-Zirrhose sollte durch physiotherapeutische Maßnahmen einem Muskelabbau entgegengewirkt werden. (Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Eine systematische Übersichtsarbeit kommt zu dem Ergebnis, dass eine Gewichtsreduktion um 4–14% zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Leberfettgehalts um 35–81% führt verbunden mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität [376]. Der Einfluss gesteigerter sportlicher Aktivität ohne Gewichtsabnahme fiel zwar vergleichsweise geringer aus [377, 378], andererseits wurden günstige Effekte des Krafttrainings auf den Fettgehalt der Leber und die Insulinsensitivität bei unverändertem Körpergewicht nachgewiesen [340]. Die beste Evidenz für die Therapieempfehlung einer Lebensstiländerung mit Steigerung der körperlichen Aktivität und angestrebter Gewichtsreduktion um 7–10% stammt aus einer randomisierten Studie mit NASH-Patienten (n=31), die sich nach 48 Wochen einer zweiten Leberbiopsie unterzogen haben [379]. Patienten im intensiv behandelten Arm, die mindestens 7% ihres Ausgangsgewichts verloren, hatten histologisch einen signifikant niedrigeren NAFLD-Aktivitätsscore (NAS) und die Fibrose nahm tendenziell ebenfalls ab. Der angestrebte Gewichtsverlust sollte den Möglichkeiten des Patienten angepasst sein und unrealistische Zielsetzungen vermeiden [380].

Körperliche Belastung erhöht bei Zirrhosepatienten den Pfortaderdruck [381], dieser Anstieg kann durch die Gabe eines nicht selektiven Betablockers verhindert werden [382]. Zwei kürzlich publizierte Studien haben gezeigt, dass durch ein supervisioniertes Trainingsprogramm (30–60 Minuten bei 60–80% der maximalen Sauerstoffaufnahme bzw. Herzfrequenz 3-mal/Woche) Muskelmasse und aerobe Kapazität bei Zirrhosepatienten im Child-Pugh-Stadium A und B zunahm und das subjektive Wohlbefinden verbessert werden konnte [383, 384]. In beiden Studien war die Prophylaxe einer Varizenblutung durch Betablockergabe oder Varizenligatur bis zur kompletten Eradikation Voraussetzung zur Teilnahme ebenso wie das Fehlen von Aszites. Bei dekomensierter Leberzirrhose bewirkt bereits eine moderate körperliche Belastung eine deutliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Abnahme des Urinvolumens und der Natriumexkretion, sodass für diese Patienten eine Einschränkung der körperlichen Aktivität anzuraten ist [385].

Bei gleicher Wirksamkeit in Hinsicht auf Transaminasenaktivität und Leberfettgehalt wurden für eine kohlenhydratarme kalorienreduzierte Kost zusätzlich günstige Effekte auf Bauchumfang und Nüchternblutglukose gezeigt, während sich die fettreduzierte Reduktionsdiät besser auf LDL- bzw. HDL-Cholesterin auswirkte [378]. Erfolgreiche Lebensstilmodifikationen stellen damit für NAFLD-Patienten den wichtigsten Therapieschritt dar und werden von allen Fachgesellschaften und internationalen Leitlinien als Mittel der ersten Wahl empfohlen [8–13]. Patienten mit einer nicht alkoholischen Steatohepatitis, die durch eine Zöliakie bedingt ist, sollen darüber hinaus bez. einer glutenfreien Kost beraten werden [386].

Aus kardiologischer Sicht

Empfehlung

Zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos sollen die folgenden Maßnahmen ergriffen werden: Einstellung des Rauchens, Reduktion des Übergewichts, gesteigerte körperliche Aktivität, Kochsalzrestriktion, gesteigerter Konsum von Obst, Gemüse und Milchprodukten mit niedrigem Fettanteil. (Konsens, starke Empfehlung)

Kommentar

Die europäischen Leitlinien definieren als Ziele für eine wirksame kardiovaskuläre Prävention den Verzicht auf Rauchen, körperliche Aktivität von mindestens 2,5–5 h bei moderater Intensität oder 1–2,5 h bei hoher Intensität pro Woche, gesunde Ernährung, d. h. <10% der Energie von gesättigten Fettsäuren, <5 g Kochsalz/Tag, 30–45 g Faserstoffe aus Vollkornprodukten, Früchten und Gemüse, 200 g Früchte/Tag, 200 g Gemüse/Tag, Fischgerichte 2-mal/Woche, höchstens 20 g Alkohol/Tag für Männer und 10 g/Tag für Frauen, Reduktion des Übergewichts, arterielle Blutdruckwerte <140/90 mmHg, Gesamtcholesterin <190 mg/dl und einen möglichst normalen Glukosestoffwechsel [31]. Für kardiovaskuläre Risikopatienten mit entweder manifestem Typ-2-Diabetes oder mindestens 3 Risikofaktoren konnte ein protektiver Effekt der mediterranen Kost angereichert mit Olivenöl (natives Olivenöl extra) oder Nüssen mit einer Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse um ca. 30% im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden [387]. Bei bekannter Laktosemalabsorption sollten laktosearme Produkte zum Einsatz kommen. Die amerikanischen Vorschläge zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Lebensstil und gesunde Ernährung unterscheiden sich von den europäischen lediglich in Nuancen in Hinsicht auf die Zusammensetzung der Nahrung und den Kochsalzgehalt [388]. Kürzlich publizierte Daten der PURE-Studie belegen erneut den Zusammenhang zwischen Kochsalzaufnahme und Blutdruck, insbesondere bei Älteren und Hypertonikern [389]. Andererseits beobachteten die Autoren eine erhöhte Mortalität sowohl bei erhöhter als auch erniedrigter Natriumausscheidung im Urin [390]. Da letztere aber nur auf Schätzungen aus dem Morgenurin und nicht auf mehrfachen Messungen in 24-h-Sammelurinen beruhen, bestehen Zweifel an der Validität der beobachteten Zusammenhänge [391].

Gesicherte medikamentöse Therapieoptionen aus hepatologischer bzw. kardiologischer Sicht

Aus hepatologischer Sicht

Statement

Es gibt keine für die Indikation NAFLD zugelassenen Medikamente. (starker Konsens)

Empfehlung

Der Einsatz von anderen Substanzen, z. B. UDCA, Silymarin oder Nahrungsergänzungsmitteln, z. B. Vitamin E kann aufgrund der jetzigen Datenlage nicht empfohlen werden. (starker Konsens, offene Empfehlung)

Kommentar

Da die einfache NAFL im Gegensatz zur NASH nicht mit Übersterblichkeit oder leberassoziierter Morbidität verbunden ist, gilt aus hepatologischer Sicht auch mangels großer randomisierter Studien die medikamentöse Therapie nur als Option für Patienten mit gesicherter NASH [8 – 13]. Es gibt Publikationen, die den Off-label-Use von Pioglitazon und mit Einschränkungen Vitamin E bei NASH-Patienten rechtfertigen können. Eine Metaanalyse der bis November 2011 publizierten randomisierten Studien zum Einsatz verschiedener oral einsetzbarer Substanzen bestätigt nur für Thiazolidindione, v. a. Pioglitazon, bei Patienten mit NASH signifikante Verbesserungen der hepatischen Steatose, entzündlichen Infiltrate und Fibrose, allerdings auch das Problem der Gewichtszunahme. Vitamin E war nur in Hinsicht auf die hepatische Steatose und Inflammation wirksam, nicht dagegen bez. Fibrose, bei gleichzeitig ungünstigen Effekten auf kardiometabolische Risikofaktoren [378]. In 3 Studien wurde allerdings eine Assoziation von erhöhter Mortalität und hochdosiertem Vitamin E beobachtet [140, 392, 393]. Die Cochrane Hepatobiliary Group führte eine Metaanalyse zur Antioxidanzien-supplementierung bei Lebererkrankungen durch, die auch 15 Studien zu Vitamin E umfasste [394]. Es fand sich kein signifikanter Behandlungseffekt von Antioxidantien auf die Gesamtmortalität oder die leberbezogene Mortalität. Die Antioxidanzien-supplementierung war mit einer erhöhten Aktivität der γ -GT verbunden.

Andere Substanzen können bisher nicht empfohlen werden. Für Ursodeoxycholsäure ergibt sich möglicherweise eine Rolle in der Kombinationstherapie [395]. Die Ergebnisse laufender Studien mit Omega-3-Fettsäuren, GFT505 (PPAR- α und - γ Agonist), monoklonalen Antikörpern gegen LOXL2 (Lysiloxidase) bleiben abzuwarten [369]. Kürzlich wurden die Ergebnisse der FLINT-Studie publiziert, in der die Gabe von Obeticholsäure, ein Farnesoid X Rezeptoragonist, im Vergleich zu Placebo mit einer signifikanten Besserung der histologischen Charakteristika der NASH einschließlich Fibrose verbunden war [396]. Allerdings wurde auch ein Anstieg des LDL-Cholesterin und ein Abfall des HDL-Cholesterin beobachtet, sodass zunächst die Sicherheit der Substanz bei Langzeitanwendung in diesem kardiovaskulären Risikokollektiv geklärt werden muss.

Aus kardiologischer Sicht**Empfehlung**

Es sollen Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden, die auf das Erreichen risikoadaptierter Zielwerte für den arteriellen Blutdruck, HbA1c und LDL-Cholesterin abzielen.
(starker Konsens, starke Empfehlung)

Kommentar

Nach individueller Risikostratifizierung, in Europa vorzugsweise mit SCORE, muss über die Einleitung medikamentöser Behandlungsmaßnahmen entschieden werden, und zwar in der Regel bei einem Risiko für den kardiovaskulären Tod > 5% mit Zielwerten, die sich an subklinischen oder manifesten atherosklerotischen Endorganschäden orientieren [31]. Die Therapie mit Antihypertensiva, Lipidsenkern, Antidiabetika und Thrombozytenaggregationshemmern erfolgt nach den entsprechenden deutschen und internationalen Leitlinien [320, 397 – 402].

Andere gesicherte Therapieoptionen aus hepatologischer und kardiologischer Sicht**Empfehlung**

Beim Versagen bei schwerer Adipositas gewichtsreduzierende Diäten und eine Veränderung des Lebensstils sollte eine bariatrische Operation in Erwägung gezogen werden.
(starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Bariatrische chirurgische Eingriffe, insbesondere die Magen-Bypass-Operation mit Roux-Y-Rekonstruktion, oder interventionelle Verfahren führen bei schwerer Adipositas und bestehender NASH zu einem deutlichen Gewichtsverlust mit Verbesserung der NAFL und der NASH [403 – 406]. Diese Therapieoptionen können entsprechend der deutschen S3-Leitlinie der DGAV [407] bei Vorliegen einer schweren Adipositas erwogen werden, sofern andere etablierte und wirksame Maßnahmen zur Gewichtsreduktion versagt haben [8 – 10, 238, 380]. Die Mehrheit der adipösen Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterziehen, hat auch eine NAFLD und einen Typ-2-Diabetes. In einer jüngeren Untersuchung adipöser Patienten mit schlecht eingestelltem Typ-2-Diabetes konnte die glykämische Kontrolle nach 12-monatiger medikamentöser Therapie plus bariatrischer Operation in einer signifikant höheren Zahl von Patienten erreicht werden als bei ausschließlich medikamentöser Behandlung [408]. In einer prospektiven Studie beobachteten Mathurin und Kollegen 381 krankhaft fettleibige Patienten nach bariatrischer Operation [393]. Sie stellten fest, dass fast alle Patienten fünf Jahre nach der bariatrischen Operation eine geringgradige NAFLD aufwiesen, die Fibrose aber leicht zugenommen hatte. Eine allgemeingültige Empfehlung zur Therapie der NAFL/NASH mittels bariatrischer Chirurgie kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben werden, da bisher keine wirksamkeitsbelegenden Daten aus randomisierten klinischen Studien vorliegen, sondern lediglich aus Kohortenstudien [343, 344, 409]. Das Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose schließt chirurgische Therapieoptionen aus.

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass eine veränderte Mikrobiota zur Entstehung und zum Progress einer NAFLD beiträgt [86, 90], aber auch der Atherosklerose und ihrer Folgen [410, 411]. Gleichzeitig gibt es die Erkenntnis, dass durch den Transfer des Darmmikrobioms, der Empfänger einige metabolische Merkmale des Spenders übernimmt [412, 413]. Es fehlen bisher Studien am Menschen, die systematisch den Effekt einer fäkalen Mikrobiota-transplantation (FMT) als therapeutische Option für die NAFL/NASH untersucht haben. Aus diesem Grund kann die FMT zum jetzigen Zeitpunkt nicht als Therapie für die NAFL/NASH empfohlen werden.

Empfehlung

Eine bariatrische Chirurgie kann bei Patienten mit Adipositas Grad II (BMI ≥ 35) oder mehr durchgeführt werden.
(starker Konsens, offene Empfehlung)

Kommentar

Die SOS (Swedish Obese Subjects)-Studie, die größte prospektive Kohortenstudie zur Frage der Effizienz der Adipositaschirurgie, hat eine mit zunehmender Beobachtungsdauer immer deutlicher werdenden positiven Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Inzidenz eines Typ-2-Diabetes gezeigt [414 – 416]. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurden nur randomisierte Studien (n = 796 Patienten) für den Vergleich der bariatrischen Chirurgie mit nicht medikamentösen Therapiemaßnahmen bei der Behandlung der Adipositas ausgewertet [417]. Dabei erwies sich das chirurgische Vorgehen (adjustierbares Magenband, Schlauchmagen, Roux-en-Y-Magenbypass und biliopankreatische Diversion mit Duodenalswitch) als überlegen in Hinsicht auf die erzielte Gewichtsreduktion, Abnahme des Bauchumfangs, Remission eines Typ-2-Diabetes oder des metabolischen Syndroms sowie Senkung von Nüchternblutglukosespiegel, HbA1c und Triglyzeriden. Die Beobachtungszeit von 2 Jahren lässt allerdings sichere Aussagen zum Einfluss auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität nicht zu.

Empfehlungen zu Genussmitteln, z. B. Alkohol, Kaffee, Rauchen**Empfehlung**

1. Patienten mit NAFLD sollen über die Risiken des Rauchens aufgeklärt werden.
(starker Konsens, starke Empfehlung)
2. Patienten mit NAFLD sollten auf Alkoholkonsum verzichten.
(Konsens, Empfehlung)
3. Patienten mit NASH-Zirrhose sollen strikte Alkoholkarenz einhalten.
(starker Konsens, starke Empfehlung)
4. Der Konsum von Kaffee kann aufgrund hepato- und kardioprotektiver Effekte empfohlen werden.
(starker Konsens, offene Empfehlung)

Kommentar

Der Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Gesamtsterblichkeit weist bei Gesunden eine J-förmige Beziehung auf [418]. Starker Alkoholkonsum (>4 Drinks/Tag oder 14/Woche beim Mann oder >3 Drinks/Tag oder 7/Woche bei der Frau; 1 Drink ca. 10 g Alkohol) ist ein Risikofaktor für chronische Lebererkrankungen und sollte bei NAFLD-Patienten vermieden werden [8]. Dunn et al. konnten in einer Querschnittsstudie an Patienten mit biopsisch gesicherter NASH jedoch zeigen, dass das Risiko an einer NASH zu erkranken in der Gruppe der moderaten Trinker (331 Patienten) signifikant niedriger war als in der Gruppe der Nichttrinker (251 Patienten (OR 0,56, 95% CI 0,39 – 0,84), ein ähnliches Bild zeigte sich auch bei den Daten zur Fibroseentwicklung in den beiden Gruppen [196]. Andere Untersuchungen belegen, dass das Risiko für eine alkoholbedingte Leberschädigung mit zunehmendem Körpergewicht steigt [419, 420].

Es ist unbestritten, dass insbesondere Studien an massiv Übergewichtigen günstige Effekte von Alkoholkonsum zeigten. Die Studie von Cotrim et al. an 132 Übergewichtigen, die bariatrisch operiert wurden, zeigte zwar keine Relation zwischen Alkoholkonsum und Leberhistologie, aber eine inverse Relation zwischen moderatem Alkoholkonsum und peripherer Insulinresistenz [421]. Ähnliches fanden Dixon et al., wobei sich der Effekt nicht mehr in einer multivariaten Analyse halten ließ [422]. Auch

Kwon et al. [423] berichten über weniger ausgeprägte NAFLD bei regelmäßigen Alkoholkonsumenten.

Dennoch hat sich die Leitlinienkommission entschlossen, keinen Alkoholkonsum bei NAFLD zu empfehlen. Diese Empfehlung basiert insbesondere auf der Studie von Ekstedt et al. [424], in der eine beschleunigte progrediente Fibrose über mehr als 10 Jahre bei Patienten mit NAFLD beobachtet wurde, die $\geq 1 \times$ /Monat >60 g (Männer) bzw. 48 g (Frauen) Alkohol zu sich nahmen. Schließlich zeigte eine retrospektive Studie, dass Patienten mit NASH, die Alkohol auch in kleineren Mengen konsumierten, ein hochsignifikantes Risiko für ein HCC aufwiesen [147]. Insbesondere die letzte Studie veranlasst zur Empfehlung, bei NASH keinen Alkohol zu trinken.

Da prospektive evidenzbasierte humane Daten zum positiven Effekt von leichtem Alkoholkonsum bei NAFLD fehlen, der Übergang von der NAFL zur NASH nicht invasiv schwierig zu diagnostizieren ist, ist man auf der sicheren Seite, wenn man bei der Beratung der Patienten die Ergebnisse experimenteller Studien berücksichtigt, die einen negativen Effekt von Alkohol auf die Leberhistologie und die Entwicklung eines HCC in den jeweiligen Tiermodellen gezeigt haben [425 – 431].

Moderater Kaffee Konsum (ca. 2 – 3 Tassen/Tag) führt bei chronischen Lebererkrankungen zu einem verminderten Risiko der Fibroseprogression. Bei Zirrhosepatienten sinkt mit dem Kaffee Konsum die Mortalitäts- und HCC-Entwicklungsrate [432]. Mollo et al. konnten einen klaren Zusammenhang zwischen Kaffee Konsum und hepatischer Fibrose bei NAFLD mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen dem Kaffee-/Koffeinkonsum und den unterschiedlichen Fibrosestadien aufzeigen. Insgesamt wurde jedoch weniger Kaffee in der Kontrollgruppe/einfacher Steatosis als in der NASH/Fibrose Grad 0/1 konsumiert, sodass möglicherweise nur Patienten mit Fibroseveranlagung von Kaffee Konsum profitieren [120]. Biredinc et al. beschreiben Kaffee Konsum als einen von 5 unabhängigen Prädiktoren der NAFLD mit einem klaren hepatoprotektiven Effekt [433]. In den vorhandenen Studien sind die Angaben (z. B. Fassengröße bzw. Menge) zu NAFLD und Kaffee Konsum wenig standardisiert, sodass keine klare Aussage über einen effektiven Kaffee Konsum gemacht werden kann. Einige epidemiologische Studien schlagen einen Kaffee Konsum von 3 Tassen oder mehr/Tag vor. Des Weiteren muss bei einer Empfehlung bedacht werden, dass Kaffee aus mehreren Komponenten besteht und ein synergistischer Effekt vieler Komponenten verantwortlich für einen hepatoprotektiven Effekt sein kann. So zeigen Studien zu Filterkaffee einen hepatoprotektiven Effekt im Gegensatz zu Studien mit Expresskaffee [434, 435]. Andererseits erbrachte eine unlängst veröffentlichte Metaanalyse Hinweise auf eine J-förmige Beziehung zwischen Kaffee Konsum und kardiovaskulärem Risiko, das am niedrigsten bei einem Konsum von 3 – 5 Tassen/Tag lag [436]. Zusammengefasst bestehen somit keine Einwände gegen den Genuss von Kaffee in dieser Größenordnung. Der Koffeingehalt ist dabei offenbar ohne Bedeutung, da der protektive Effekt auch für entkoffeinierten Kaffee beobachtet wurde [437].

