

# Fettleber – Diagnostik und Therapie

Wolf Peter Hofmann  
Gastroenterologie am Bayerischen Platz, Berlin

22. Gesprächsforum Gastroenterologische Praxis 2022  
bng Jahrestagung Frankfurt am Main  
20.05.2022

 GASTROENTEROLOGIE  
AM BAYERISCHEN PLATZ

1

# Update der DGVS Leitlinie NAFLD



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

April 2022 – AWMF-Registernummer: 021 – 025

**Autoren**

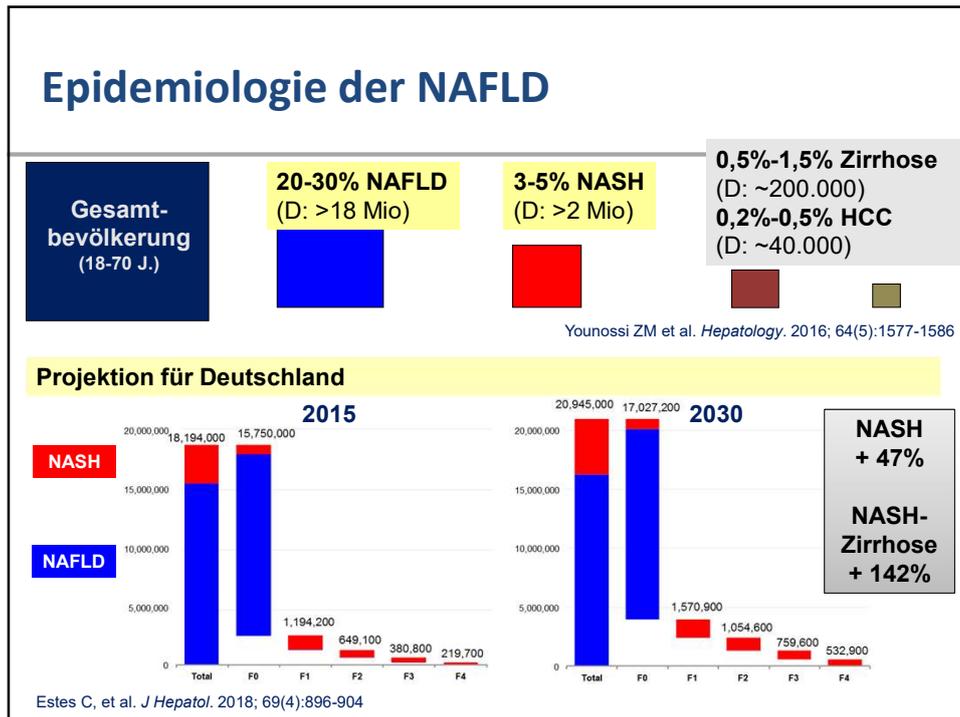
Roeb E<sup>1\*</sup>, Canbay A<sup>2\*</sup>, Bantel H<sup>3</sup>, Bojunga J<sup>4</sup>, de Laffolie J<sup>5</sup>, Demir M<sup>6</sup>, Denzer UW<sup>7</sup>, Geier A<sup>8</sup>, Hofmann WP<sup>9</sup>, Hudert C<sup>10</sup>, Karlas T<sup>11</sup>, Krawczyk M<sup>12</sup>, Longrich T<sup>13</sup>, Luedde T<sup>14</sup>, Roden M<sup>15</sup>, Schattenberg J<sup>16</sup>, Sterneck M<sup>17</sup>, Tannapfel A<sup>18</sup>, Lorenz P<sup>19</sup>, Tacke F<sup>6\*</sup>

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

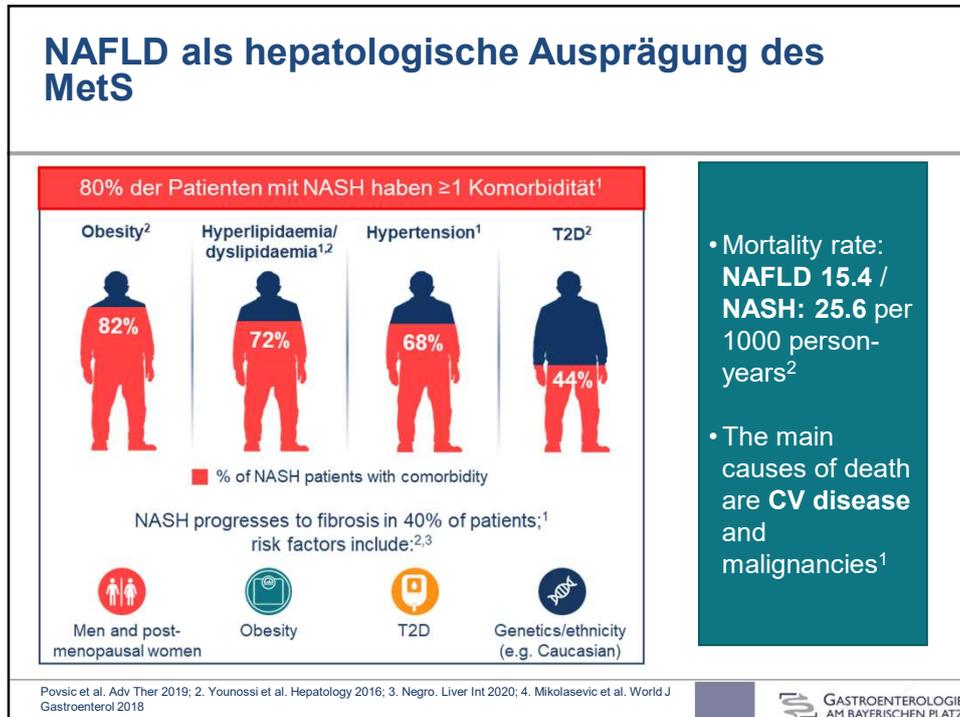
Konsultationsfassung online seit Mai 2022