Rauchen ist assoziiert mit einer erhöhten Prävalenz und Inzidenz für Lebererkrankungen [438, 439]. Bezogen auf die NAFLD berichteten Zein et al. über eine Assoziation zwischen Nikotinkonsum und Ausmaß der Fibrose bei NAFLD [156]. In einer multivariablen Analyse von Koehler et al. konnte Rauchen nicht als NAFLD-assoziiert identifiziert werden, jedoch die Anzahl der „pack-years“ (früher und aktuell) mit einer OR von 1,01, 95% CI, 1,00 – 1,01 [123]. Insgesamt konnte diese Studie nicht klären, ob

Rauchen zu einer Exazerbation der NAFLD führt oder das Risiko für eine NAFLD erhöht. Bei Liu et al. hingegen zeigte sich bei 8580 Patienten eine klare Assoziation von passiven und starkem aktiven Rauchen (>40 Zigaretten/Tag) mit der Prävalenz von NAFLD und zusätzlich ein synergetischer Effekt von aktivem Rauchen und erhöhtem BMI auf die Prävalenz von NAFLD [440].

Monitoring und Kontrollintervalle

Empfehlungen

1. Ein Selbstmonitoring von Gewicht, körperlicher Aktivität und Ernährung soll allen Patienten mit NAFLD empfohlen werden.
(starker Konsens, starke Empfehlung)
2. NASH-Patienten sollten wie Patienten mit chronischer Hepatitis überwacht werden.
(starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Für Patienten mit NAFLD ist ein Selbstmonitoring mit regelmäßiger Dokumentation von Körpergewicht, Bauchumfang, der durchgeführten körperlichen Bewegung und der Ernährung empfehlenswert [201, 441]. Darüber hinaus erscheint bei NAFLD-Patienten eine halbjährliche Verlaufskontrolle von Bauchumfang, Körpergewicht, Blutdruck, Leberfunktion, Serumfetten und Blutzuckerspiegel sinnvoll. Insbesondere die regelmäßige Ultraschallkontrolle erscheint wichtig, da Patienten mit einer NASH auch ohne Zirrhose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCCs haben [238]. Bei bestehender NASH erscheint ein Monitoring wie bei viralen Hepatitiden sinnvoll [9]. Die Intervalle der Verlaufuntersuchungen hängen vom klinischen Bild ab und müssen individuell festgelegt werden (entzündliche Aktivität, Organveränderungen auf dem Boden eines metabolischen Syndroms, Vorliegen einer Leberzirrhose? Vorliegen von Ösophagusvarizen? Risiko für die Entwicklung eines HCC?). Wichtig ist eine regelmäßige ärztliche Kontrolle, um eine evtl. Zunahme der entzündlichen Aktivität bzw. ein Fortschreiten der Lebererkrankung rechtzeitig zu diagnostizieren. Das Intervall kann je nach klinischem Verlauf zwischen 3 und 12 Monaten betragen [10, 442]. Eine routinemäßige Rebiopsie als Verlaufskontrolle bei NAFLD oder NASH erscheint nach aktueller Datenlage nicht sinnvoll [8].

Empfehlungen zur Therapie mit Statinen, Antihypertensiva, Antidiabetika, Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern bei Leberwerterhöhung im Rahmen einer NAFLD

Empfehlungen

1. Eine indizierte Statintherapie kann zulassungskonform bei Leberwerterhöhungen bis zum 3-fachen des oberen Normwerts fortgesetzt werden.
(starker Konsens, offene Empfehlung)
2. Stoffwechselneutrale Antihypertensiva sollten im Falle einer behandlungsbedürftigen Hypertonie bevorzugt eingesetzt werden – in erster Linie Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.
(starker Konsens, Empfehlung)
Bei dekompensierter Leberzirrhose sollen vasodilatierende Medikamente nicht eingesetzt werden.
(starker Konsens, starke Empfehlung)

3. Bei manifestem Typ-2-Diabetes kann bis zum Stadium Child A Metformin als orales Antidiabetikum der 1. Wahl auch bei erhöhten Transaminasen eingesetzt werden.
(starker Konsens, offene Empfehlung)
4. Bei Antikoagulation mit Phenprocoumon oder direkten oralen Antikoagulantien sollten Anwendungsbeschränkungen bei erhöhten Leberwerten bzw. Gegenanzeigen bei Leberinsuffizienz mit Koagulopathie beachtet werden.
(starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Statine haben keine negativen Effekte auf den Verlauf einer NAFLD. Es bestehen keine Hinweise darauf, dass Patienten mit NAFL oder NASH ein höheres Risiko für eine Statin-induzierte Hepatotoxizität aufweisen [443, 444]. Ein Anstieg der Transaminasen unter Statintherapie kann bei 0,5 – 2 % der Behandelten beobachtet werden. Erst bei dauerhafter Erhöhung um mehr als das Dreifache des oberen Normwerts soll die Einnahme gemäß der europäischen Leitlinie zum Management der Fettstoffwechselfstörungen reduziert bzw. bei weiterer Persistenz der Erhöhung beendet werden [401]. Einzelne Studien haben einen günstigen Einfluss der Statine mit und ohne Ezetimib bei NASH-Patienten mit Dyslipidämie gezeigt [445, 446].

Deutsche und europäische Leitlinien empfehlen bei der medikamentösen Hochdruckbehandlung von Patienten mit metabolischem Syndrom den bevorzugten Einsatz von stoffwechselneutralen Antihypertensiva, also in erster Linie ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Kalziumkanalblocker [400]. Nur etwa die Hälfte hypertensiver NAFLD-Patienten wird auch antihypertensiv behandelt [447]. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sollten bevorzugt eingesetzt werden, da für diese Substanzen neben der Stoffwechselneutralität auch ein antifibrotischer Effekt bekannt ist [448]. Telmisartan und Valsartan führten in einer prospektiven randomisierten Studie bei hypertensiven NASH-Patienten mit gepaarten Leberbiopsien nach 20 Monaten zu einer Verbesserung der Insulinresistenz und Abnahme des NAS mit Reduktion der Leberfibrose, die unter Telmisartan möglicherweise wegen der PPAR- γ -agonistischen Effekte jeweils ausgeprägter waren [449].

Metformin ist bei Leberinsuffizienz formal kontraindiziert, eine Zunahme von Spontanberichten über Laktatazidosen wurde kürzlich von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft mitgeteilt, allerdings v. a. bei eingeschränkter Nierenfunktion und älteren Patienten [450]. Die Beobachtungen beim Einsatz der Substanz zur Therapie der NASH haben keinen Nutzen in Hinsicht auf die histologische Verbesserung erbracht. Es sanken aber die erhöhten Transaminasen [451]. Metformin bleibt damit auch angesichts seiner Gewichneutralität Mittel der 1. Wahl zur Behandlung des manifesten Typ-2-Diabetes [398]. In einer kürzlich publizierten Studie fand sich zudem ein verbessertes Überleben für die Diabetiker, die nach Feststellung einer Zirrhose auch weiterhin mit Metformin behandelt wurden [452]. Nach den Daten einer Metaanalyse wird darüber hinaus unter einer antidiabetischen Behandlung mit Metformin im Vergleich zu anderen Therapieprinzipien das HCC-Risiko um 75 % reduziert [453].

Die europäische Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention spricht sich angesichts des Blutungsrisikos gegen den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern aus, solange Patienten nicht an einer kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankung leiden. Phenprocoumon und alle neuen direkten Antikoagulantien sind bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen mit Beeinträchtigung der Blutgerinnung formal kontraindiziert. Anwendungsbe-

schränkungen bestehen schon bei leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen mit Transaminasenerhöhungen auf das Doppelte der Norm. Im Einzelfall muss daher bei Patienten mit NAFLD eine Risikoabwägung erfolgen, bei der die vergleichsweise niedrige Rate (stationäre Krankenhausaufnahmen wegen Blutung ca. 30fach häufiger) leberassoziiertes Nebenwirkungen des seit vielen Jahren eingesetzten Phenprocoumon berücksichtigt werden sollte [454]. Niedermolekulares Heparin gilt als Mittel der Wahl zur Therapie einer Pfortaderthrombose bzw. Prophylaxe venöser Thrombosen. Theoretisch könnte die Prävention intrahepatischer Thrombosen die Progression der Leberzirrhose verzögern, die Ergebnisse größerer Studien liegen allerdings noch nicht vor [455].

Prophylaktische Maßnahmen, Impfungen, HCC-Früherkennung

Empfehlungen

1. Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollen Impfungen gemäß STIKO-Richtlinien erfolgen, insbesondere gegen Hepatitis A, Hepatitis B und Influenza. (starker Konsens, starke Empfehlung)
2. Die regelmäßige Überwachung mit dem Ziel einer HCC-Früherkennung soll gemäß den Empfehlungen im Kapitel Diagnostik erfolgen. (starker Konsens, starke Empfehlung)

Kommentar

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen gehören zu einer Risikogruppe. Gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) sollen alle Patienten mit chronischen Lebererkrankungen eine Impfung gegen Hepatitis A, Hepatitis B und Influenza 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 [456].

Rezidivrisiko nach Lebertransplantation

Empfehlung

NASH-Patienten sollten auch nach der Lebertransplantation regelmäßig Untersuchungen bezüglich des kardiovaskulären und metabolischen Risikoprofils unterzogen werden. Eine Normalisierung des Körpergewichts und Optimierung eines bestehenden Diabetes sollte angestrebt werden. (starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

In den USA ist die NASH-assoziierte Leberzirrhose mittlerweile die dritthäufigste Indikation zur Lebertransplantation (LTX). Das Drei-Jahres-Transplantatüberleben war mit 76% vergleichbar mit dem der Patienten, die aufgrund anderer Indikationen transplantiert wurden [60]. In einer deutschen monozentrischen Studie wurden Patienten erfasst, welche zwischen den Jahren 2007 und 2011 transplantiert wurden. Hier wurden 9,3% der Transplantierten aufgrund einer NASH-assoziierten

Leberzirrhose operiert. Unter den NASH-Patienten fand sich eine erhöhte Mortalität: Die Mortalitätsrate stieg mit erhöhtem BMI und nahezu die Hälfte der Patienten mit einem BMI > 35 verstarb innerhalb des ersten Jahres nach LTX. Auch ein präexistenter Diabetes mellitus war mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [457]. Transplantatversagen bei adipösen Patienten basieren vor allem auf nicht NASH-bedingten Problemen. Von 813 Patienten (56 mit NASH), welche sich in einem Zentrum einer LTX unterzogen, trat nur bei einem einzigen ein Rezidiv mit der Folge eines Transplantatversagens auf. Andere transplantationsbedingte und mit dem BMI und dem kardiovaskulären Risiko assoziierte Probleme führten die Mortalitätsstatistik an [458]. Einen interessanten Ansatz bietet die simultane oder der LTX folgende Adipositaschirurgie [459]. Das Risiko einer erneuten Steatose nach LTX bei NASH liegt wahrscheinlich zwischen 10 und 50%, abhängig vom BMI und Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus. Ein NASH-Rezidiv wird selten beobachtet und ist bei ca. 2–4% der Patienten zu erwarten. Damit ist die Rezidivrate verglichen mit anderen Transplantationsindikationen (z. B. HCV-Zirrhose) deutlich geringer. In einer retrospektiven Analyse eines englischen Transplantationszentrums wurden die Rezidivrate und das Überleben nach Lebertransplantation anhand von 1840 Patienten über 22 Jahre erfasst. Nach 90 Tagen fand sich ein Transplantatversagen bei 24,7% der Patienten mit kryptogener Zirrhose bzw. NASH. Bei 3,2% der Patienten lag ein Rezidiv der NASH vor. Somit ist das Rezidivrisiko der NASH in dieser Studie, verglichen mit PBC-Patienten, etwa doppelt so hoch [460]. In einer Studie, in der über 2 Dekaden nach der LTX Leberbiopsien entnommen wurden, fand sich bei 10% der Patienten histologisch eine Steatose [461]. In einer amerikanischen Studie konnte anhand von 2052 Lebertransplantierten gezeigt werden, dass eine erneute Steatose in der transplantierten Leber bei rund 45% der wegen NASH transplantierten Patienten nach 10 Jahren nachzuweisen ist. Ein Rezidiv einer NASH fand sich hier jedoch nur bei 4% der Patienten [462]. Eine ähnlich hohe Rate fand sich in einer Kohorte von 599 lebertransplantierten Patienten. 31,1% der Patienten entwickelten eine Steatose, 3,8% eine NASH und 2,25% eine NASH-assoziierte Rezirrhose [463]. Patienten mit LTX sind durch das Auftreten einer sarkopenischen Adipositas auch mit Vollbild des metabolischen Syndroms gefährdet [464].

Einfluss von NAFLD bei Spenderorganen auf das Outcome einer LTX

Empfehlung

Eine NAFLD im Spenderorgan stellt einen Risikofaktor bei orthotoper Lebertransplantation dar. Dieses Risiko ist darüber hinaus bei Vorliegen einer NASH im Spenderorgan weiter erhöht. (starker Konsens)

Kommentar

Eine eindeutige Klärung der Fragestellung ergibt sich aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von kontrollierten, prospektiv erhobenen Daten nicht. Es gibt jedoch Hinweise, dass eine simple Steatose nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert ist. In einer prospektiven monozentrischen Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei Patienten, welche eine Spenderleber mit ausgeprägter Steatose empfingen, zwar vermehrt histologische Hinweise auf einen Ischämie-Reperfusionsschaden nachweisen lassen und eine Normalisierung der La-

borparameter verzögert eintritt. Jedoch fanden sich keine Unterschiede im Hinblick auf die Mortalität oder das Transplantatüberleben verglichen mit nicht steatotischen Lebern. Im Rahmen des Studiendesigns wurden ausschließlich Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil und gutem Allgemeinzustand mit steatotischen Lebern transplantiert, sodass hier ein gewisser Selektionsbias zu vermuten ist [465]. In einer prospektiven biopsiebasierten Studie wurde bei 3 von 58 Lebertransplantierten Patienten ein primäres Transplantatversagen beobachtet. Alle 3 Patienten waren aus der neunköpfigen Gruppe, denen ein hochgradig steatotisches Organ implantiert wurde. Insgesamt fand sich v.a. bei Donororganen mit makrovesikulärer Verfettung eine reduzierte 3-Jahres-Überlebensrate [466].

In einer Kohorte von 128 Leberlebenspendern, von denen bei 48 Spendern initial eine hepatische Steatose nachgewiesen wurde, erfolgte im Rahmen eines prospektiven Ansatzes bei einem Teil der Patienten eine gezielte Umstellung der Ernährung und der Lebensgewohnheiten mit einem Ziel-BMI von 22 kg/m². Diese Intervention hatte keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf des Empfängers, es fand sich lediglich ein beschleunigter Erholungsprozess der Spender nach Organentnahme [467].

Zum Teil widersprüchliche Daten liegen zur Regenerationsfähigkeit steatotischer Lebern vor. Eine NAFL gilt weitestgehend als unbedenklich, während eine NASH mit einer schlechteren Regenerationsfähigkeit einhergeht [468, 469]. Bei der Begutachtung des Spenderorgans ist weiterhin zu beachten, dass es – am ehesten durch Adipozytokine vermittelt – mit fortgeschrittener Fibrosierung zu einer histologischen Rückbildung der Ausprägung der Steatose kommt [470]. Ein interessanter Ansatz zur Intervention und Prophylaxe von mit NAFLD-assoziierten Problemen des Transplantatüberlebens und der Mortalität des Empfängers könnte sich in Zukunft durch die gezielte Beeinflussung von Adipozytokinen beim Empfänger ergeben. Verschiedene hepatoprotektive und metabolisch aktive Zytokine wurden identifiziert [471 – 474]. Letzten Endes bleibt zurzeit die Transplantation von NAFLD-Organen eine Einzelfallentscheidung, die Kriterien des Donors und des Empfängers umfasst. Weitere, prospektive Studien zur Klärung der Fragestellung sind vor dem Hintergrund der Organknappheit anzustreben.

Trotz einiger Berichte über eine erhöhte Kurzzeitmortalität von NASH-Patienten nach Lebertransplantation [457, 475] konnten mehrere Studien keinen Unterschied in der Kurzzeit- und Langzeitmortalität im Vergleich zu anderen Ätiologien zeigen [60, 476 – 478], obwohl NASH-Patienten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen unabhängig von den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren haben und häufiger an kardiovaskulären Komplikationen oder einer Sepsis sterben können. Metabolische Risikofaktoren, wie höherer BMI, Typ-2-Diabetes, arterieller Hypertonus und ein höheres Alter stellen jedoch Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome nach Lebertransplantation dar [479].

8. NAFLD als Komorbidität bei chronischen Lebererkrankungen



Lebererkrankungen, die durch NAFLD in ihrem natürlichen Verlauf oder in ihrem Therapieansprechen negativ (oder positiv) beeinflusst werden können
Hepatitis B

Empfehlungen

1. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B und zusätzlicher Steatose soll die NAFLD in die Differenzialdiagnose erhöhter Leberwerte einbezogen werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)
2. Die Indikation zur Therapie der Hepatitis B soll gemäß der aktuellen DGVS S3-Leitlinie und unabhängig vom Vorliegen einer NAFLD gestellt werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)
3. Die Auswahl, Dosis und Dauer der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis B soll gemäß der aktuellen DGVS S3-Leitlinie und unabhängig vom Vorliegen einer NAFLD erfolgen. (starker Konsens, starke Empfehlung)
4. Bei übergewichtigen Patienten mit NAFLD und chronischer Hepatitis B mit Leberzirrhose sollte die HCC-Früherkennung besonders beachtet werden, auch wenn die HBV-DNA erfolgreich supprimiert ist. (starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

1. Die Steatose kann eine Komorbidität der chronischen Hepatitis B darstellen und ist damit eine wichtige Differenzialdiagnose bei Transaminasenerhöhungen oder Leberfunktionseinschränkung in Patienten mit chronischer Hepatitis B-Virus (HBV)-Infektion. Eine Metaanalyse mit 17 Studien und insgesamt 4100 Patienten zeigte aber, dass bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion eine Steatose nicht häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auftritt [480]. Es gibt sogar eine Studie aus Hongkong mit > 1000 Probanden, die eine niedrigere Prävalenz einer Steatose bei Patienten mit inaktiver chronischer HBV-Infektion als in der Normalbevölkerung gefunden hat [481]. Die Autoren diskutieren, dass Hepatitis B-Virusfaktoren einen positiven Einfluss auf metabolische Faktoren haben könnten. Auch andere Studien zeigen, dass nicht virologische, sondern metabolische Faktoren das Ausmaß der Steatose bei HBV-Infektion beeinflussen [482].
2. Zur Diagnostik und Therapie der HBV-Infektion existiert eine gültige S3-Leitlinie der DGVS [442]. Die Datenlage zur prognostischen Bedeutung einer Steatose für den natürlichen Verlauf oder das Therapieansprechen der HBV-Infektion ist uneinheitlich. Es gibt Hinweise, dass eine NAFLD die Prognose der Hepatitis B verschlechtern könnte, weil zum einen Typ-2-Diabetes unabhängig von anderen Risikofaktoren mit einer höheren Inzidenz leberassoziierter Letalität und dem Auftreten von HCC bei Hepatitis B assoziiert ist [483] und weil zum anderen eine monozentrische Erhebung aus Italien einen Zusammenhang zwischen Vorliegen einer Steatose und dem Ausmaß der Leberfibrose bei HBV-infizierten Patienten zeigte [484]. Die Mehrzahl der zu diesem Thema durchgeführten Studien, inklusive der genannten Metaanalyse, zeigte jedoch gegenteilige Effekte. Patienten mit Steatose und HBV-Infektion zeigten in diesen Untersuchungen weniger histologische Entzündung [441], niedrigere Transaminasen [485], niedrigere HBV-DNA-Spiegel [480] sowie eine höhere spontane

HBsAg-Serokonversionsrate [486]. Einschränkend muss man anfügen, dass die Mehrzahl der Untersuchungen aus asiatischen und südeuropäischen Regionen stammt, in denen sowohl die Prävalenz der NAFLD als auch die HBV-Genotypen anders als in Deutschland sind. Ebenso finden die unterschiedlichen Phasen der HBV-Infektion nicht immer Berücksichtigung in den Studien.