 GASTROENTEROLOGIE  
AM BAYERISCHEN PLATZ

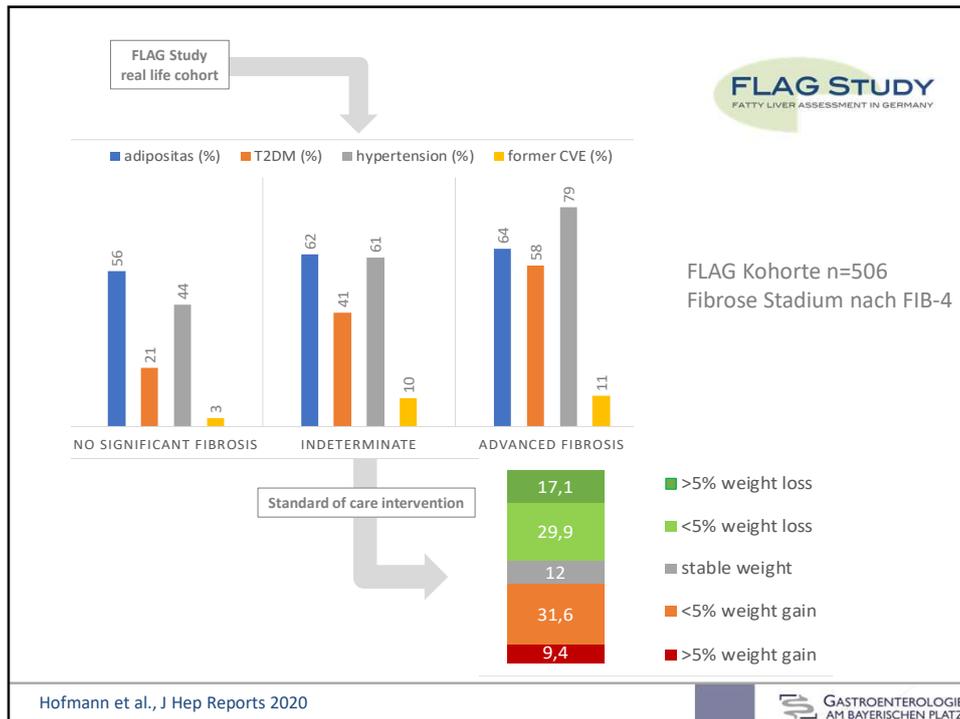
2



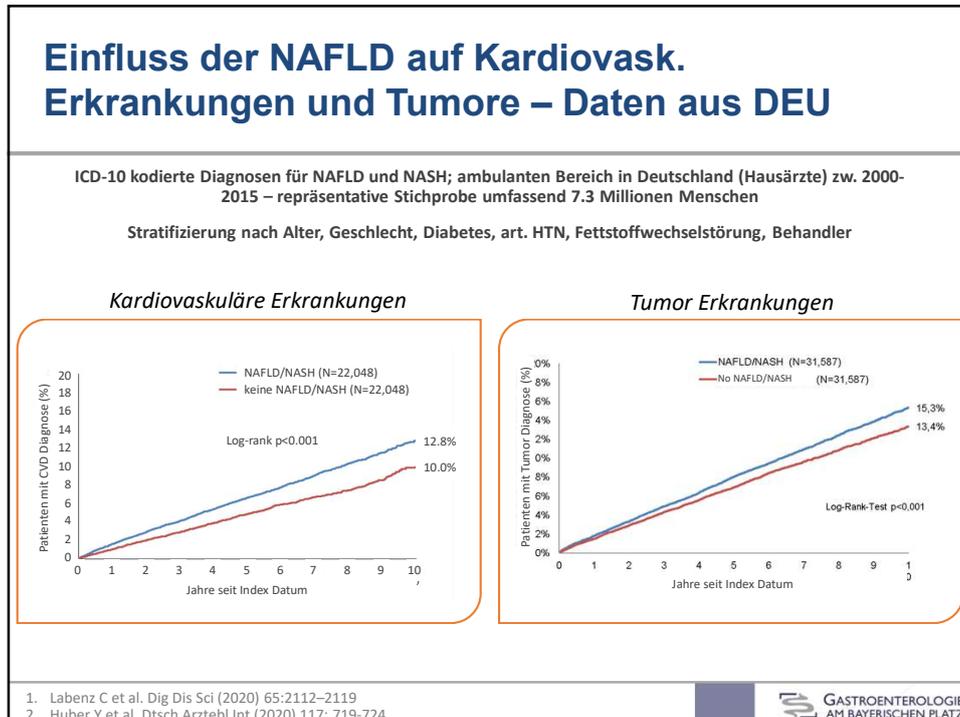
3



4

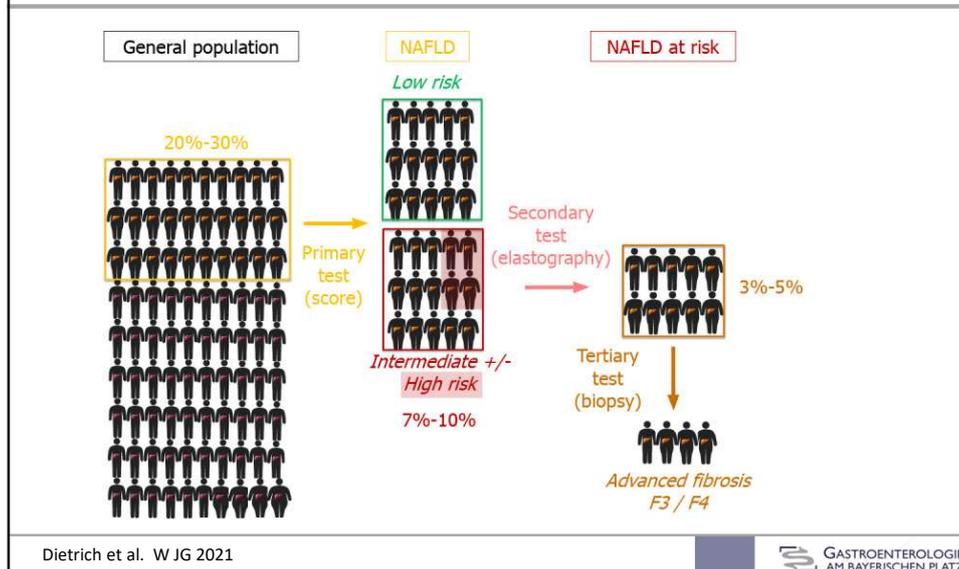


5



6

## Wie identifizieren wir am Besten NAFLD mit fortgeschrittener Fibrose?



7

## Nichtinvasive Diagnostik

(Auswahl mit zunehmender Sensitivität / Spezifität)

### Steatose

- Fatty Liver Index (FLI)
- Fibroscan mit Controlled Attenuation Parameter (CAP)
- MR-Proton-density fat fraction (MR-PDFF)

### Fibrose

- FIB-4 (Alter, ALT, AST, Thrombo)
- BARD score (AST, ALT, Thrombo, DM J/N)
- NAFLD fibrosis score (Alter, BMI, T2DM, ALT, AST, Thrombo, Albumin)
- Transiente Elastographie (Fibroscan, ARFI, Supersonic)
- MR-Elastographie (MR-E)

DGVS 2015 und Postgraduate course AASLD 2017

GASTROENTEROLOGIE AM BAYERISCHEN PLATZ

8

## Fibrose (FIB)-4-Index

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Alter (Jahre)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Thrombozyten (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}} =$$

### Cut offs für NAFLD:

< 1.3	= keine Fibrose
1.3 – 2.67	= undeterminiert
> 2.67	= signifikante Fibrose

McPherson et al., Gut 2010

GASTROENTEROLOGIE  
AM BAYERISCHEN PLATZ

9

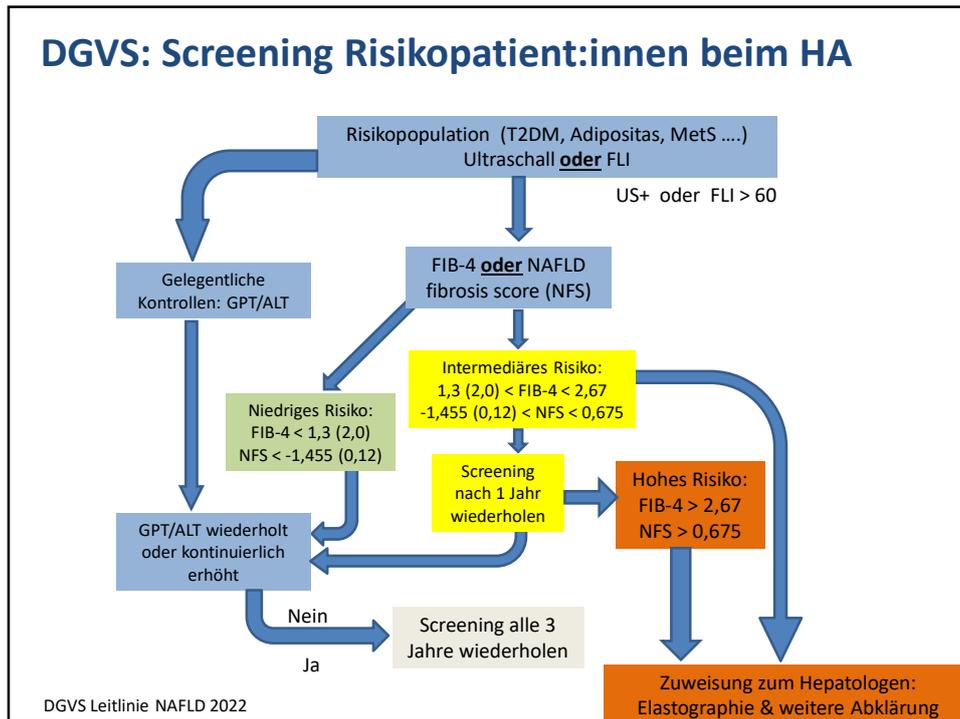
## Screening und diagnostische Schritte bei NAFLD