Akute Hepatitis B: Einige Experten empfehlen bei NAFLD und zusätzlicher akuter Hepatitis B eine frühere Therapie mit einem Nukleosid/Nukleotidanalogen (NA) bereits vor Einschränkung der Leberfunktion, um ein Leberversagen zu verhindern. Hierfür gibt es bislang keine Evidenz. In Fallberichten wurden schwere fulminante Verläufe der akuten Hepatitis B bei NAFLD beschrieben. Da die Therapie mit einem NA bei der akuten Hepatitis B sicher und der mögliche Nutzen höher als das Risiko einzustufen ist, kann eine Therapie der akuten Hepatitis B abweichend der Empfehlungen in der HBV-Leitlinie [442] bereits bei einem Quick > 50 % sinnvoll sein.

Inaktive HBsAg-Träger: Patienten ohne Leberfibrose und HBV DNA-Werten < 2000 IU/ml haben keine Therapieindikation [442]. Es gibt Patienten mit nachweisbarer HBV DNA-Viruslast, aber < 2000 IU/mL und erhöhten Leberwerten. In diesen Fällen sollte eine NAFLD berücksichtigt werden. Hier kann eine Therapie der chronischen Hepatitis B auch bei HBV DANN-Werten < 2000 IU/ml im Einzelfall sinnvoll sein, wenn die Histologie keine Differenzierung zwischen NASH und Virushepatitis feststellen kann.

3. Zu den therapeutischen Optionen bei chronischer HBV-Infektion existiert eine gültige S3-Leitlinie der DGVS [442]. Eine NAFLD scheint den Therapieverlauf bzw. das Therapieansprechen einer Interferon-alpha-Therapie nicht zu beeinflussen [487]. Es gibt keine validen Daten, dass eine NAFLD das das virologische Ansprechen einer Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga beeinflusst. Erhöhte Leberwerte nach langjähriger HBV-DNA-Suppression können allerdings durch eine NAFLD bedingt sein, sodass auch bei erfolgreicher HBV-Therapie die NAFLD differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden sollte.

4. Die Leberfibrose und sogar die kompensierte Leberzirrhose ist nach langjähriger Suppression der HBV-DNA (unter NA) reversibel [488]. Ein negativ prädiktiver Faktor ist die Adipositas (BMI > 30 kg/m²). Ob eine NAFLD die Reversion negativ beeinflusst, ist derzeit nicht belegt.

Hepatitis C

Empfehlungen

1. Das Vorliegen einer Steatose kann eine Indikation für ein HCV-Screening darstellen. (offene Empfehlung). Liegen gleichzeitig erhöhte Transaminasen vor, soll eine HCV-Infektion ausgeschlossen werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)
2. NAFLD beeinflusst den natürlichen Verlauf der HCV-Infektion und sollte daher bei den Verlaufskontrollen und der HCC-Früherkennung berücksichtigt werden. (starker Konsens, Empfehlung)
3. Die Indikation zur Therapie sowie Auswahl, Dosis und Dauer der antiviralen Therapie der Hepatitis C soll gemäß der aktuellen DGVS S3-Leitlinie (sowie der aktualisierten DGVS-Empfehlungen zu neuen interferonfreien Therapien) und unabhängig vom Vorliegen einer NAFLD gestellt werden. (starker Konsens, starke Empfehlung)

Kommentar

1. Anders als bei der Hepatitis B ist für die chronische Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion gesichert, dass die HCV-Infektion selbst über virale (z. B. hepatozytäre Triglyzeridakkumulation) als auch über indirekte metabolische Mechanismen (Insulinresistenz, Begünstigung eines Typ-2-Diabetes) die Ausbildung einer Steatose fördern kann [489]. Die direkt viral bedingte Steatose findet sich vor allem bei der HCV Genotyp 3-Infektion [490]. Dementsprechend ist die Prävalenz einer Steatose bei Hepatitis C sehr hoch und variiert zwischen 40 und 80 %, wobei klinisch nicht unterschieden werden kann, ob es sich um eine begleitende NAFLD bei Hepatitis C oder HCV-induzierte Steatose handelt [491]. Der enge Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen wird auch dadurch unterstrichen, dass bestimmte Risikofaktoren für die NAFLD, z. B. Konsum von industriell gefertigter Fruktose [492] oder genetische Faktoren wie Polymorphismen im PNPLA3-Gen [493, 494], ebenfalls ungünstige Prädiktoren für den Verlauf der HCV-Infektion darstellen.

2. Zahlreiche Studien zeigen übereinstimmend, dass das Vorliegen einer Steatose die Prognose der chronischen Hepatitis C negativ beeinflusst. So ist die NAFLD unabhängig von anderen Risikofaktoren mit einer Fibroseprogression [495–498] und dem Risiko für die Entwicklung oder Rekurrenz eines HCC [499, 500] bei Patienten mit chronischer Hepatitis C assoziiert. Interessanterweise bleibt das Risiko für HCC auch nach einer erfolgreichen Viruseradikation (SVR, sustained virological response) erhöht [501], sodass möglicherweise ein engmaschigeres Früherkennungsprogramm bei diesen Patienten gerechtfertigt ist. Neben der Evidenz zum negativen Einfluss der NAFLD auf die Prognose der Hepatitis C gibt es Hinweise, dass eine HCV-Infektion die Prognose der NAFLD und der mit ihr assoziierten extrahepatischen, d. h. kardiovaskulären Komplikationen ungünstig beeinflusst [502].

Bei HCV-infizierten Patienten, die im Rahmen einer Lebertransplantation eine Spenderleber mit vorbestehender fortgeschrittener Steatose erhalten, ist der Verlauf der HCV-Reinfektion erheblich schwerwiegender als bei Transplantation eines nicht steatotischen Organs. Eine signifikante Steatose beschleunigt die Rekurrenz der HCV-Infektion und die Entwicklung einer Leberfibrose [503–505].

3. Sehr viele Studien belegen eindeutig den negativen Einfluss einer bestehenden Steatose auf den Erfolg (initiales Therapieansprechen, Viruskinetik, Relapseraten, dauerhaftes Therapieansprechen) einer kombinierten Interferon-Ribavirin-Therapie der Hepatitis C bei Patienten mit Genotyp 1 [492, 506–510]. Bei HCV Genotyp 3-Infektionen scheint die Steatose aber das Therapieansprechen auf PEG-IFN/RBV nicht negativ zu beeinflussen. In einer großen Studie (der größten Studie zu dieser Fragestellung) waren die SVR-Raten bei HCV Genotyp-3-Patienten sogar besser, wenn eine Steatose vorgelegen hat [511].

Derzeit werden die Therapieempfehlungen der DGVS und des BNG laufend aktualisiert (www.dgvs.de) und direkt antiviral wirkende Substanzen werden für alle Genotypen empfohlen. Das Vorliegen einer Steatose scheint das Ansprechen auf eine HCV-Therapie mit modernen direkt antiviral wirksamen Medikamenten wie dem HCV-Polymeraseinhibitor Sofosbuvir nicht klinisch relevant zu beeinflussen [512]. Auch für Kombinationsbehandlungen mit Ledipasvir + Sofosbuvir [513] sowie zu Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirin [514] gibt es Studiendaten, dass übergewichtige Patienten kein schlechteres Therapieansprechen aufweisen, sodass bei begleitender NAFLD derzeit keine Therapieanpassung vorgenommen werden muss.

Autoimmune und cholestatische Erkrankungen der Leber

Empfehlungen

1. Eine Leberbiopsie sollte bei Patienten mit NAFLD und positiven Autoantikörpern in Erwägung gezogen werden, wenn ein hinreichender Verdacht auf das Vorliegen einer Autoimmunhepatitis (AIH) besteht, da sich hieraus spezifische therapeutische Konsequenzen ergeben können.
(starker Konsens, Empfehlung)
2. Die Indikation zur immunsuppressiven Therapie bei AIH soll unabhängig vom Vorliegen einer Steatose gestellt werden.
(starker Konsens, starke Empfehlung)
Es kann keine Empfehlung zu einer immunsuppressiven Therapie bei NAFLD mit positivem Autoantikörpertiter ausgesprochen werden, wenn diese Indikation nicht mit dem Vorliegen einer AIH begründet werden kann.
(starker Konsens, Empfehlung offen)
Bei Leberwerterhöhung und Steatose unter immunsuppressiver Therapie sollte ein medikamentös-toxischer Effekt ausgeschlossen werden.
(starker Konsens, Empfehlung)
3. Primär biliäre Zirrhose (PBC) oder primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sind häufig mit einer NAFL assoziiert. Die Indikationsstellung zur PBC- oder PSC-spezifischen Therapie soll unabhängig vom Vorliegen einer NAFLD erfolgen.
(starker Konsens, starke Empfehlung)

Kommentar

Die **autoimmune Hepatitis (AIH)** ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Leber, die durch eine Kombination charakteristischer klinischer, laborchemischer und histologischer Befunde und das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie gekennzeichnet ist. Verschiedene Autoantikörper werden zur Diagnosestellung herangezogen, die für sich betrachtet jedoch eine begrenzte Sensitivität und Spezifität aufweisen. Bei 864 Patienten aus zwei prospektiven Studien (NAFLD Database und PIVENS) mit histologisch gesicherter NAFLD wurden in 21 % signifikante Autoantikörpertiter (definiert als ANA \geq 1:160 oder ASMA \geq 1:40) nachgewiesen [515]. Individuen mit positivem Autoantikörpernachweis wiesen eine geringere Prävalenz mäßiger bis ausgeprägter Fibrose auf als seronegative Patienten. Eine retrospektive Analyse von 74 Patienten mit histologisch gesicherter NASH wies ähnliche Prävalenzen auf [516], wobei hier ANA- oder ASMA-Titer \geq 1:40 als positiv gewertet wurden. 34 % der Individuen wiesen positive ANA-Titer auf; eine Assoziation mit dem histologischen Erscheinungsbild und dem Schweregrad der Entzündungsreaktion ließ sich nicht feststellen. Auch Adams et al. [517] fanden eine vergleichbare Prävalenz (23 %) an ANA- oder ASMA-positiven Befunden in einem Kollektiv von 225 Patienten mit histologisch gesicherter NAFL. Positivität für Autoantikörper war hier jedoch mit einem höheren Entzündungs- und Fibrosegrad sowie höheren IgG-Spiegeln assoziiert, wobei nur 4 der Patienten nach Biopsie die diagnostischen Kriterien einer AIH erfüllten. In einer kleineren Studie fanden sich ANA in 23 sowie AMA in 6 von 54 japanischen Patienten mit histologisch gesicherter NASH, überwiegend bei älteren Frauen, die außerdem eine ausgeprägtere portale Entzündung aufwiesen [518]. Auch in einer weiteren kleinen japanischen Studie mit 35 ANA-positiven und 36 ANA-negativen NASH-Patienten fand sich eine signifikante Assoziation des ANA-Nachweises mit der entzündlichen Aktivität und Hepatozytenballonierung,

wobei weibliche Patienten häufiger betroffen waren [519]. Es bleibt offen, ob die beschriebene Assoziation von Autoantikörpern und Steatose einen kausalen Zusammenhang zwischen Fettleber und Autoimmunphänomenen widerspiegelt oder Ausdruck einer unspezifischen Antikörperreaktion ist. Erhöhte ($> 1:100$) ANA waren in einer Studie an 84 NAFL-Patienten mit einer ausgeprägteren Insulinresistenz verbunden [520]. Umgekehrt muss in Fällen unklarer Hepatitis differenzialdiagnostisch an das Vorliegen einer autoantikörpernegativen Autoimmunhepatitis gedacht werden [521, 522]. Auch bei anderen Autoimmunerkrankungen, wie der Zöliakie oder Kollagenosen, lässt sich oft nur schwer abgrenzen, ob eine eigenständige Lebererkrankung z. B. im Sinne einer NAFLD besteht oder eine Lebermanifestation als Mitbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung vorliegt [523 – 525].

Aufgrund der hohen Prävalenz des metabolischen Syndroms kann von einer nennenswerten Koexistenz von Steatose und autoimmunen Lebererkrankungen ausgegangen werden. In mehreren Arbeiten wurde der Stellenwert einer Leberbiopsie zum Ausschluss einer AIH bei NAFLD-Patienten betont [517, 526 – 528]. Es bleibt ungeklärt, welchen Effekt die Koexistenz einer AIH mit einer NAFLD auf die Progression des Ausmaßes der Steatose, der entzündlichen Aktivität und der Progression zur Fibrose hat.

Ein besonderer Aspekt ergibt sich aus der immunsuppressiven Medikation bei AIH, weil die dafür eingesetzten Substanzen wie Steroide oder Thiopurine sowohl prodiabetogene als auch hepatotoxische Nebenwirkungen haben können (s. u.). Schon aus diesem Grund kann derzeit keine Empfehlung zur immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit NAFL oder NASH ausgesprochen werden, wenn die Indikationsstellung nicht direkt durch die Diagnose einer AIH (gemäß der Diagnosekriterien der Fachgesellschaften) oder einer anderen Autoimmunerkrankung gegeben ist.

Es gibt Hinweise für eine nennenswerte Komorbidität der Steatose mit der **primär biliären Zirrhose (PBC)**. In einer Studie, die 95 japanische PBC-Patienten einschloss, wiesen übergewichtige Patienten (BMI > 25 und < 30 kg/m²) eine geringere klinische Symptomatik (Juckreiz, Abgeschlagenheit) auf als nicht übergewichtige Patienten, während die Progression der Fibrose nicht beeinflusst wurde [529]. Hingegen waren ein erhöhter BMI sowie das Vorliegen einer Steatose unabhängige Prädiktoren eines fortgeschrittenen Stadiums bei 274 unvorbehandelten AMA-positiven PBC-Stadien, die fast zur Hälfte eine Steatose aufwiesen [530]. Dies wird durch eine weitere Studie gestützt, bei denen das Vorliegen einer NASH und eines Übergewichts ebenfalls mit ausgeprägterer Gallengangschädigung und fortgeschrittener Fibrose assoziiert war [531]. Bei der **primär sklerosierenden Cholangitis (PSC)** sind neben der bekannten Assoziation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auch häufiger Aspekte des metabolischen Syndroms anzutreffen [532]. Die prognostische Relevanz dieser Beobachtung ist gegenwärtig nicht geklärt.

Hämochromatose

Empfehlung

Eine Fettleber ist potenziell ein relevanter Kofaktor für die Progression des Leberschadens bei Patienten mit Hämochromatose, besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Insulinresistenz oder Diabetes mellitus. Die strenge Kontrolle gerade dieser Risikofaktoren sollte bei Patienten mit Hämochromatose erfolgen. In der differenzialdiagnostischen Abklärung erhöhter Serum-

ferritinwerte sollte das Vorliegen einer Hämochromatose und/oder einer NAFLD ausgeschlossen werden (s. Diagnostik). (starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Die Koexistenz einer Hämochromatose und einer Fettleber geht womöglich mit einem erhöhten Fibrosegrad einher. In einer Studie mit 214 Individuen aus dem Jahr 2005 war bei Patienten mit homozygoter C282Y-Mutation im HFE-Gen eine simultan bestehende Steatose ein unabhängiger Einflussfaktor für ein höheren Fibrosegrad (OR 4,3) [533]. Eine kleinere Folgestudie, die auch Patienten mit Compound-Heterozygotie (C282Y und H63D) berücksichtigte, konnte diese Ergebnisse nicht reproduzieren. Hier war lediglich die Insulinresistenz, nicht aber ein erhöhter Leberfettgehalt mit einem höheren Fibrosegrad vergesellschaftet. Patienten mit Steatose wiesen sogar einen geringeren Fibrosegrad auf [534]. In einer größeren aktuellen Untersuchung war die Steatose ebenfalls in der für Einflussfaktoren adjustierten Analyse kein unabhängiger Prädiktor für das Stadium der Lebererkrankung, ein Typ-2-Diabetes jedoch zeigte eine sehr starke Assoziation mit einem etwa siebenfach erhöhten Risiko für einen fortgeschrittenen Leberschaden [535]. Es gibt derzeit keine validen, in prospektiven kontrollierten Studien erhobene Daten, inwieweit das gleichzeitige Bestehen einer NAFLD bei bekannter Hämochromatose das praktische Vorgehen bei diesen Patienten (z. B. HCC-Früherkennungsintervall, Indikation zur Aderlass-therapie bei bestimmten Ferritingrenzwerten, extrahepatische Komplikationen der Hämochromatose) ändern sollte. Aufgrund der genannten Assoziationen erscheint bei diesen Patienten aber ein konsequentes Screening auf das Vorliegen eines Typ-2-Diabetes sowie eine konsequente Diabetestherapie sinnvoll.

Erhöhte Serumferritinwerte werden nicht nur bei der hereditären oder sekundären Hämochromatose beobachtet, sondern regelhaft auch bei Patienten mit NAFLD. Es gibt kontroverse Studiendaten, ob die Höhe der Serumferritinwerte sogar mit der Schwere der histologischen Veränderungen der NAFLD (Entzündung, Fibrose) korreliert [536–538].

Nicht hepatologische Erkrankungen, die NAFLD beeinflussen können oder durch die NAFLD in ihrem Verlauf oder Therapieansprechen negativ (oder positiv) beeinflusst werden Gallensteinleiden

Empfehlung

Patienten mit NAFLD, die durch diätetische oder bariatrisch-chirurgische Maßnahmen Gewicht verlieren, sollten zur Verhinderung einer Cholelithiasis und ihrer Komplikationen begleitend Ursodesoxycholsäure einnehmen. (Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Einige longitudinale Studien legen eine Assoziation zwischen Gallensteinen und NASH nahe [539–541]. In einer aktuellen Untersuchung mit mehr als 11 000 Patienten zeigte sich über einen Beobachtungszeitraum von 6 Jahren eine Gallensteingesamtinzidenz von 12,73/1000 Patienten. Der Zusammenhang zwischen NAFLD und Gallensteininzidenz war bei Frauen hoch signifikant. Diese wiesen ein ca. 1,7-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Kontrollgruppe auf [542]. Jedoch liegen keine weiteren prospektiven Daten wie etwa zur Komplikationsrate von Stein-

trägern mit begleitender NAFLD oder der perioperativen Morbidität und Mortalität vor.