--> Hausarztpraxis

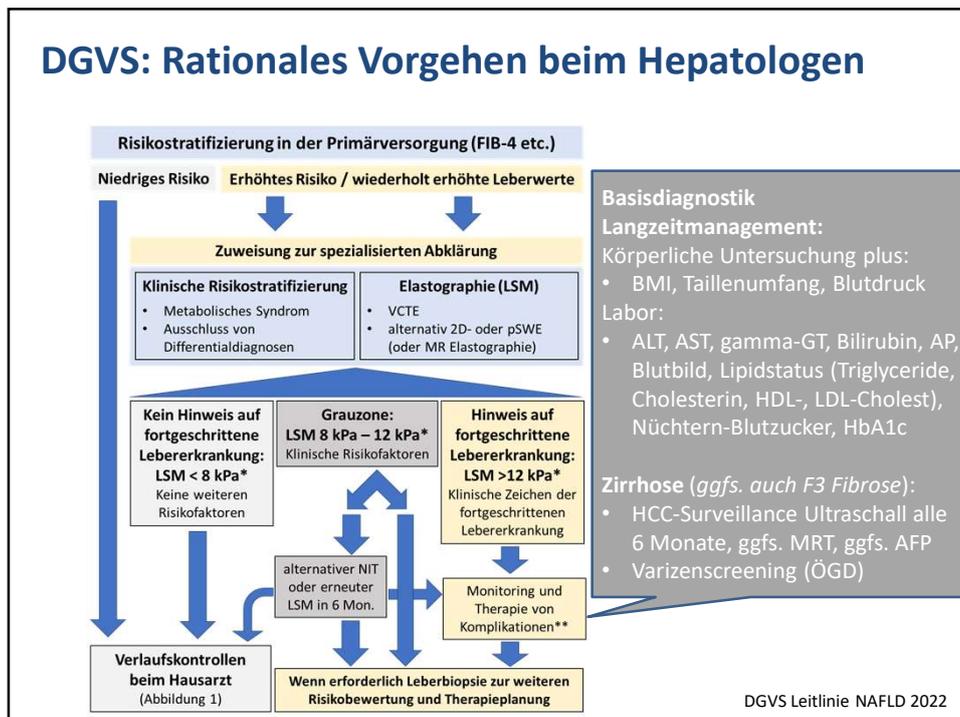
--> Spezialist

GASTROENTEROLOGIE  
AM BAYERISCHEN PLATZ

10



11



12

## Langzeit-Management NAFLD

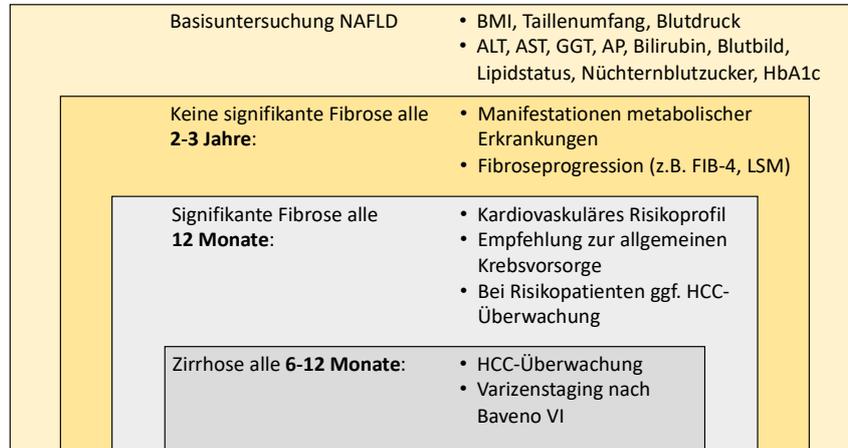


Abb.: AG 5 Leitlinie DGVS 2022, nicht veröffentlicht

13

## Lebensstil und Ernährung

14

## Therapie – Lebensstil DGVS 2021

1. **Gewichtsnormalisierung:** übergewichtige bzw. adipöse NAFLD-Patienten sollen das Gewicht um mindestens 5 % reduzieren (zur Fibroseverbesserung sogar um 10 %), am besten durch hypokalorische Ernährung
2. **Ernährungsempfehlungen:** mediterrane Kost bevorzugen; Verzicht auf zuckerhaltige Getränke (insbes. Fruktose-haltige), Süßigkeiten und Snacks; Kohlenhydrat-arme und Protein-reiche Diäten bevorzugen; Alkoholkonsum reduzieren oder einstellen; Kaffeekonsum empfehlenswert
3. **Körperliche Aktivität:** mindestens 3 Stunden aerobes Training pro Woche