Zum begleitenden Einsatz von Ursodesoxycholsäure während therapeutischer Gewichtsreduktion gibt es zahlreiche prospektive randomisierte Studien, die jüngst in einer Metaanalyse ausgewertet wurden. Auch wenn das Vorliegen einer NAFLD in diesen Studien nicht histologisch gesichert wurde, zeigte sich ein klarer Vorteil für mit Ursodesoxycholsäure behandelte Patienten, sowohl unter diätetischer als auch unter bariatrisch-chirurgischer Gewichtsreduktion [543]. Die Primärstudien sind allerdings heterogen bezüglich der Ursodesoxycholsäuredosierungen (300–1200 mg/Tag, Median 750 mg/Tag) und der Dauer der Ursodesoxycholsäuregabe (6 Wochen bis 18 Monate). Die begleitende Gabe von Ursodesoxycholsäure reduzierte in der Metaanalyse signifikant das Risiko für ein symptomatisches Gallensteinleiden sowie für eine Cholezystektomie [544].

HIV und HIV-Therapie

Empfehlungen

Die Indikation zur antiviralen Therapie soll bei HIV-Infektion unabhängig vom Vorliegen einer begleitenden NAFLD gestellt werden.

(starker Konsens, starke Empfehlung)

Lebensstiländerungen, insbesondere Ernährungstherapie und körperliche Bewegung, sollten auch bei Patienten mit HIV-Infektion und NAFLD angestrebt werden.

(starker Konsens, Empfehlung)

Bei HIV-Patienten mit NAFLD sollten unter Beachtung von Indikation und Kontraindikationen Präparate mit nur geringer Beeinflussung des Fettstoffwechsels eingesetzt werden. Grundsätzlich sollte bei Patienten mit HIV und NAFLD, insbesondere bei Medikamentenumstellung, die Kontrolle der Leberwerte erfolgen.

(starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

HIV-Infektion und die Therapie mit antiretroviralen Medikamenten insbesondere NRTI werden gemeinhin als Risikofaktor für die NAFLD angesehen [545]. Metabolische Veränderungen, die allgemein mit einer Fettleber assoziiert sind, sind bei HIV-infizierten Patienten häufig anzutreffen. Hierzu gehören das Lipodystrophie-Syndrom, Insulinresistenz, Hypertriglyzeridämie und Dyslipoproteinämie. Die klinische Evidenz insbesondere aus neueren Studien ist für diese Einschätzung jedoch gering. Bisher ist nur eine Metaanalyse zum Thema „HIV und Fettleber“ und zwar in der Kohorte HCV-HIV-Koinfizierter publiziert worden [545]. In dieser Metaanalyse wurden 12 Studien mit insgesamt 1989 HIV/HCV koinfizierten und 1540 HCV monoinfizierten Patienten analysiert. Hier war die Gesamtprävalenz der Fettleber 50,8% bei Koinfizierten und damit nicht signifikant unterschiedlich zu HCV-Monoinfizierten. Es zeigte sich keine Assoziation zwischen Fettleber und HIV-assoziierten Faktoren wie Viruslast, CD4-Zahl, einschließlich antiretroviraler Therapie und eingesetzter Medikamentenklasse. Die Fettleber war in dieser Gruppe mit erhöhtem BMI, Typ-2-Diabetes und einer schwereren Lebererkrankung durch das HCV assoziiert. Auch zwei weitere kürzlich publizierte Kohortenstudien an HIV-Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren bestätigen dies. In einer Untersuchung an 719 Patienten aus der Multicenter AIDS Cohort Study (465 HIV-infizierte und 254 HIV-negative Männer

mit Risikofaktor MSM), die weniger als 3 alkoholische Getränke täglich zu sich nahmen, wurden computertomografisch auf das Vorhandensein einer Fettleber und weitere Risikofaktoren untersucht [546]. Die Prävalenz der Fettleber in dieser amerikanischen Kohorte betrug insgesamt 15 %, wobei bei den HIV-Infizierten signifikant weniger Personen eine Fettleber hatten als nicht infizierte (13 vs. 19 %), dieser Unterschied bestätigte sich auch in der multivariablen Analyse. Dies liegt unter der allgemeinen Prävalenz für NAFLD in den USA. In der Multivarianzanalyse zeigte sich, dass die Fettleber mit dem non CC-Genotyp im rs 738 409 Polymorphismus des PNPLA3 assoziiert war. Weitere Risikofaktoren waren allgemein HOMA-IR $\geq 4,9$ und höhere Menge an viszeralem Fett. Bei HIV-Infizierten kam noch die kumulative Dideoxynucleosidexposition mit einer Odds Ratio von 1,44 pro 5 Jahre hinzu. Auch eine asiatische Kohortenstudie an 435 HIV-Patienten, die keine Virushepatitis hatten und keinen massiven Alkoholkonsum betrieben, bestätigte, dass die HIV-Infektion keinen eigenständigen Risikofaktor für NAFLD darstellt [546]. Hier wurde die Prävalenz mit 31 % als vergleichbar zu westlichen Ländern angegeben. Risikofaktoren waren erhöhter BMI, Dyslipidämie und höherer ALT/AST-Quotient. HIV-Faktoren und hier auch die kumulative ART-Dauer und die Behandlung mit Dideoxynucleosidanaloga waren in der multivariaten Analyse nicht mit NAFLD assoziiert. Zu dem natürlichen Verlauf einer NAFLD bei HIV existieren keine belastbaren Studien. Es zeigt sich zwar bei HIV-HCV-Koinfizierten eine Assoziation mit fortgeschrittener Lebererkrankung, diese ist jedoch ähnlich bei HCV-Monoinfizierten festzustellen, sodass sich hieraus keine Rückschlüsse auf den natürlichen Verlauf unter HIV-Monoinfektion ziehen lassen.

Nucleosidische reverse Transkriptaseinhibitoren (NRTI), insbesondere die Dideoxynucleoside (Didanosin, Stavudin und Zalcitabin), zeichnen sich durch eine erhöhte mitochondriale Toxizität aus. Diese mitochondriale Toxizität wird auch für Proteaseinhibitoren und für die HIV-Infektion selbst beschrieben. Hierdurch kommt es zur Akkumulation von Fett in der Leber und zur Entstehung einer NAFL und NASH, was mit einem erhöhten Risiko einer Lipodystrophie vergesellschaftet ist. In klinischen Studien konnte ein signifikanter Risikoanstieg nur für die Dideoxynucleoside insbesondere das Stavudin gezeigt werden [546, 548, 549] wohingegen dieser Effekt für die NRTIs Abacavir und Tenofovir nicht gezeigt werden konnte [548]. Während Zalcitabin seit 2006 vom Markt genommen worden ist, bestehen bei Stavudin und Didanosin deutliche Einschränkungen, und diese Präparate werden in der Regel nicht mehr verwendet. Neuere ART-Regime sind deutlich weniger fettstoffwechselaktiv und reduzieren dadurch das Risiko einer medikamentös induzierten Fettleber, sodass für die Therapie der NAFLD bei HIV-Infizierten die gleichen Prinzipien gelten wie bei HIV-negativen Patienten. Gleichwohl bergen viele HIV-Präparate die Gefahr eines Medikamenten-induzierten Leberschadens [544], hier besteht das Risiko eines akut auf chronischen Leberschadens („acute-on-chronic liver failure“) [549]. Daher sollte eine Überwachung der Leberwerte bei jeder Umstellung der ART insbesondere bei HIV-Patienten mit einer bereits bestehenden NAFLD erfolgen.

Extrahepatische Malignome

Empfehlung

Komponenten des metabolischen Syndroms sind klar mit einer erhöhten Inzidenz extrahepatischer Malignome assoziiert. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können keine Empfehlungen für ein besonderes Screening auf extrahepatische Neoplasien bei Patienten mit NAFLD ausgesprochen werden.
(starker Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Es existieren bislang nur wenige epidemiologische Untersuchungen, die gezielt den Zusammenhang zwischen NAFLD und dem Risiko extrahepatischer Neoplasien analysiert haben. Im Gegensatz dazu gibt es sehr viele Studien, die Assoziationen zwischen Adipositas, Diabetes mellitus oder Insulinresistenz und dem Karzinomrisiko untersuchen. Große Metaanalysen konnten belegen, dass übergewichtige Individuen, insbesondere Männer mit einem Body-Mass-Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome aufweisen. Hierbei scheint ein annähernd linearer Zusammenhang zu bestehen, da pro 2 kg/m^2 das Risiko für ein kolorektales Karzinom um etwa 7 % ansteigt [550]. In einer Studie aus dem Jahr 2010 konnte erstmals gezeigt werden, dass Patienten mit NAFLD eine erhöhte Prävalenz kolorektaler Adenome aufweisen (OR 1,28; 95 % CI 1,03 – 1,60) [552]. Interessanterweise ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen kolorektaler Adenome und fortgeschrittener Dysplasien um etwa 4 – 5-fach bei Patienten mit NASH gegenüber Patienten mit Steatose ohne entzündliche Veränderungen erhöht [553]. Ähnliche Daten konnten in einer großen retrospektiven und einer größeren Querschnittstudie erhoben werden, wobei v. a. Frauen mit NAFLD ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines Karzinoms zum Zeitpunkt der Screeningkoloskopie aufwiesen [554, 555]. Ob NASH-Patienten einem intensivierten Screeningprogramm mit früherer Vorsorgekoloskopie zugeführt werden sollten, muss allerdings erst noch in prospektiven Studien untersucht werden. Aufgrund der bekannten Assoziation zwischen dem metabolischen Syndrom und diversen Karzinomen wie dem Ösophagus-, Pankreas-, Nierenzell- und Mammakarzinom ist ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen NAFLD und diesen Tumorarten denkbar, jedoch fehlen hierfür aktuell noch belastbare Daten.

Einfluss von NAFLD auf die Hepatotoxizität von Medikamenten und NAFLD als Risikofaktor in der medikamentösen Therapie von Komorbiditäten Allgemeine Hepatotoxizität

Statement

Eine NAFL/NASH kann die hepatotoxische Wirkung bestimmter Medikamente, z. B. Paracetamol, verstärken. Für viele potenziell hepatotoxischen Medikamente existieren derzeit jedoch keine belastbaren Daten zum Einfluss auf eine NAFL/NASH, die deren Gebrauch einschränken würden.
(starker Konsens)

Empfehlung

Die NAFLD sollte bei der Abschätzung des Risikos hepatotoxischer Nebenwirkungen in der Auswahl von Medikamenten zur Behandlung von Komorbiditäten bedacht werden. (starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Bei NAFLD sind eine Vielzahl von Enzymen differenziell reguliert, die im Metabolismus von Arzneimitteln eine Rolle spielen. Dies betrifft insbesondere Cytochrom-P450-Isoenzyme, aber auch Enzyme, die in der Phase II der Entgiftungskaskade von Bedeutung sind. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass CYP1A2 in Fettlebern herunterreguliert ist, während CYP2E1 verstärkt exprimiert wird [556]. Dies hat potenziell Einfluss auf das Risiko für Arzneimitteltoxizität, jedoch fehlen für viele wichtige potenziell hepatotoxische Medikamente (wie z. B. Antibiotika, Protonenpumpenhemmer, Statine oder nicht steroidale Antiphlogistika) belastbare Studiendaten, aus denen sich klare pharmakodynamische bzw. pharmakokinetische Schlüsse für die klinische Praxis ableiten ließen. Eine prospektive Studie mit insgesamt 74 NAFLD-Patienten verglich das Auftreten von Drug-Induced-Liver-Injury (DILI) mit HCV-Patienten. Patienten mit NAFLD hatten in dieser Analyse ein ca. 4-fach erhöhtes Risiko für einen Arzneimittel-induzierten Leberschaden [557], wobei methodische Schwächen die generelle Anwendbarkeit dieser Daten erschweren.

Patienten mit Paracetamol-Intoxikation haben bei zugrunde liegender Fettleber ein ungefähr 4fach erhöhtes Risiko für ein akutes Leberversagen [558, 559]. Ob Patienten mit Steatose eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber „nicht toxischen“ Paracetamol-Dosen aufweisen, ist unklar, jedoch ist kasuistisch ein Zusammenhang zwischen Übergewicht bzw. Steatose und Paracetamol-Toxizität beschrieben [560]. Ansonsten liegen nur wenige Arbeiten vor, die eine erhöhte Medikamententoxizität bei bestehender Fettlebererkrankung beschreiben.

Immunsuppression**Empfehlung**

Obwohl immunsuppressive Medikamente selbst Ursache einer Steatose sein können, kann deren indikationsgerechter Einsatz unabhängig vom Vorliegen einer NAFLD erfolgen. (starker Konsens, Empfehlung offen)
Bevorzugt sollten bei begleitender NAFLD steroidsparende Regime eingesetzt werden. (starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Die diabetogene Wirkung von Kortikosteroiden ist allgemein akzeptiert und begünstigt die Ausbildung einer Leberverfettung. Die häufig zur Immunsuppression eingesetzten Thiopurine können ebenfalls hepatotoxische Effekte hervorrufen [561, 562]. Es gibt Hinweise, dass eine vorbestehende immunsuppressive Therapie die Entwicklung einer NAFLD nach Lebertransplantation aufgrund von nicht NAFLD-induzierter Leberzirrhose begünstigt [563]. Auf der anderen Seite wurden im Tiermodell Verbesserungen hepatischer Entzündungsmarker durch TNF- α -Inhibition [564] und ein antifibrotischer Effekt von mTor-Inhibitoren beobachtet, während Calcineurin-Inhibitoren eine eher aggravierende Wirkung hatten [565]. Patienten

mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, die eine Anti-TNF- α -Therapie erhielten, wiesen seltener eine NAFLD auf [566]. Belastbare Daten aus größeren prospektiven kontrollierten Studien oder prospektiven Kohortenbeobachtungen zur Toxizität von Immunsuppressiva bei vorbestehender NAFLD liegen aber derzeit nicht vor.

9 Pädiatrie**Spezifische Aspekte der NAFL/NASH bei Kindern (Genetik, Langzeitverlauf)****Statement**

Bei Kindern und Jugendlichen ist eine genetische Disposition bisher nicht ausreichend untersucht. (starker Konsens)

Kommentar

Es liegen nur sehr wenige Daten zum Langzeitverlauf von NAFLD bei Kindern und Jugendlichen vor: In einer Kohorte von 66 Jugendlichen (Alter $13,9 \pm 3,9$ 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 %-KI, 3,8 – 34,8; $p < 0,0001$)) [567].

Prävalenz und Inzidenz der NAFL/NASH bei Kindern**Statements**

1. Die Prävalenz und Inzidenz bei Kindern ist unklar. (Konsens)
2. Für übergewichtige und adipöse Jugendliche ab der Pubertät besteht ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer NAFLD. (Konsens)

Kommentar

Die Prävalenz von NAFL ist signifikant höher bei übergewichtigen Jungen (41,1 %) als Mädchen (17,2 %) und war laut Denzer et al. am höchsten bei postpubertären Jungen (51,2 %) bzw. am niedrigsten bei postpubertären Mädchen (12,2 %) [568]. Bei pädiatrischen Patienten wurde eine positive Korrelation zwischen Bauchumfang und NASH beobachtet [569].

Screening bei Kindern**Empfehlungen**

1. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Body-Mass-Index (BMI) über der 97. Perzentile nach Kromeyer-Hauschild sollte u. a. die Höhe der Alaninaminotransferase bestimmt werden (Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindesalter 2012). (starker Konsens, Empfehlung)
2. Bei übergewichtigen Kindern mit erhöhten Leberwerten sollte eine weitergehende Diagnostik durchgeführt werden. (starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Chronische Lebererkrankungen müssen auch bei adipösen Kindern und Jugendlichen zeitnah identifiziert werden. Eine NAFLD verläuft auch 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 [570, 571].

Diagnostik bei Kindern

Empfehlung

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

(starker Konsens, Empfehlung)

Empfehlung

Andere Hepatopathien als Ursache erhöhter Transaminasen sollten ausgeschlossen werden.

(starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar

Da sich andere Hepatopathien klinisch, laborchemisch, in der Bildgebung und histologisch sehr ähnlich präsentieren können, ist das primäre Ziel nicht die Diagnose einer NAFLD, sondern der sichere Ausschluss anderer Ursachen für die erhöhten Transaminasen (Infektionen, Autoimmunerkrankungen, metabolische und endokrinologische Erkrankungen) [572].

Empfehlungen

1. Folgende Parameter sollen bei der Anamnese erhoben werden:
Eigenanamnese: Frage nach Grunderkrankungen (Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Hypothalamus-Hypophysen-nahe neurochirurgischer Intervention, Chemotherapie, Bestrahlung, Autoimmunerkrankungen), ethnische Herkunft, Dauer des Übergewichts, Therapieversuche hinsichtlich Übergewicht, Medikamente/Toxine, Alkoholgenuß
Familienanamnese: familiäre Belastung bez. Übergewicht, Lebererkrankungen, Autoimmunerkrankungen.
(starker Konsens, starke Empfehlung)
2. Eine internistische und neurologische Untersuchung einschließlich Größe, Gewicht, BMI, und Blutdruck (richtige Manschettengröße!) sollte durchgeführt werden. Zu dokumentieren sind besondere Stigmata, Striae distensae, Hirsutismus, Acanthosis nigricans, Palmarerythem, Spider naevi, Leber- und Milzgröße.
(starker Konsens, Empfehlung)
3. Es sollte eine Stufendiagnostik entsprechend folgendem Schema durchgeführt werden.
(Konsens, Empfehlung)

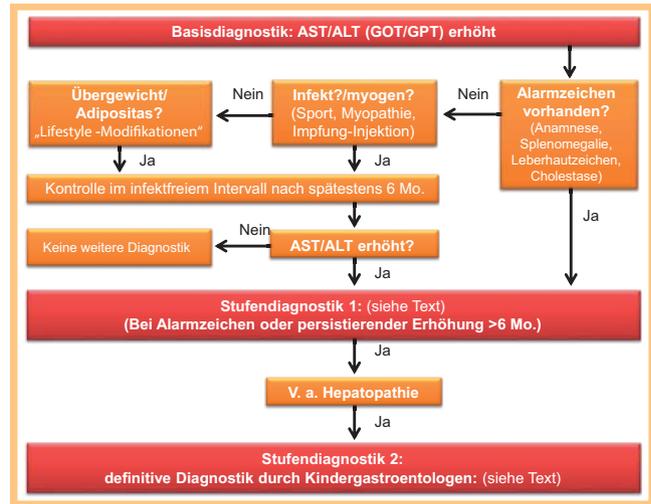


Abb. 2 Stufendiagnostik bei Adipositas und bei persistierend erhöhten Transaminasen.

Basisdiagnostik bei persistierend erhöhten Transaminasen:

Anamnese und körperlicher Befund

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

Ultraschalluntersuchung

(starker Konsens)

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

Stufendiagnostik 1:

(Bei über 6 Monate persistierenden erhöhten Leberwerten ohne Alarmzeichen wie Splenomegalie, Cholestase, auffällige Familien- oder Reiseanamnese, Leberhautzeichen)

Blutbild, Quick, Albumin, Cholinesterase, Autoantikörper (ANA, SMA, LKM, SLA), Immunglobuline (IgG, IgA, IgM), Komplemente (C3, C4), Transglutaminase-Ak, Kupferausscheidung im 24h-Urin vor und nach Penicillamingabe & Coeruloplasmin i. S., Alpha-1-Antitrypsin mit Phänotypisierung, Gallensäuren (nüchtern), Albumin (Eiweißelektrophorese), Plasmaamino-säuren, organische Säuren im Urin (einschließlich Succinylazeton), Serumeisen, Ferritin, Transferrin, Cholesterin, HDL, LDL, Schilddrüsenfunktion – T4, TSH, Virusserologie (CMV, EBV, HAV, HBV, HCV, HEV), Laktat, Ammoniak, Schweißtest

Stufendiagnostik 2:

Definitive Diagnostik durch Kindergastroenterologen:

Bei persistierend signifikant erhöhten Leberwerten:

- ▶ Erweiterte Bildgebung (z. B. MRCP; ggfs. in Einzelfällen – nach MRCP – ERCP)
- ▶ Indikation zur Leberbiopsie und ggf. Bestimmung des Leberkupfergehalts und elektronenmikroskopische Abklärung: Eine sofortige Leberbiopsie im Rahmen der Initialdiagnostik ist bei V. a. progressive Lebererkrankung, z. B. bei hohem IgG oder positiven Autoantikörpern oder bei nicht eindeutiger Urinkupferausscheidung indiziert. Für alle anderen Kinder und Jugendlichen ist die Biopsie bei anhaltend und anderweitig nicht erklärbar erhöhten Transaminasen nach einem weiteren Therapieversuch zur Gewichtsreduktion nach weiteren 12–24 Monaten obligat.

- ▶ Weitere Diagnostik (Genetik, Metabolische Spezialdiagnostik, Echokardiografie) [572]

Kommentar

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

Empfehlungen

- Bei Alarmzeichen, d. h. anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf eine progressive Lebererkrankung oder bei Cholestase, sollte das Kind ohne Verzögerung einer erweiterten Diagnostik entsprechend des Stufenschemas zugeführt werden.
(starker Konsens, Empfehlung)
- Falls es keine Alarmzeichen gibt, sollen die Leberwerte nach 3–6 Monaten kontrolliert werden.
(starker Konsens, starke Empfehlung)
Eine Gewichtsreduktion sollte in diesem Zeitraum angestrebt werden.
(starker Konsens, Empfehlung)
- Die erweiterte Diagnostik sollte erfolgen bei Kindern mit Alarmzeichen (s. o.) oder bei über 3–6 Monate persistierend erhöhten Leberwerten. Sie sollte sich am klinischen Befund, an der Anamnese, am Alter des Kindes und den Vorbefunden orientieren und als Stufendiagnostik durchgeführt werden.
(starker Konsens, Empfehlung)
- Eine Sonografie der Abdominalorgane, insbesondere der Leber und Milz soll in der erweiterten Diagnostik durchgeführt werden.
(starker Konsens, starke Empfehlung)
Die Untersuchung sollte durch Pädiater, Kindergastroenterologen oder mit Kindern erfahrenen Radiologen erfolgen.
(starker Konsens, Empfehlung)
- Indikation und Zeitpunkt der Biopsie sollen vom Kindergastroenterologen im Rahmen der Stufendiagnostik gestellt werden und hängen von den Ergebnissen der erweiterten Diagnostik und der apparativen Diagnostik ab.
(starker Konsens, starke Empfehlung)
- Eine sofortige Leberbiopsie im Rahmen der Initialdiagnostik soll bei V. a. progressive Lebererkrankung, z. B. bei hohem IgG oder positiven Leberautoantikörpern oder bei V. a. M. Wilson indiziert (niedriges Coeruloplasmin, vermehrte Kupferausscheidung im Urin, Kaiser-Fleischer-Ring).
(starker Konsens, starke Empfehlung)
- Bei anhaltender Normalisierung der Transaminasen unter einer Gewichtsreduktion kann auf eine Leberpunktion verzichtet werden.
(starker Konsens, offene Empfehlung)
- In der Regel sollte eine Leberbiopsie spätestens nach 12–18 Monaten durchgeführt werden, wenn persistierend erhöhte Leberwerte anderweitig nicht eindeutig erklärbar sind
(starker Konsens, Empfehlung)

Kommentar zu 4.–11.

In Analogie zur erwachsenen, nicht alkoholischen Fettleber wird der Begriff NAFL auch für die nicht alkoholische Fettleber im Kindesalter benutzt. Entsprechend wird der Begriff NASH in der Pä-

diatrie für die aggressivere Form der Leberzellverfettung mit hepatozytärer Degeneration und Fibrose verwendet.

Für die Diagnose einer NAFL im Kindesalter wird gefordert, dass mindestens 5–10% des Lebergewichts aus Fett besteht. In Analogie zur Diagnostik der Fettlebererkrankung des Erwachsenen werden eine geringgradige (milde) Steatose (weniger als ein Drittel der Hepatozyten betroffen), eine mittelgradige (mäßige) Steatose (zwei Drittel der Hepatozyten betroffen) und eine hochgradige (schwere) Steatose (mehr als zwei Drittel der Hepatozyten betroffen) unterschieden.

Etwa 4000 Kinder und Jugendliche in Deutschland weisen ein erhöhtes Risiko für eine frühzeitig progrediente Leberfibrose bzw. Zirrhose auf. Es sollte angestrebt werden, eine Reduktion des Übergewichtes zu erreichen.

Ergeben sich während der Diagnostik Hinweise auf eine andere oder eine konkurrierende Lebererkrankung, sollte die Diagnose sofort angestrebt werden, ggf. mit Leberbiopsie.

Die Beurteilung der pädiatrischen, nicht alkoholischen Fettlebererkrankung bzw. Hepatitis lehnt sich zwar an die Erwachsenen-NASH an, kann jedoch unterschiedliche morphologische Aspekte aufweisen. Generell findet man in NASH-Lebern von Kindern und Jugendlichen weniger lobuläre, dafür vermehrt portale entzündliche Veränderungen und auch eher eine portale und weniger eine perisinusoidale, intraazinäre Fibrose. Diese histologische Besonderheit könnte die frühzeitige Progression des NAFLD-Score bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen erklären. Die Biopsien zeigen eine deutlichere Verfettung als beim Erwachsenen-NASH-Typ. Die für Erwachsene so charakteristische hepatozytäre Ballonierung fehlt ebenso, wie eine deutliche lobuläre Inflammation inklusive der perisinusoidalen Fibrose. Lediglich in 12% der Fälle liegt eine vergleichbare histologische Erscheinungsform bei Kindern und Erwachsenen vor.

Empfehlung

- Die Abwägung zwischen einem potenziellem Risiko (durch die Punktion) und dem erwarteten Nutzen (Diagnose einer bisher nicht erkannten potenziell gefährlichen Hepatopathie z. B. M. Wilson, Möglichkeit zur Differenzierung NAFLD versus NASH, im letzteren Fall Intensivierung der Adipositas-therapie etc.) kann mit Eltern und ggf. dem Patienten besprochen werden.
(starker Konsens, offene Empfehlung)

Kommentar

Aufgrund der Prävalenz der Adipositas im Kindes- und Jugendalter muss davon ausgegangen werden, dass 20–30% der Patienten mit anderen chronischen Lebererkrankungen übergewichtig sind. Diese Patienten müssen auch weiterhin frühzeitig und ggf. durch eine Leberbiopsie identifiziert werden [573].

Empfehlung

- Zur Differenzialdiagnostik der NAFLD sollen Kinder und Jugendliche einer spezialisierten pädiatrischen Versorgung zugeführt werden.
(starker Konsens, starke Empfehlung)

Kommentar

Ernährungsstörungen: akute oder chronische Unterernährung, akute Hyperalimentation mit Übergewicht, Adipositas, parenterale Ernährung.

Hepatopathien: Infektiöse Hepatitiden, Autoimmunerkrankungen (Autoimmunhepatitis, primär sklerosierende Cholangitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie), Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, M. Wilson, α_1 -Antitrypsin-Mangel, Glykogen-Speichererkrankung, familiäre Hyperlipoproteinämien, Abetalipoproteinämie, β -Oxidations-, Harnstoffzyklusdefekte, Hämochromatose), endokrinologische Erkrankungen (nach hypophysenahem 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.

Empfehlung

14. Zum Ausschluss anderer Ursachen sollte eine Differenzialdiagnostik erfolgen.
(starker Konsens, Empfehlung)

Differenzialdiagnose bei Kindern mit V. a. NAFLD

Ernährung

- ▶ (akute) Unterernährung
- ▶ parenterale Ernährung
- ▶ nicht alkoholische Fettlebererkrankung

Systemische Erkrankungen

- ▶ Hepatitis C
- ▶ Pankreasinsuffizienz
- ▶ chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- ▶ Diabetes mellitus
- ▶ Nephrotisches Syndrom
- ▶ zystische Fibrose
- ▶ Morbus Wilson
- ▶ α_1 -Antitrypsin-Mangel
- ▶ Glykogen-Speichererkrankung
- ▶ familiäre Hyperlipoproteinämien
- ▶ Abetalipoproteinämie
- ▶ nach hypothalamischer Intervention

Syndromale Erkrankungen

- ▶ Turner-Syndrom
- ▶ Bardet-Biedl-Syndrome
- ▶ Prader-Willi-Syndrom
- ▶ Lipodystrophie

Empfehlungen

15. Ein unnötiger Einsatz apparativer Diagnostik, z. B. MRT durch Überspringen der vorzuschaltenden erweiterten Diagnostik soll vermieden werden.
(starker Konsens, starke Empfehlung)
16. Die Basisdiagnostik soll durch Pädiater erfolgen, die erweiterte Diagnostik kann durch einen Pädiater begonnen werden.
(starker Konsens, starke Empfehlung/Empfehlung offen)
Das Kind sollte jedoch zur Bewertung und Komplettierung der erweiterten Diagnostik und Entscheidung über Indikation und Zeitpunkt einer Leberbiopsie einem Kindergastroenterologen überwiesen werden.
(starker Konsens, Empfehlung)

Sinnvolle Vorsorgemaßnahmen, z. B. Impfung, Ernährung, Lifestyle

Empfehlung

Kinder mit NAFL/NASH sollen eine vollwertige Ernährung erhalten.
(starker Konsens, starke Empfehlung)

Kommentar

Hier sei auf die Empfehlungen der DGE verwiesen.

Ideale Therapie der NAFL/NASH bei Kindern

Empfehlungen

1. Die Gewichtsreduktion sollte gemäß der „Leitlinien für Therapie, Diagnostik und Prävention“, Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindesalter, Kapitel 3. (Multidisziplinäre Therapie zur Gewichtsreduktion nach Leitlinien der AGA) durchgeführt werden.
(starker Konsens, Empfehlung)
2. Im Kindes- und Jugendalter können aufgrund fehlender Studien keine allgemeinen medikamentösen Therapieoptionen empfohlen werden.
(starker Konsens, Empfehlung offen)

Kommentar

Vitamin E und DHA haben in kleineren Serien positive Effekte auf die entzündlichen Veränderungen bei NASH gehabt, eine antifibrotische Wirkung konnte aber nicht nachgewiesen werden. In Ausnahmefällen und im Zusammenhang mit intensiver multidisziplinärer Nachbetreuung kann auch eine bariatrische Intervention gerechtfertigt sein [573].

Histopathologie bei Kindern

Statement

Bei Kindern und Jugendlichen finden sich vorrangig histologische Veränderungen einer NASH-Typ 2 mit portaler Fibrose und portaler Inflammation.
(starker Konsens)

Kommentar

Es finden sich in der Leberhistologie bei Kindern und Jugendlichen weniger lobuläre und mehr portale Veränderungen, also typischerweise eher eine portale als eine perisinusoidale Fibrose und auch häufiger ein portales Infiltrat. Diese portale Manifestation der NASH scheint mit einer eher ungünstigen Prognose assoziiert zu sein und wird als NASH-Typ 2 bezeichnet.

Institute

- 1 Gastroenterologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen, Germany
- 2 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Köln, Germany
- 3 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Germany
- 4 Pädiatrie, Medizinische Hochschule Hannover, Germany
- 5 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Germany
- 6 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Köln, Germany
- 7 Gastroenterologie, Universitätsklinikum Würzburg, Germany
- 8 Gastroenterologie, Universitätsklinikum Dresden, Germany
- 9 Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg, Germany
- 10 Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Heidelberg, Germany
- 11 I. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Germany
- 12 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 13 Department of Medicine, Salem Medical Center, Heidelberg, Germany
- 14 Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Heidelberg, Germany
- 15 Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Aachen, Germany
- 16 Institut für Pathologie, Ruhr-Universität Bochum, Germany
- 17 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Berlin, Germany
- 18 Med. Klinik I, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany

Literatur

- 1 Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388–1393
- 2 Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 686–690
- 3 Wong RJ, Ahmed A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Disparate associations among Asian populations. *World J Hepatol* 2014; 6: 263–273
- 4 Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M et al. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2013; 56: 786–794
- 5 Kurth BM, Schaffrath RA. The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2007; 50: 736–743
- 6 Gombet T, Longo-Mbenza B, Ellenga-Mbolla B et al. Aging, female sex, migration, elevated HDL-C, and inflammation are associated with prevalence of metabolic syndrome among African bank employees. *Int J Gen Med* 2012; 5: 495–503
- 7 Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 162–168
- 8 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592–1609
- 9 Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 272–282
- 10 Fan JG, Jia JD, Li YM et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010: (published in Chinese on Chinese Journal of Hepatology 2010; 18:163-166). *J Dig Dis* 2011; 12: 38–44
- 11 http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_NASH%20and%20NAFLD_Final_long.pdf
- 12 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
- 13 Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372–384
- 14 Tannapfel A, Denk H, Dienes HP et al. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Arch* 2011; 458: 511–523
- 15 Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 754–764
- 16 Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012; 56: 1384–1391
- 17 Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D et al. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol* 2004; 35: 1070–1082
- 18 Brunt EM. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2005; 33: 68–71
- 19 Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2005; 22: 330–338
- 20 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
- 21 Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142: 711–725
- 22 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836–1846
- 23 Brunt EM. Non-alcoholic fatty liver disease: what's new under the microscope? *Gut* 2011; 60: 1152–1158
- 24 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752
- 25 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062
- 26 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645
- 27 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
- 28 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
- 29 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
- 30 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
- 31 Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701
- 32 Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27–41
- 33 Kneeman JM, Misraji J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 199–207
- 34 Poordad FF. Nonalcoholic fatty liver disease: a review. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005; 10: 661–670
- 35 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
- 36 Gawrieh S, Chalasani N. NAFLD fibrosis score: is it ready for wider use in clinical practice and for clinical trials? *Gastroenterology* 2013; 145: 717–719
- 37 Vigano L, Ravarino N, Ferrero A et al. Prospective evaluation of accuracy of liver biopsy findings in the identification of chemotherapy-associated liver injuries. *Arch Surg* 2012; 147: 1085–1091

- 38 *Tannapfel A, Geissler F, Witzigmann H et al.* Analysis of liver allograft rejection related genes using cDNA-microarrays in liver allograft specimen. *Transplant Proc* 2001; 33: 3283–3284
- 39 *Gentilucci UV, Santini D, Vincenzi B et al.* Chemotherapy-induced steatohepatitis in colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5467–5468
- 40 *Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ.* Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 285–300
- 41 *Aloia T, Sebagh M, Plasse M et al.* Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4983–4990
- 42 *Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al.* Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037–2045
- 43 *Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065–2072
- 44 *Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E et al.* Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008; 247: 118–124
- 45 *Lee JY, Kim KM, Lee SG et al.* Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007; 47: 239–244
- 46 *Marcos A, Fisher RA, Ham JM et al.* Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1375–1379
- 47 *Bohte AE, van Werven JR, Bipat S et al.* The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011; 21: 87–97
- 48 *Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 38–45
- 49 *Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J et al.* Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet* 2011; 7: e1001324
- 50 *Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM et al.* Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 913–924
- 51 *Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al.* The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593–608
- 52 *Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387–1395
- 53 *Das K, Das K, Mukherjee PS et al.* Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1593–1602
- 54 *Pan JJ, Fallon MB.* Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 274–283
- 55 *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
- 56 *Wanless IR, Lentz JS.* Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106–1110
- 57 *Minervini MI, Ruppert K, Fontes P et al.* Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests. *J Hepatol* 2009; 50: 501–510
- 58 *Zhou YJ, Li YY, Nie YQ et al.* Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *J Dig Dis* 2012; 13: 153–160
- 59 *Afzali A, Berry K, Ioannou GN.* Excellent posttransplant survival for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Liver Transpl* 2012; 18: 29–37
- 60 *Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA et al.* Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249–1253
- 61 *Kemmer N, Neff GW, Franco E et al.* Nonalcoholic fatty liver disease epidemic and its implications for liver transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 860–862
- 62 *Singal AK, Guturu P, Hmoud B et al.* Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation* 2013; 95: 755–760
- 63 *O'Leary JG, Landaverde C, Jennings L et al.* Patients with NASH and cryptogenic cirrhosis are less likely than those with hepatitis C to receive liver transplants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 700–704
- 64 *Park CW, Tsai NT, Wong LL.* Implications of worse renal dysfunction and medical comorbidities in patients with NASH undergoing liver transplant evaluation: impact on MELD and more. *Clin Transplant* 2011; 25: E606–E611
- 65 *Nayak NC, Jain D, Vasdev N et al.* Etiologic types of end-stage chronic liver disease in adults: analysis of prevalence and their temporal changes from a study on native liver explants. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1199–1208
- 66 *Marmur J, Bergquist A, Stal P.* Liver transplantation of patients with cryptogenic cirrhosis: clinical characteristics and outcome. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 60–69
- 67 *Wong RJ, Cheung R, Ahmed A.* Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U. S. *Hepatology* 2014; 59: 2188–2195
- 68 *Schutte K, Kipper M, Kahl S et al.* Clinical characteristics and time trends in etiology of hepatocellular cancer in Germany. *Digestion* 2013; 87: 147–159
- 69 *Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–2128
- 70 *Murray CJ, Vos T, Lozano R et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197–2223
- 71 *Targher G, Day CP, Bonora E.* Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1341–1350
- 72 http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_102/1/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_130/D.946/14499
- 73 *Davis GL, Roberts WL.* The healthcare burden imposed by liver disease in aging Baby Boomers. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 1–6
- 74 *Baumeister SE, Volzke H, Marschall P et al.* Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. *Gastroenterology* 2008; 134: 85–94
- 75 *Park HS, Han JH, Choi KM et al.* Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1046–1051
- 76 *Welsh JA, Karpen S, Vos MB.* Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr* 2013; 162: 496–500
- 77 *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
- 78 *Oddy WH, Herbison CE, Jacoby P et al.* The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 778–785
- 79 *Abid A, Taha O, Nseir W et al.* Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009; 51: 918–924
- 80 *Ayonrinde OT, Olynyk JK, Beilin LJ et al.* Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 800–809
- 81 *Benhamed F, Denechaud PD, Lemoine M et al.* The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans. *J Clin Invest* 2012; 122: 2176–2194
- 82 *Lallukka S, Sevastianova K, Perttinen J et al.* Adipose tissue is inflamed in NAFLD due to obesity but not in NAFLD due to genetic variation in PNPLA3. *Diabetologia* 2013; 56: 886–892
- 83 *Eliades M, Spyrou E, Agrawal N et al.* Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 246–254
- 84 *Targher G, Bertolini L, Scala L et al.* Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with

- non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 517–524
- 85 Kwok RM, Torres DM, Harrison SA. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it more than just an association? *Hepatology* 2013; 58: 1166–1174
 - 86 Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 58: 120–127
 - 87 Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 58–65
 - 88 Raman M, Ahmed I, Gillevet PM et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 868–875
 - 89 Volynets V, Kuper MA, Strahl S et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1932–1941
 - 90 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
 - 91 Lomba R, Abraham M, Unalp A et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012; 56: 943–951
 - 92 Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 782–789
 - 93 Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol* 2012; 56: 448–454
 - 94 Ferreira DM, Castro RE, Machado MV et al. Apoptosis and insulin resistance in liver and peripheral tissues of morbidly obese patients is associated with different stages of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2011; 54: 1788–1798
 - 95 Ahmed A, Rabbitt E, Brady T et al. A switch in hepatic cortisol metabolism across the spectrum of non alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2012; 7: e29531
 - 96 Lake AD, Novak P, Shipkova P et al. Decreased hepatotoxic bile acid composition and altered synthesis in progressive human nonalcoholic fatty liver disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 268: 132–140
 - 97 Asanuma T, Ono M, Kubota K et al. Super paramagnetic iron oxide MRI shows defective Kupffer cell uptake function in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 258–266
 - 98 Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A et al. Increased tenascin C and Toll-like receptor 4 levels in visceral adipose tissue as a link between inflammation and extracellular matrix remodeling in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1880–E1889
 - 99 Ferreyra Solari NE, Inzaugarat ME, Baz P et al. The role of innate cells is coupled to a Th1-polarized immune response in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Immunol* 2012; 32: 611–621
 - 100 Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (Suppl 1): 68–76
 - 101 Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1585–1592
 - 102 Makkonen J, Pietilainen KH, Rissanen A et al. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol* 2009; 50: 1035–1042
 - 103 Bambha K, Belt P, Abraham M et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 769–780
 - 104 Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 645–655
 - 105 Romeo S, Kozlitina J, Xing C et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461–1465
 - 106 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
 - 107 Stickel F, Buch S, Lau K et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2011; 53: 86–95
 - 108 Trepo E, Pradat P, Potthoff A et al. Impact of patatin-like phospholipase-3 (rs738409 C>G) polymorphism on fibrosis progression and steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 54: 60–69
 - 109 Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD et al. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology* 2010; 52: 904–912
 - 110 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
 - 111 Liu YL, Reeves HL, Burt AD et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014; 5: 4309
 - 112 Bae JC, Suh S, Park SE et al. Regular exercise is associated with a reduction in the risk of NAFLD and decreased liver enzymes in individuals with NAFLD independent of obesity in Korean adults. *PLoS One* 2012; 7: e46819
 - 113 Da Silva HE, Arendt BM, Noureldin SA et al. A cross-sectional study assessing dietary intake and physical activity in Canadian patients with nonalcoholic fatty liver disease vs healthy controls. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114: 1181–1194
 - 114 Hsieh S, Klassen AC, Curriero FC et al. Fast-food restaurants, park access, and insulin resistance among Hispanic youth. *Am J Prev Med* 2014; 46: 378–387
 - 115 Kantartzis K, Thamer C, Peter A et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009; 58: 1281–1288
 - 116 Sathiaraj E, Chutke M, Reddy MY et al. A case-control study on nutritional risk factors in non-alcoholic fatty liver disease in Indian population. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 533–537
 - 117 Shi L, Liu ZW, Li Y et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with lifestyle/dietary habits among university faculty and staff in Chengdu. *Biomed Environ Sci* 2012; 25: 383–391
 - 118 Hashemi KA, Alavian SM, Haghghatdoost F et al. Diet macronutrients composition in nonalcoholic fatty liver disease: a review on the related documents. *Hepat Mon* 2014; 14: e10939
 - 119 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
 - 120 Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012; 55: 429–436
 - 121 Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol* 2012; 56: 1145–1151
 - 122 Wong VW, Wong GL, Choi PC et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010; 59: 969–974
 - 123 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
 - 124 Wang Z, Xu M, Peng J et al. Prevalence and associated metabolic factors of fatty liver disease in the elderly. *Exp Gerontol* 2013; 48: 705–709
 - 125 Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 646–650
 - 126 Byrne CD, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 1155–1161
 - 127 Musso G, Cassader M, De Michieli F et al. Nonalcoholic steatohepatitis versus steatosis: adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism. *Hepatology* 2012; 56: 933–942
 - 128 Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93: 359–404
 - 129 Stefan N, Haring HU. Circulating fetuin-A and free fatty acids interact to predict insulin resistance in humans. *Nat Med* 2013; 19: 394–395
 - 130 Stefan N, Haring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 144–152
 - 131 Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 524–530

- 132 Angulo P, Keach JC, Batts KP et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–1362
- 133 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
- 134 Bae JC, Rhee EJ, Lee WY et al. Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. *Diabetes Care* 2011; 34: 727–729
- 135 Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1567–1573
- 136 Adams LA, Lymp JF, St S J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113–121
- 137 Naik A, Kosir R, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics* 2013; 102: 84–95
- 138 White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1342–1359
- 139 Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 656–665
- 140 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
- 141 Nkontchou G, Tran Van NJ, Ziol M et al. Peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma occurring in patients without cirrhosis or chronic bile duct diseases: epidemiology and histopathology of distant nontumoral liver in 57 White patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 94–98
- 142 Stickel F, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut* 2010; 59: 1303–1307
- 143 Hashimoto E, Tokushige K. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? *Hepatol Res* 2012; 42: 1–14
- 144 Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T et al. Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1190–1194
- 145 Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 248–254
- 146 Bhala N, Angulo P, van der Poorten D et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011; 54: 1208–1216
- 147 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
- 148 Yu J, Shen J, Sun TT et al. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 483–491
- 149 Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51: 1820–1832
- 150 El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460–468
- 151 El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 369–380
- 152 Jee SH, Ohrr H, Sull JW et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293: 194–202
- 153 Nair S, Mason A, Eason J et al. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002; 36: 150–155
- 154 Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U et al. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 50: 351–357
- 155 Tokushige K, Hashimoto E, Kodama K. Hepatocarcinogenesis in non-alcoholic fatty liver disease in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (Suppl 4): 88–92
- 156 Zein CO, Unalp A, Colvin R et al. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 54: 753–759
- 157 Weingarten TN, Swain JM, Kendrick ML et al. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) does not increase complications after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg* 2011; 21: 1714–1720
- 158 Ribeiro T, Swain J, Sarr M et al. NAFLD and insulin resistance do not increase the risk of postoperative complications among patients undergoing bariatric surgery – a prospective analysis. *Obes Surg* 2011; 21: 310–315
- 159 Rebibo L, Gerin O, Verhaeghe P et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with NASH-related cirrhosis: a case-matched study. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 405–410
- 160 Agrawal S, Daruwala C. Metabolic syndrome and hepatic resection: improving outcome. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 846–859
- 161 Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg* 2013; 100: 113–121
- 162 Tannapfel A, Reinacher-Schick A. Chemotherapy associated hepatotoxicity in the treatment of advanced colorectal cancer (CRC). *Z Gastroenterol* 2008; 46: 435–440
- 163 Tannapfel A, Denk H, Dienes HP et al. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. Grade 2 consensus-based guidelines. *Pathology* 2010; 31: 225–237
- 164 Miyake K, Hayakawa K, Nishino M et al. Effects of oral 5-fluorouracil drugs on hepatic fat content in patients with colon cancer. *Acad Radiol* 2005; 12: 722–727
- 165 Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 2008–2011
- 166 Sorensen P, Edal AL, Madsen EL et al. Reversible hepatic steatosis in patients treated with interferon alfa-2a and 5-fluorouracil. *Cancer* 1995; 75: 2592–2596
- 167 Khan AZ, Morris-Stiff G, Makuuchi M. Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 137–144
- 168 Reddy SK, Reilly C, Zhan M et al. Long-term influence of chemotherapy on steatosis-associated advanced hepatic fibrosis. *Med Oncol* 2014; 31: 971
- 169 Makowiec F, Mohrle S, Neeff H et al. Chemotherapy, liver injury, and postoperative complications in colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 153–164
- 170 Pawlik TM, Ollino K, Gleisner AL et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 860–868
- 171 Reissfelder C, Brand K, Sobiegalla J et al. Chemotherapy-associated liver injury and its influence on outcome after resection of colorectal liver metastases. *Surgery* 2014; 155: 245–254
- 172 Wolf PS, Park JO, Bao F et al. Preoperative chemotherapy and the risk of hepatotoxicity and morbidity after liver resection for metastatic colorectal cancer: a single institution experience. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 41–49
- 173 Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845–853
- 174 Robinson SM, Wilson CH, Burt AD et al. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4287–4299
- 175 Bower M, Wunderlich C, Brown R et al. Obesity rather than neoadjuvant chemotherapy predicts steatohepatitis in patients with colorectal metastasis. *Am J Surg* 2013; 205: 685–690
- 176 Ryan P, Nanji S, Pollett A et al. Chemotherapy-induced liver injury in metastatic colorectal cancer: semiquantitative histologic analysis of 334 resected liver specimens shows that vascular injury but not steatohepatitis is associated with preoperative chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 784–791
- 177 Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R et al. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3490–3497
- 178 Lee SS, Park SH, Kim HJ et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol* 2010; 52: 579–585
- 179 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
- 180 de Lédinghen V, Ratziu V, Causse X et al. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients

- with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol* 2006; 45: 592–599
- 181 *Soderberg C, Stal P, Askling J et al.* Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595–602
- 182 *Santoro N, Kursawe R, D'Adamo E et al.* A common variant in the patatin-like phospholipase 3 gene (PNPLA3) is associated with fatty liver disease in obese children and adolescents. *Hepatology* 2010; 52: 1281–1290
- 183 *Shen J, Wong GL, Chan HL et al.* PNPLA3 gene polymorphism accounts for fatty liver in community subjects without metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 532–539
- 184 *Johnson PC, Logue J, McConnachie A et al.* Intergenerational change and familial aggregation of body mass index. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 53–61
- 185 *Robl M, Knerr I, Keller KM et al.* Obesity in children and adolescents and their parents. Correlation of standardized body mass index between patients, their parents and siblings from the multicentre APS data. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2448–2453
- 186 *Clark JM, Brancati FL, Diehl AM.* The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960–967
- 187 *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
- 188 *Makadia SS, Blaha M, Keenan T et al.* Relation of hepatic steatosis to atherogenic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1599–1604
- 189 *Anstee QM, Targher G, Day CP.* Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 330–344
- 190 *Choi JH, Rhee EJ, Bae JC et al.* Increased risk of type 2 diabetes in subjects with both elevated liver enzymes and ultrasonographically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease: a 4-year longitudinal study. *Arch Med Res* 2013; 44: 115–120
- 191 *Peng XE, Chen FL, Wu YL et al.* The roles of HBV infection and host factors in ultrasound-diagnosed fatty liver: a case-control study. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1698–1704
- 192 *Zelber-Sagi S, Lotan R, Shibolet O et al.* Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up. *Liver Int* 2013; 33: 1406–1412
- 193 *Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE et al.* Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011; 54: 344–353
- 194 *Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F et al.* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112–117
- 195 *Dunn W, Xu R, Schwimmer JB.* Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; 47: 1947–1954
- 196 *Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM et al.* Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012; 57: 384–391
- 197 *Sookoian S, Castano GO, Pirola CJ.* Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of 43 175 individuals. *Gut* 2014; 63: 530–532
- 198 *Arndt T.* Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem* 2001; 47: 13–27
- 199 *Jatlow PI, Agro A, Wu R et al.* Ethyl glucuronide and ethyl sulfate assays in clinical trials, interpretation, and limitations: results of a dose ranging alcohol challenge study and 2 clinical trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2056–2065
- 200 *Kowdley KV.* The role of iron in nonalcoholic fatty liver disease: the story continues. *Gastroenterology* 2010; 138: 817–819
- 201 *Vuppalanchi R, Chalasani N.* Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306–317
- 202 *Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV et al.* Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 328–343
- 203 *Leandro G, Mangia A, Hui J et al.* Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006; 130: 1636–1642
- 204 *Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P et al.* Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 586–597
- 205 *Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K et al.* Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; 97: 3036–3043
- 206 *Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A et al.* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33: 1358–1364
- 207 *Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F et al.* Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut* 2004; 53: 420–424
- 208 *Hezode C, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES et al.* Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepatol* 2004; 11: 455–458
- 209 *Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E et al.* Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570–576
- 210 *Kumar D, Farrell GC, Fung C et al.* Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002; 36: 1266–1272
- 211 *Patel A, Harrison SA.* Hepatitis C virus infection and nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012; 8: 305–312
- 212 *Patton HM, Patel K, Behling C et al.* The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 40: 484–490
- 213 *Sterling RK, Smith PG, Brunt EM.* Hepatic steatosis in human immunodeficiency virus: a prospective study in patients without viral hepatitis, diabetes, or alcohol abuse. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 182–187
- 214 *Abenavoli L, Milic N, De Lorenzo A et al.* A pathogenetic link between non-alcoholic fatty liver disease and celiac disease. *Endocrine* 2013; 43: 65–67
- 215 *Grieco A, Miele L, Pignaturo G et al.* Is coeliac disease a confounding factor in the diagnosis of NASH? *Gut* 2001; 49: 596
- 216 *Kalsch J, Bechmann LP, Manka P et al.* Non-alcoholic steatohepatitis occurs in celiac disease and is associated with cellular stress. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 26–31
- 217 *Xu ZW, Li YS.* Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 586–593
- 218 *Ziegler TR.* Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* 2009; 361: 1088–1097
- 219 *Akpinar E, Akhan O.* Liver imaging findings of Wilson's disease. *Eur J Radiol* 2007; 61: 25–32
- 220 *Kuloglu Z, Kansu A, Demircelen F et al.* An unusual presentation of Wilson's disease in childhood: nodular fatty infiltration in liver. *Turk J Pediatr* 2008; 50: 167–170
- 221 *Mahmood S, Inada N, Izumi A et al.* Wilson's disease masquerading as nonalcoholic steatohepatitis. *N Am J Med Sci* 2009; 1: 74–76
- 222 *Merle U, Schaefer M, Ferenci P et al.* Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007; 56: 115–120
- 223 *Hautekeete ML, Degott C, Benhamou JP.* Microvesicular steatosis of the liver. *Acta Clin Belg* 1990; 45: 311–326
- 224 *Preiss D, Sattar N.* Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115: 141–150
- 225 *Stefan N, Kantartzis K, Haring HU.* Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev* 2008; 29: 939–960
- 226 *Fromenty B.* Drug-induced liver injury in obesity. *J Hepatol* 2013; 58: 824–826
- 227 *vom Dahl S, Harzer K, Rolfs A et al.* Hepatosplenomegalic lipidosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase -1 exon 8 splice junction mutation. *J Hepatol* 1999; 31: 741–746
- 228 *Safar ZE, Lungu AO, Cochran EK et al.* The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment. *J Hepatol* 2013; 59: 131–137
- 229 *Welty FK.* Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 161–168

- 230 Andersen T, Gluud C, Franzmann MB et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224–229
- 231 Luyckx FH, Desaive C, Thiry A et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222–226
- 232 Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome – insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 351–353
- 233 Monto AS. The disappearance of Reye's syndrome – a public health triumph. *N Engl J Med* 1999; 340: 1423–1424
- 234 Wood C. Reye's syndrome. *Round Table Series 8*. 1 ed. London: Royal Society of Medicine Services; 1988: 153–154
- 235 Ahmed KT, Almashrawi AA, Rahman RN et al. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7639–7646
- 236 Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 569–576
- 237 Arias F, Mancilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in pre-eclampsia. Immunofluorescent evidence. *N Engl J Med* 1976; 295: 578–582
- 238 Greten TF, Malek NP, Schmidt S et al. Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 1269–1326
- 239 Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M et al. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1501–1505
- 240 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
- 241 Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 937–945
- 242 Machann J, Thamer C, Schnoedt B et al. Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: a comparative study using spectral fat-selective MRI and volume-localized 1H-MR spectroscopy. *Magn Reson Med* 2006; 55: 913–917
- 243 Bastati N, Feier D, Wibmer A et al. Noninvasive differentiation of simple steatosis and steatohepatitis by using gadoteric acid-enhanced MR imaging in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a proof-of-concept study. *Radiology* 2014; 271: 739–747
- 244 Ding Y, Rao SX, Meng T et al. Usefulness of T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur Radiol* 2014; 24: 959–966
- 245 Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 691–701
- 246 Le RT, Llopis M, Lepage P et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut* 2013; 62: 1787–1794
- 247 Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013; 499: 97–101
- 248 Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 666–675
- 249 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
- 250 Frieser M, Lindner A, Meyer S et al. Spectrum and bleeding complications of sonographically guided interventions of the liver and pancreas. *Ultraschall Med* 2009; 30: 168–174
- 251 Janiec DJ, Jacobson ER, Freeth A et al. Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies. *Obes Surg* 2005; 15: 497–501
- 252 Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 475–485
- 253 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
- 254 Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S et al. Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 103–110
- 255 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
- 256 Regev A, Berho M, Jeffers LJ et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614–2618
- 257 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
- 258 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
- 259 Munteanu M, Ratziu V, Morra R et al. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience. *J Gastrointestinal Liver Dis* 2008; 17: 187–191
- 260 Poynard T, Ratziu V, Naveau S et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005; 4: 10
- 261 Poynard T, Lassailly G, Diaz E et al. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data. *PLoS One* 2012; 7: e30325
- 262 Shi KQ, Tang JZ, Zhu XL et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1149–1158
- 263 Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1470–1476
- 264 Kumar M, Rastogi A, Singh T et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1194–1201
- 265 de Ledinghen V, Vergniol J, Capdepon M et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* 2014; 60: 1026–1031
- 266 Kwok R, Tse YK, Wong GL et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease – the role of transient elastography and plasma cyokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 254–269
- 267 Chen J, Zhu Y, Zheng Q et al. Serum cyokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2014; 44: 854–862
- 268 Cusi K, Chang Z, Harrison S et al. Limited value of plasma cyokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 60: 167–174
- 269 Anty R, Iannelli A, Patouraux S et al. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cyokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1315–1322
- 270 Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C et al. A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obes Surg* 2008; 18: 1430–1437
- 271 Younossi ZM, Page S, Rafiq N et al. A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis. *Obes Surg* 2011; 21: 431–439
- 272 Poynard T, Ratziu V, Charlotte F et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 34
- 273 Tanwar S, Trembling PM, Guha IN et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57: 103–111
- 274 Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology* 2008; 47: 1916–1923
- 275 Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H et al. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 257–268
- 276 Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960–974

- 277 Stebbing J, Farouk L, Panos G et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 214–219
- 278 Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1214–1220
- 279 Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650–659
- 280 Musso G, Gambino R, Cassader M et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79–104
- 281 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
- 282 Gaia S, Carezzi S, Barilli AL et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 64–71
- 283 Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199–208
- 284 Petta S, Di Marco V, Camma C et al. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1350–1360
- 285 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
- 286 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
- 287 Wong GL, Vergniol J, Lo P et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography (FibroScan(R)): applying the cut-offs of M probe to XL probe. *Ann Hepatol* 2013; 12: 570–580
- 288 Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012; 19: e212–e219
- 289 Nierhoff J, Chavez 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
- 290 Fierbinteanu BC, Sporea I, Panaitescu E et al. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 1942–1950
- 291 Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol* 2012; 81: e325–e331
- 292 Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 666–672
- 293 Yoneda M, Suzuki K, Kato S et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010; 256: 640–647
- 294 Ferraioli G, Tinelli C, Dal BB et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012; 56: 2125–2133
- 295 Leung VY, Shen J, Wong VW et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology* 2013; 269: 910–918
- 296 Ma JJ, Ding H, Mao F et al. Assessment of liver fibrosis with elastography point quantification technique in chronic hepatitis B virus patients: a comparison with liver pathological results. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 814–819
- 297 Ochi H, Hirooka M, Koizumi Y et al. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. *Hepatology* 2012; 56: 1271–1278
- 298 Guha IN, Parkes J, Roderick P et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; 47: 455–460
- 299 Ratziu V, Massard J, Charlotte F et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 6
- 300 Kumar R, Rastogi A, Sharma MK et al. Liver stiffness measurements in patients with different stages of nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic performance and clinicopathological correlation. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 265–274
- 301 Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 525–540
- 302 Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: 49–73
- 303 Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H et al. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A-1808/B-1526/C-1441
- 304 Colak Y, Senates E, Yesil A et al. Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine* 2013; 43: 100–107
- 305 Dogru T, Genc H, Tapan S et al. Elevated asymmetric dimethylarginine in plasma: an early marker for endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease? *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96: 47–52
- 306 Vlachopoulos C, Manesis E, Baou K et al. Increased arterial stiffness and impaired endothelial function in nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1183–1189
- 307 Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75–80
- 308 Mayer-Berger W, Simic D, Mahmoodzad J et al. Efficacy of a long-term secondary prevention programme following inpatient cardiovascular rehabilitation on risk and health-related quality of life in a low-education cohort: a randomized controlled study. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 145–152
- 309 Kozakova M, Palombo C, Eng MP et al. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatology* 2012; 55: 1406–1415
- 310 Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S49–S73
- 311 Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012; 308: 788–795
- 312 Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013; 230: 258–267
- 313 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–1022
- 314 http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/richtlinien-empfehlungen/2.3.Oesophagusvarizen.pdf
- 315 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2086–2102
- 316 Wieland AC, Quallick M, Truesdale A et al. Identifying practice gaps to optimize medical care for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2809–2816
- 317 Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–873
- 318 Salas-Salvado J, Bullo M, Estruch R et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 160: 1–10
- 319 Babio N, Toledo E, Estruch R et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014; 186: E649–E657
- 320 Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and develop-

- ped in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–3087
- 321 *Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R et al.* Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008; 48: 1791–1798
 - 322 *Kistler KD, Brunt EM, Clark JM et al.* Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 460–468
 - 323 *Koopman KE, Caan MW, Nederveen AJ et al.* Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2014; 60: 545–553
 - 324 *Malik VS, Popkin BM, Bray GA et al.* Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 2477–2483
 - 325 *Te ML, Mallard S, Mann J.* Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2013; 346: e7492
 - 326 *Walker RW, Le KA, Davis J et al.* High rates of fructose malabsorption are associated with reduced liver fat in obese African Americans. *J Am Coll Nutr* 2012; 31: 369–374
 - 327 *Davis JN, Le KA, Walker RW et al.* Increased hepatic fat in overweight Hispanic youth influenced by interaction between genetic variation in PNPLA3 and high dietary carbohydrate and sugar consumption. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1522–1527
 - 328 *Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM et al.* Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 65–79
 - 329 *Yang Q, Zhang Z, Gregg EW et al.* Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 516–524
 - 330 *Johnson RK, Appel LJ, Brands M et al.* Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1011–1020
 - 331 *Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE et al.* Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 134–143
 - 332 *De Luis DA, Gonzalez SM, Aller R et al.* Effects of C358A missense polymorphism of the endocannabinoid degrading enzyme fatty acid amide hydrolase on weight loss after a hypocaloric diet. *Metabolism* 2011; 60: 730–734
 - 333 *Elias MC, Parise ER, de Carvalho L et al.* Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition* 2010; 26: 1094–1099
 - 334 *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
 - 335 *Utzschneider KM, Bayer-Carter JL, Arbuckle MD et al.* Beneficial effect of a weight-stable, low-fat/low-saturated fat/low-glycaemic index diet to reduce liver fat in older subjects. *Br J Nutr* 2013; 109: 1096–1104
 - 336 *Sofi F, Giangrandi I, Cesari F et al.* Effects of a 1-year dietary intervention with n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched olive oil on non-alcoholic fatty liver disease patients: a preliminary study. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61: 792–802
 - 337 *Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C et al.* L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis – a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1338–1345
 - 338 *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
 - 339 *Bacchi E, Negri C, Targher G et al.* Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology* 2013; 58: 1287–1295
 - 340 *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
 - 341 *Shah K, Stuffiebam A, Hilton TN et al.* Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 2162–2168
 - 342 *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
 - 343 *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
 - 344 *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
 - 345 *Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R et al.* The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 72–81
 - 346 *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
 - 347 *Aller R, De Luis DA, Izaola O et al.* Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1090–1095
 - 348 *Illnait J, Rodriguez I, Mendoza S et al.* Effects of D-002, a mixture of high molecular weight beeswax alcohols, on patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 439–448
 - 349 *Li L, Zhang XJ, Lan Y et al.* Treatment of non-alcoholic fatty liver disease by Qianggan Capsule. *Chin J Integr Med* 2010; 16: 23–27
 - 350 *Ma YY, Li L, Yu CH et al.* Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6911–6918
 - 351 *Garinis GA, Fruci B, Mazza A et al.* Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1255–1264
 - 352 *Krakoff J, Clark JM, Crandall JP et al.* Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in the diabetes prevention program. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 1762–1767
 - 353 *Resuli B, Demiraj V, Babameto A et al.* Metformin superior to lowfat diet for the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122 (Suppl 1): 68–71
 - 354 *Saryusz-Wolska M, Szymanska-Garbacz E, Jablkowski M et al.* Rosiglitazone treatment in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121: 61–66
 - 355 *Harrison SA, Fecht W, Brunt EM et al.* Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49: 80–86
 - 356 *Cichoż-Lach H, Celinski K, Konturek PC et al.* The effects of L-tryptophan and melatonin on selected biochemical parameters in patients with steatohepatitis. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61: 577–580
 - 357 *Gonciarz M, Gonciarz Z, Bielanski W et al.* The effects of long-term melatonin treatment on plasma liver enzymes levels and plasma concentrations of lipids and melatonin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63: 35–40
 - 358 *Chan DC, Watts GF, Gan SK et al.* Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 2010; 33: 1134–1139
 - 359 *Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F et al.* A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011–1019
 - 360 *Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ et al.* Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 574–582
 - 361 *Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M et al.* The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2085–2091
 - 362 *Vilar GE, Rodriguez De Miranda A, Gra OB et al.* Clinical trial: a nutritional supplement Viusid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 999–1009
 - 363 *Loguercio C, Andreone P, Brisc C et al.* Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 1658–1665

- 364 Malaguarnera M, Vacante M, Antic T et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 545–553
- 365 Torres DM, Jones FJ, Shaw JC et al. Rosiglitazone versus rosiglitazone and metformin versus rosiglitazone and losartan in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in humans: a 12-month randomized, prospective, open-label trial. *Hepatology* 2011; 54: 1631–1639
- 366 Park H, Shima T, Yamaguchi K et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 101–107
- 367 Zein CO, Yerian LM, Gogate P et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011; 54: 1610–1619
- 368 Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2009; 50: 1818–1826
- 369 Ratzliff V. Pharmacological agents for NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 676–685
- 370 Kim D, Choi SY, Park EH et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012; 56: 605–613
- 371 Wong VW, Wong GL, Yip GW et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011; 60: 1721–1727
- 372 Kim NH, Park J, Kim SH et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart* 2014; 100: 938–943
- 373 Pugh CJ, Cuthbertson DJ, Sprung VS et al. Exercise training improves cutaneous microvascular function in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305: E50–E58
- 374 Shargorodsky M, Omelchenko E, Matas Z et al. Relation between augmentation index and adiponectin during one-year metformin treatment for nonalcoholic steatohepatitis: effects beyond glucose lowering? *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 61
- 375 Sofer E, Boaz M, Matas Z et al. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism* 2011; 60: 1278–1284
- 376 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
- 377 Keating SE, Hackett DA, George J et al. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 57: 157–166
- 378 Musso G, Cassader M, Rosina F et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885–904
- 379 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
- 380 Plauth M, Schütz T, Pirllich M et al. S3-Leitlinie DGEM. *Aktuell Ernährungsmed* 2014; 39: e1–e42
- 381 Garcia-Pagan JC, Santos C, Barbera JA et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1996; 111: 1300–1306
- 382 Bandi JC, Garcia-Pagan JC, Escorsell A et al. Effects of propranolol on the hepatic hemodynamic response to physical exercise in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 677–682
- 383 Roman E, Torrades MT, Nadal MJ et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1966–1975
- 384 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
- 385 Deibert P, König D, Allgaier HP et al. Sport and the digestive system. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 155–160
- 386 Felber J, Aust D, Baas S et al. Results of a S2k-Consensus Conference of the German Society of Gastroenterology, Digestive- and Metabolic Diseases (DGVS) in conjunction with the German Coeliac Society (DZG) regarding coeliac disease, wheat allergy and wheat sensitivity. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 711–743
- 387 Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–1290
- 388 Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S76–S99
- 389 Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med* 2014; 371: 601–611
- 390 O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014; 371: 612–623
- 391 Oparil S. Low sodium intake – cardiovascular health benefit or risk? *N Engl J Med* 2014; 371: 677–679
- 392 Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485–2490
- 393 Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 532–540
- 394 Miller ER III, 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
- 395 Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140
- 396 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956–965
- 397 http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf
- 398 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379
- 399 James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–520
- 400 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357
- 401 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818
- 402 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1–S45
- 403 Caiazzo R, Lassailly G, Leteurre 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
- 404 Cazzo E, Jimenez LS, Pareja JC et al. Effect of Roux-en-y Gastric Bypass on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Evaluated Through NAFLD Fibrosis Score: a Prospective Study. *Obes Surg* 2015; 25: 982–985
- 405 de Jonge C, Rensen SS, Koek GH et al. Endoscopic duodenal-jejunal bypass liner rapidly improves plasma parameters of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1517–1520
- 406 Elnahas A, Nguyen GC, Okrainec A et al. The effect of underlying liver disease on short-term outcomes following bariatric surgery. *Surg Endosc* 2014; 28: 2708–2712
- 407 Runkel N, Colombo-Benkmann M, Huttli TP et al. Evidence-based German guidelines for surgery for obesity. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 397–404

- 408 Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1567–1576
- 409 Glass LM, Dickson RC, Anderson JC et al. Total Body Weight Loss of ≥ 10 % Is Associated with Improved Hepatic Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1024–1030
- 410 Tang WH, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575–1584
- 411 Vinje S, Stroes E, Nieuwdorp M et al. The gut microbiome as novel cardio-metabolic target: the time has come! *Eur Heart J* 2014; 35: 883–887
- 412 Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J* 2013; 7: 880–884
- 413 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–916
- 414 Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683–2693
- 415 Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741–752
- 416 Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307: 56–65
- 417 Gloy VL, Briel M, Bhatt DL et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013; 347: f5934
- 418 Jayasekara H, English DR, Room R et al. Alcohol consumption over time and risk of death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 1049–1059
- 419 Loomba R, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 1137–1149
- 420 Ruhl CE, Everhart JE. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1260–1268
- 421 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
- 422 Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91–100
- 423 Kwon HK, Greenson JK, Conjeevaram HS. Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014; 34: 129–135
- 424 Ekstedt M, Franzen LE, Holmqvist M et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 366–374
- 425 Gabele E, Dostert K, Dorn C et al. A new model of interactive effects of alcohol and high-fat diet on hepatic fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 1361–1367
- 426 Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 976–978
- 427 Linhart KB, Glassen K, Peccerella T et al. The generation of carcinogenic etheno DNA adducts in the liver of patients with NAFLD. *Hepatobil Surg Nutr* (in press) 2015
- 428 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
- 429 Wang Y, Millonig G, Nair J et al. Ethanol-induced cytochrome P4502E1 causes carcinogenic etheno-DNA lesions in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 453–461
- 430 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
- 431 Xu J, Lai KK, 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
- 432 Saab S, Mallam D, Cox GA et al. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014; 34: 495–504
- 433 Birendinc A, Stepanova M, Pawloski L et al. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 76–82
- 434 Anty R, Marjoux S, Iannelli A et al. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2012; 57: 1090–1096
- 435 Poikolainen K, Vartiainen E. Determinants of gamma-glutamyltransferase: positive interaction with alcohol and body mass index, negative association with coffee. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 1019–1024
- 436 Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A et al. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014; 129: 643–659
- 437 Xiao Q, Sinha R, Graubard BI et al. Inverse associations of total and decaffeinated coffee with liver enzyme levels in National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2010. *Hepatology* 2014; 60: 2091–2098
- 438 Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C et al. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 121–125
- 439 Zein CO, Beatty K, Post AB et al. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology* 2006; 44: 1564–1571
- 440 Liu Y, Dai M, Bi Y et al. Active smoking, passive smoking, and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based study in China. *J Epidemiol* 2013; 23: 115–121
- 441 Zheng RD, Chen JN, Zhuang QY et al. Clinical and virological characteristics of chronic hepatitis B patients with hepatic steatosis. *Int J Med Sci* 2013; 10: 641–646
- 442 Cornberg M, Protzer U, Petersen J et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 871–930
- 443 Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287–1292
- 444 Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005; 41: 690–695
- 445 Abel T, Feher J, Dinya E et al. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit* 2009; 15: MS6–MS11
- 446 Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S et al. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *J Gastroenterol* 2010; 45: 750–757
- 447 Schramm C, Dinter J, Demir M et al. Hypertonie-Prävalenz und antihypertensive Behandlungsmodalitäten bei Patienten mit biopsisch gesicherter nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung. *J Hyperton* 2010; 14: 21–25
- 448 Töx U, Steffen HM. Impact of inhibitors of the Renin-Angiotensin-aldosterone system on liver fibrosis and portal hypertension. *Curr Med Chem* 2006; 13: 3649–3661
- 449 Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M et al. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 942–954
- 450 <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2013/20130308.html>
- 451 Li Y, Liu L, Wang B et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013; 1: 57–64
- 452 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
- 453 Zhang H, Gao C, Fang L et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 78–87
- 454 Schmiedel S, Rottenkolber M, Szymanski J et al. Bleeding complications and liver injuries during phenprocoumon treatment: a multicentre prospective observational study in internal medicine departments. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 244–252
- 455 Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG et al. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis – possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013; 59: 358–366

- 456 http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/34_14.pdf
- 457 Heuer M, Kaiser GM, Kahraman A et al. Liver transplantation in non-alcoholic steatohepatitis is associated with high mortality and post-transplant complications: a single-center experience. *Digestion* 2012; 86: 107–113
- 458 LaMattina JC, Foley DP, Fernandez LA et al. Complications associated with liver transplantation in the obese recipient. *Clin Transplant* 2012; 26: 910–918
- 459 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. *Am J Transplant* 2013; 13: 363–368
- 460 Rowe IA, Webb K, Gunson BK et al. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. *Transpl Int* 2008; 21: 459–465
- 461 Sebagh M, Samuel D, Antonini TM et al. Twenty-year protocol liver biopsies: Invasive but useful for the management of liver recipients. *J Hepatol* 2012; 56: 840–847
- 462 Yalamançhili K, Saadeh S, Klintmalm GB et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010; 16: 431–439
- 463 Dumortier J, Giostra E, Belbouab S et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of “seed and soil”. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 613–620
- 464 Schutz T, Hudjetz H, Roske AE et al. Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation – another paradigm of sarcopenic obesity? *Nutrition* 2012; 28: 378–383
- 465 Chavin KD, Taber DJ, Norcross M et al. Safe use of highly steatotic livers by utilizing a donor/recipient clinical algorithm. *Clin Transplant* 2013; 27: 732–741
- 466 Gabrielli M, Moisan F, Vidal M et al. Steatotic livers. Can we use them in OLTx? Outcome data from a prospective baseline liver biopsy study. *Ann Hepatol* 2012; 11: 891–898
- 467 Oshita A, Tashiro H, Amano H et al. Safety and feasibility of diet-treated donors with steatotic livers at the initial consultation for living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 1024–1030
- 468 Reddy SK, Marsh JW, Varley PR et al. Underlying steatohepatitis, but not simple hepatic steatosis, increases morbidity after liver resection: a case-control study. *Hepatology* 2012; 56: 2221–2230
- 469 Sydor S, Gu Y, Schlattjan M et al. Steatosis does not impair liver regeneration after partial hepatectomy. *Lab Invest* 2013; 93: 20–30
- 470 van der Poorten D, Samer CF, Ramezani-Moghadam M et al. Hepatic fat loss in advanced nonalcoholic steatohepatitis: are alterations in serum adiponectin the cause? *Hepatology* 2013; 57: 2180–2188
- 471 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 non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 57: 1394–1406
- 472 Collin de l'Hortet A, Zerrad-Saadi A, Prip-Buus C et al. GH administration rescues fatty liver regeneration impairment by restoring GH/EGFR pathway deficiency. *Endocrinology* 2014; 155: 2545–2554
- 473 Jimenez-Castro MB, Casillas-Ramirez A, Mendes-Braz M et al. Adiponectin and resistin protect steatotic livers undergoing transplantation. *J Hepatol* 2013; 59: 1208–1214
- 474 Wedemeyer I, Bechmann LP, Odenthal M et al. Adiponectin inhibits steatotic CD95/Fas up-regulation by hepatocytes: therapeutic implications for hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 50: 140–149
- 475 Kennedy C, Redden D, Gray S et al. Equivalent survival following liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis compared with patients with other liver diseases. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 625–634
- 476 Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC et al. Liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg* 2012; 256: 624–633
- 477 VanWagner LB, Bhawe M, Te HS et al. Patients transplanted for non-alcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology* 2012; 56: 1741–1750
- 478 Wang X, Li J, Riaz DR et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 394–402
- 479 Malik SM, deVera ME, Fontes P et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009; 9: 782–793
- 480 Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1361–1367
- 481 Wong VW, Wong GL, Chu WC et al. Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population. *J Hepatol* 2012; 56: 533–540
- 482 Peng D, Han Y, Ding H et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients is associated with metabolic factors more than viral factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1082–1088
- 483 Lim YS, Han S, Heo NY et al. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology* 2014; 147: 152–161
- 484 Petta S, Camma C, Di Marco V et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection. *Liver Int* 2011; 31: 507–515
- 485 Zheng RD, Xu CR, Jiang L et al. Predictors of hepatic steatosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients and their diagnostic values in hepatic fibrosis. *Int J Med Sci* 2010; 7: 272–277
- 486 Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Does increased body mass index with hepatic steatosis contribute to seroclearance of hepatitis B virus (HBV) surface antigen in chronic HBV infection? *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 871–875
- 487 Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Hepatic steatosis has no impact on the outcome of treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 513–517
- 488 Marcellin P, Gane E, Buti M et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468–475
- 489 Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, De Vincentis A et al. Hepatitis C virus and metabolic disorder interactions towards liver damage and atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2825–2838
- 490 Roingeard P. Hepatitis C virus diversity and hepatic steatosis. *J Viral Hepat* 2013; 20: 77–84
- 491 Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl 1): S56–S65
- 492 Petta S, Marchesini G, Caracausi L et al. Industrial, not fruit fructose intake is associated with the severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2013; 59: 1169–1176
- 493 Dunn W, O'Neil M, Zhao J et al. Donor PNPLA3 rs738409 genotype affects fibrosis progression in liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 2014; 59: 453–460
- 494 Stattermayer AF, Scherzer T, Beinhardt S et al. Review article: genetic factors that modify the outcome of viral hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1059–1070
- 495 Cross TJ, Quaglia A, Hughes S et al. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2009; 16: 492–499
- 496 Garcia-Monzon C, Lo IO, Mayoral R et al. Hepatic insulin resistance is associated with increased apoptosis and fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011; 54: 142–152
- 497 Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 416–423
- 498 Nieminen U, Arkkila PE, Karkkainen P et al. Effect of steatosis and inflammation on liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 153–158
- 499 Pekow JR, Bhan AK, Zheng H et al. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer* 2007; 109: 2490–2496
- 500 Takuma Y, Nouse K, Makino Y et al. Hepatic steatosis correlates with the postoperative recurrence of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007; 27: 620–626
- 501 Tanaka A, Uegaki S, Kurihara H et al. Hepatic steatosis as a possible risk factor for the development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus with antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5180–5187
- 502 Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis* 2012; 221: 496–502
- 503 Brandman D, Pingitore A, Lai JC et al. Hepatic steatosis at 1 year is an additional predictor of subsequent fibrosis severity in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus. *Liver Transpl* 2011; 17: 1380–1386

- 504 Briceno J, Ciria R, Pleguezuelo M et al. Impact of donor graft steatosis on overall outcome and viral recurrence after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Liver Transpl* 2009; 15: 37–48
- 505 Yilmaz N, Shiffman ML, Stravitz RT et al. A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 975–983
- 506 Aziz H, Gill U, Raza A et al. Metabolic syndrome is associated with poor treatment response to antiviral therapy in chronic hepatitis C genotype 3 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 538–543
- 507 Grasso A, Malfatti F, De Leo P et al. Insulin resistance predicts rapid virological response in non-diabetic, non-cirrhotic genotype 1 HCV patients treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2009; 51: 984–990
- 508 Guedj H, Guedj J, Negro F et al. The impact of fibrosis and steatosis on early viral kinetics in HCV genotype 1-infected patients treated with Peg-IFN- α -2a and ribavirin. *J Viral Hepat* 2012; 19: 488–496
- 509 Moucari R, Ripault MP, Martinot-Peignoux M et al. Insulin resistance and geographical origin: major predictors of liver fibrosis and response to peginterferon and ribavirin in HCV-4. *Gut* 2009; 58: 1662–1669
- 510 Shah SR, Patel K, Marcellin P et al. Steatosis is an independent predictor of relapse following rapid virologic response in patients with HCV genotype 3. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 688–693
- 511 Poynard T, Ratziu V, McHutchison J et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alpha-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 75–85
- 512 Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–1887
- 513 Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879–1888
- 514 Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594–1603
- 515 Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatol Int* 2012; 6: 379–385
- 516 Cotler SJ, Kanji K, Keshavarzian A et al. Prevalence and significance of autoantibodies in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 801–804
- 517 Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1316–1320
- 518 Tsuneyama K, Baba H, Kikuchi K et al. Autoimmune features in metabolic liver disease: a single-center experience and review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 143–148
- 519 Niwa H, Sasaki M, Haratake J et al. Clinicopathological significance of antinuclear antibodies in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2007; 37: 923–931
- 520 Loria P, Lonardo A, Leonardi F et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2173–2181
- 521 Czaja AJ. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3421–3438
- 522 Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 610–624
- 523 Chowdhury VR, Crowson CS, Poterucha JJ et al. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. *J Rheumatol* 2008; 35: 2159–2164
- 524 Freeman HJ. Hepatic manifestations of celiac disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2010; 3: 33–39
- 525 Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 345–349
- 526 Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* 2010; 42: 807–812
- 527 Papamichalis PA, Zachou K, Koukoulis GK et al. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *J Autoimmune Dis* 2007; 4: 3
- 528 Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H et al. Diagnosing autoimmune hepatitis in nonalcoholic fatty liver disease: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *J Gastroenterol* 2005; 40: 1130–1138
- 529 Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F et al. Body mass index in Japanese patients with autoimmune liver disease: overweight patients with primary biliary cirrhosis tend to be asymptomatic. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1758–1760
- 530 Sorrentino P, Terracciano L, D'Angelo S et al. Oxidative stress and steatosis are cofactors of liver injury in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1053–1062
- 531 Hindi M, Levy C, Couto CA et al. Primary biliary cirrhosis is more severe in overweight patients. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: e28–e32
- 532 Ludvigsson JF, Bergquist A, Montgomery SM et al. Risk of diabetes and cardiovascular disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2014; 60: 802–808
- 533 Powell EE, Ali A, Clouston AD et al. Steatosis is a cofactor in liver injury in hemochromatosis. *Gastroenterology* 2005; 129: 1937–1943
- 534 Adams LA, Angulo P, Abraham SC et al. The effect of the metabolic syndrome, hepatic steatosis and steatohepatitis on liver fibrosis in hereditary hemochromatosis. *Liver Int* 2006; 26: 298–304
- 535 Wood MJ, Powell LW, Dixon JL et al. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: the role of diabetes mellitus. *Hepatology* 2012; 56: 904–911
- 536 Chandok N, Minuk G, Wengiel M et al. Serum ferritin levels do not predict the stage of underlying non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 53–58
- 537 Kowdley KV, Belt P, Wilson LA et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 77–85
- 538 Yoneda M, Thomas E, Sumida Y et al. Clinical usage of serum ferritin to assess liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Proceed with caution. *Hepatol Res* 2014; 44: E499–E502
- 539 Fracanzani AL, Valenti L, Russello M et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2012; 7: e41183
- 540 Koller T, Kollerova J, Hlavaty T et al. Cholelithiasis and markers of non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 197–203
- 541 Loria P, Lonardo A, Lombardini S et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1176–1184
- 542 Chen JY, Hsu CT, Liu JH et al. Clinical predictors of incident gallstone disease in a Chinese population in Taipei, Taiwan. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 83
- 543 Stokes CS, Gluud LL, Casper M et al. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1090–1100
- 544 Price JC, Thio CL. Liver disease in the HIV-infected individual. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1002–1012
- 545 Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus: a meta-analysis of the risk factors. *Hepatology* 2010; 52: 71–78
- 546 Price JC, Seaberg EC, Latanich R et al. Risk factors for fatty liver in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 695–704
- 547 Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T et al. Traditional but not HIV-related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection. *PLoS One* 2014; 9: e87596
- 548 Borghi V, Bisi L, Manzini L et al. Absence of liver steatosis in HIV-HCV co-infected patients receiving regimens containing tenofovir or abacavir. *Infection* 2013; 41: 425–429
- 549 Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2005; 19: 585–592
- 550 Kahraman A, Miller M, Gieseler RK et al. Non-alcoholic fatty liver disease in HIV-positive patients predisposes for acute-on-chronic liver failure: two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 101–105
- 551 Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2533–2547
- 552 Hwang ST, Cho YK, Park JH et al. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 562–567

- 553 Wong VW, Wong GL, Tsang SW et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60: 829–836
- 554 Lee YI, Lim YS, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 91–95
- 555 Stadlmayr A, Aigner E, Steger B et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med* 2011; 270: 41–49
- 556 Merrell MD, Cherrington NJ. Drug metabolism alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Rev* 2011; 43: 317–334
- 557 Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P et al. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 293–303
- 558 Myers RP, Shaheen AA. Hepatitis C, alcohol abuse, and unintentional overdoses are risk factors for acetaminophen-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2009; 49: 1399–1400
- 559 Nguyen GC, Sam J, Thuluvath PJ. Hepatitis C is a predictor of acute liver injury among hospitalizations for acetaminophen overdose in the United States: a nationwide analysis. *Hepatology* 2008; 48: 1336–1341
- 560 Forget P, Wittebole X, Laterre PF. Therapeutic dose of acetaminophen may induce fulminant hepatitis in the presence of risk factors: a report of two cases. *Br J Anaesth* 2009; 103: 899–900
- 561 Masia R, Pratt DS, Misdraji J. A histopathologic pattern of centrilobular hepatocyte injury suggests 6-mercaptopurine-induced hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 618–622
- 562 Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7327–7340
- 563 Pagadala M, Dasarathy S, Eghtesad B et al. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl* 2009; 15: 1662–1670
- 564 Pinto LF, Compri CM, Fornari JV et al. The immunosuppressant drug, thalidomide, improves hepatic alterations induced by a high-fat diet in mice. *Liver Int* 2010; 30: 603–610
- 565 Patsenker E, Schneider V, Ledermann M et al. Potent antifibrotic activity of mTOR inhibitors sirolimus and everolimus but not of cyclosporine A and tacrolimus in experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2011; 55: 388–398
- 566 Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e279–e285
- 567 Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538–1544
- 568 Denzer C, Thiere D, Muche R et al. Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3872–3881
- 569 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
- 570 Molleston JP, White F, Teckman J et al. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2460–2462
- 571 Vajro P, Lenta S, Socha P et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 700–713
- 572 Baumann U. Differenzialdiagnostik bei persistierender Erhöhung der-Transaminasenkonzentrationen – Klinische Einschätzung und Vorgehen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 163: 167–178
- 573 Nobili V, Alkhouri N, Alisi A et al. Nonalcoholic Fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 170–176

Anhang: Interessenkonflikterklärungen – Tabellarische Zusammenfassung



- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
- Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
- Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
- Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung
- Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten
- Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre

Tab. 11

	Bahr, Matthias J.	Bantel, Heike	Baumann, Ulrich	Baumeister, Sebastian
1	nein	nein	nein	nein
2	ja	ja	ja	nein
3	nein	nein	ja	ja
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja	ja	ja	nein
8	nein	nein	nein	nein
9	Sana Kliniken Lübeck GmbH	Medizinische Hochschule Hannover	MHH	Universitätsmedizin Greifswald
	Bechmann, Lars	Bergheim, Ina	Bernatik, Thomas	Bock, Hans
1	nein	nein	nein	nein
2	nein	nein	ja	nein
3	nein	nein	nein	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	nein	ja	ja	nein
8	nein	nein	nein	nein
9	Universitätsklinikum Essen	Friedrich-Schiller Universität Jena, Institut für Ernährungswissenschaften, Jena bis 11/2012 Universität Hohenheim, Institut für Ernährungsmedizin, Stuttgart	Kreis Klinik Ebersberg Uniklinik Erlangen-Nürnberg	Universität/Universitätsklinikum Düsseldorf (seit 1.1.2013 Universität/Universitätsklinikum Düsseldorf (bis 31.12.2012))
	Bojunga, Jörg	Canbay, Ali	Cornberg, Markus	Demir, Münevver
1	nein	nein	ja	ja
2	ja	nein	ja	ja
3	ja	nein	ja	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja	nein	nein	ja
8	nein	nein	nein	nein
9	Klinikum der J. W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main	Uni-Essen	Medizinische Hochschule Hannover	Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Uniklinik Köln (seit 2/2007)
	Dollinger, Matthias	Drebber, Uta	Friedrich-Rust, Mireen	Geier, Andreas
1	ja	nein	nein	ja
2	ja	nein	ja	ja
3	ja	nein	ja	ja
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja	nein	ja	ja
8	nein	nein	nein	nein
9	Uniklinik Ulm, Uniklinik Hall	Uniklinik Köln	Klinikum der J. W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main	Universitätsklinikum Würzburg bis 31.12.2011 Universitätsspital Zürich
	Hampe, Jochen	Hellerbrand, Claus	Jochum, Christoph	Klör, Hans-Ulrich
1	ja	ja	ja	ja
2	ja	nein	ja	ja
3	ja	ja	nein	nein
4	nein	ja	nein	nein
5	nein	ja	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	nein	nein	ja	ja
8	nein	nein	nein	nein
9	Unversitätsklinikum Dresden (aktuell) Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (bis 2013)	Universitätsklinikum Regensburg	Universitätsklinikum Essen	Medikum MVZ GmbH, Kurfürstenstraße 10 – 12, 34 117 Kassel
	Kasper, Hans-Udo	Klar, Ernst	Kluwe, Johannes	Menzel, Josef
1	nein	ja	nein	nein
2	nein	nein	ja	nein
3	nein	nein	nein	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	ja	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja	nein	nein	ja

Tab.11 (Fortsetzung)

8	nein	nein	nein	nein
9	freiberuflich	Universität Rostock, Land Mecklenburg-Vorpommern	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Klinikum Ingolstadt
	Konrad, Thomas	Lynen-Jansen, Petra	Melter, Michael	Plauth, Mathias
1	nein	nein	nein	nein
2	nein	nein	nein	ja
3	nein	nein	nein	ja
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	ja
6	nein	nein	nein	nein
7	nein	nein	nein	ja
8	nein	nein	nein	nein
9	selbstständig/Freiberufler in Praxis und Institut für Stoffwechselforschung-Frankfurt	DGVS, RWTH Aachen	Universitätsklinikum Regensburg Universität regensburg Barmherzige Brüder Regensburg	Städtisches Klinikum Dessau
	Muche, Marion	Mueller, Sebastian	Niederrau, Claus	Schattenberg, Jörn M.
1	ja	nein	ja	ja
2	nein	nein	ja	ja
3	nein	nein	ja	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	ja	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	nein	ja	nein	nein
8	nein	nein	nein	nein
9	Charité, Universitätsmedizin Berlin	Salem Krankenhaus Heidelberg	Katholische Kliniken Oberhausen	Universitätsmedizin Mainz, Johannes Gutenberg Universität Mainz
	Rath, Timo	Rau, Monika	Roeb, Elke	Pathil-Warth, Anita
1	nein	nein	ja	nein
2	nein	nein	ja	nein
3	nein	nein	nein	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	nein	ja	ja	ja
8	nein	nein	nein	nein
9	seit 12/2013: Uniklinik Erlangen 2010 – 2013: Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA	Universitätsklinikum Würzburg, Universitätsspital Zürich	Universität Gießen Land Hessen	Universitätsklinikum Heidelberg Medizinische Klinik IV Im Neuenheimer Feld 410 69 120 Heidelberg Deutschland
	Schramm, Christoph	Schreyer, Andreas	Schulte, Sigrid	Stickel, Felix
1	ja	nein	nein	ja
2	ja	nein	nein	ja
3	ja	nein	nein	ja
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja	nein	nein	ja
8	nein	nein	nein	nein
9	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf	Bayern, Universitätsklinikum Regensburg	Universitätsklinik Köln, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie	Hirslanden Bern AG & Universität Zürich, Universitätsspital (seit 12/2012) Universität Bern, Hepatologie, Department Klinische Forschung (9/2005 – 11/2012)
	Seitz, Helmut Karl	Stefan, Norbert	Steffen, Hans-Michael	Tacke, Frank
1	nein	ja	nein	ja
2	nein	ja	ja	ja
3	nein	ja	nein	ja
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	nein	ja	ja	ja
8	nein	nein	nein	nein
9	Krankenhaus Salem, Stadtmission Heidelberg, Heidelberg	Land Baden-Württemberg (Universität Tübingen) Deutsche Forschungsgemeinschaft	Universitätsklinik Köln, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie	Universitätsklinikum Aachen

Tab. 11 (Fortsetzung)

	Tannapfel, Andrea	Teufel, Andreas	Wiegand, Susanna	Zimmermann, Henning
1	ja	ja	nein	nein
2	ja	ja	nein	nein
3	nein	ja	nein	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja	ja	ja	ja
8	nein	nein	nein	nein
9	NRW, Ruhr-Universität Bochum (W3-Beamter)	seit 4/13 Universitätsklinikum Regensburg bis 3/13 Universitätsklinikum Mainz	Charité Universitätsmedizin Berlin	Medizinische Klinik III Universitätsklinikum Aachen
	van Thiel, Ingo			
1	nein			
2	nein			
3	nein			
4	nein			
5	nein			
6	nein			
7	nein			
8	nein			
9	Deutsche Leberhilfe e. V.			

Tab. 12 Weitere Mitglieder des DGVS-Leitlinienkomitees

Matthias	Bahr	Medizinische Klinik I	Sana Kliniken Lübeck	Lübeck	matthias.bahr@sana.de
Sebastian	Baumeister	Institut für Community Medicine	Abteilung SHIP-KEF	Greifswald	sebastian.baumeister@uni-greifswald.de
Lars	Bechmann	Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie	Universitätsklinikum Essen	Essen	lars.bechmann@uk-essen.de
Ina	Bergheim	Institut für Ernährungswissenschaften	Universität Jena	Jena	Ina.Bergheim@uni-jena.de
Thomas	Bernatik	Klinik für Innere Medizin	Kreisklinik Ebersberg gGmbH	Ebbersberg	thomas.bernatik@klinik-ebe.de
Hans	Bock	Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie	Universitätsklinikum Düsseldorf	Düsseldorf	Hans.Bock@med.uni-duesseldorf.de
Markus	Cornberg	Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie	Medizinische Hochschule Hannover	Hannover	cornberg.markus@mh-hannover.de
Matthias	Dollinger	Klinik für Innere Medizin I	Universitätsklinikum Ulm	Ulm	matthias.dollinger@uniklinik-ulm.de
Mireen	Friedrich Rust	Medizinische Klinik I	Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität	Frankfurt	Mireen.Friedrich-Rust@kgu.de
Christoph	Jochum	Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie	Universitätsklinikum Essen	Essen	christoph.jochum@uk-essen.de
Hans-Udo	Kasper	Institut für Pathologie	Clemenshospital	Münster	kasper@patho-muenster.de
Ernst	Klar	Chirurgische Klinik	Universitätsmedizin Rostock	Rostock	allg.chirurgie@med.uni-rostock.de
Hans-Ulrich	Klör			Planegg	prof.kloer@yahoo.de
Johannes	Kluwe	I. Medizinische Klinik und Poliklinik		Hamburg	j.kluwe@uke.de
Thomas	Konrad	Stoffwechszentrum Rhein-Main		Frankfurt	t.konrad@em.uni-frankfurt.de
Michael	Melter	Pädiatrie	Universitätsklinikum Regensburg	Regensburg	Michael.Melter@barmherzige-regensburg.de
Josef	Menzel	Medizinische Klinik II	Klinikum Ingolstadt	Ingolstadt	josef.menzel@klinikum-ingolstadt.de
Marion	Muche	Medizinische Klinik		Berlin	marion.muche@charite.de
Sebastian	Mueller	Medizinische Klinik	Krankenhaus Salem und Alkoholforschungszentrum	Heidelberg	sebastian.mueller@urz.uni-heidelberg.de
Claus	Niederrau	Abteilung Innere Medizin	St. Josef-Hospital	Oberhausen	claus.niederrau@st-josef.de
Matthias	Plauth	Klinik für Innere Medizin	Städtisches Klinikum Dessau	Dessau	mathias.plauth@klinikum-dessau.de
Timo	Rath	Medizinische Klinik I	Universitätsklinikum Erlangen	Erlangen	timo.rath@uk-erlangen.de
Monika	Rau	Medizinische Klinik und Poliklinik II	Universitätsklinikum Würzburg	Würzburg	rau_m@medizin.uni-wuerzburg.de
Andreas G.	Schreyer	Institut für Radiologie	Universitätsklinikum Regensburg	Regensburg	andreas.schreyer@ukr.de
Sigrid	Schulte	Klinik für Gastroenterologie	Universitätsklinikum Köln	Köln	sigrid.schulte@uk-koeln.de

Tab. 12 (Fortsetzung)

Felix	Stickel	Hep. Ambulatorium	Klinik Beau Site	Bern Schweiz	felix.stickel@hirslanden.ch
Andreas	Teufel	Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I	Universitätsklinikum Regens- burg	Regensburg	andreas.teufel@ukr.de
Ingo	van Thiel	Deutsche Leberhilfe		Köln	lebenszeichen@leberhilfe.org
Susanne	Wiegand	Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie	Charité	Berlin	aga-sekretariat@charite.de
Henning	Zimmer- mann	Medizinische Klinik III	Universitätsklinikum Aachen	Aachen	henzimmermann@ukaachen.de

Erstveröffentlichung: 02/2015

Nächste Überprüfung geplant: 02/2020

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

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online