---

## Medikamentöse Intervention

---

## NAFLD und typische Komedikationen

- **Statine (Populationsbasierte Studie Korea >11 Mio Fälle)**
  - Reduktion der *de novo* Entwicklung einer NAFLD (AOR 0,66)
  - Reduktion der *Fibroseprogression* bei NAFLD (AOR 0,43)
- **Metformin (Metaanalysen)**
  - Signifikante Reduktion HCC Entwicklung bei T2DM mit und ohne Metformin (RR 0,24), kein eindeutiger Effekt auf Histologie bei NAFLD

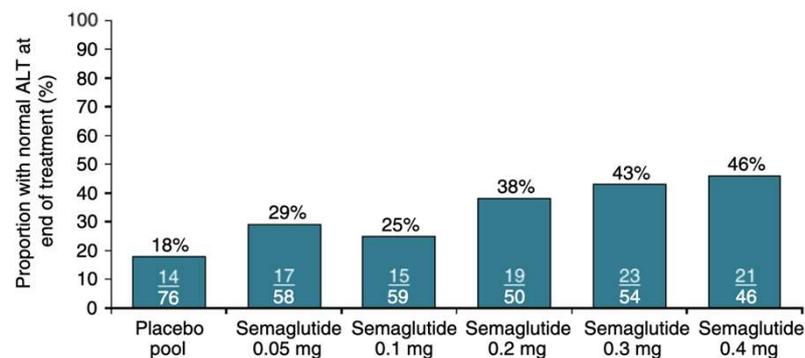
Lee et al., AJG 2021; Zhang et al., Scand J Gastroenterol 2013

GASTROENTEROLOGIE  
AM BAYERISCHEN PLATZ

GASTROENTEROLOGIE  
AM BAYERISCHEN PLATZ

17

## Semaglutide: GLP-1 Agonist, ALT Normalisierung in einer Studie zur Gewichtsreduktion



- Semaglutide s.c.: Ozempic®; Tablettenform Rybelsus®, off label, lifestyle drug, mittlere Gewichtsreduktion 4,3kg nach 1 Jahr

Newsome et al., AP&T 2019

GASTROENTEROLOGIE  
AM BAYERISCHEN PLATZ

18

## Therapie – Pharmakologisch DGVS 2021

### Medikamentöse Empfehlungen bei NAFLD und NASH

Korbidität	+ Typ 2 Diabetes	+ Hyperlipoproteinämie	+ Adipositas BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	unabhängig von Korbidität
<b>NAFLD / NASH ohne Zirrhose (F0-F3)</b>	<b>GLP-1 Agonisten***</b> (z.B. Liraglutid, Semaglutid)  <b>SGLT2 Inhibitoren***</b> (z.B. Empagliflozin, Dapagliflozin)  Pioglitazon**	<b>Statine</b>	<b>GLP-1 Agonisten#</b> (Liraglutid**)  Orlistat**	Einschluss in klinische Studien bei fortgeschrittener Fibrose (F3) prüfen
<b>NAFLD / NASH kompensierte Zirrhose (F4)</b>	<b>Metformin*</b>	<b>Statine</b>		

\*sofern GFR > 30ml/min; \*\*derzeit nicht erstattungsfähig in der gesetzlichen Krankenversicherung; \*\*\*Zulassung in Kombination mit Metformin; #bislang liegt hier nur eine Zulassung vor

DGVS Leitlinie NAFLD 2022 GASTROENTEROLOGIE AM BAYERISCHEN PLATZ

19

## NAFLD pipeline: verschiedene neue Substanzklassen

**Anti-Fibrotic agents**

- FXR
- Caspases
- ASK1
- LOXL2
- HSP47
- Galectin-3

**Anti-inflammatory**

- CCR/CXCL
- SSAO/VAP-1
- JNK
- TLR
- A3AR

**Endocrine FGF**

- FGF21
- FGFR1c
- FGF19

**Metabolic**

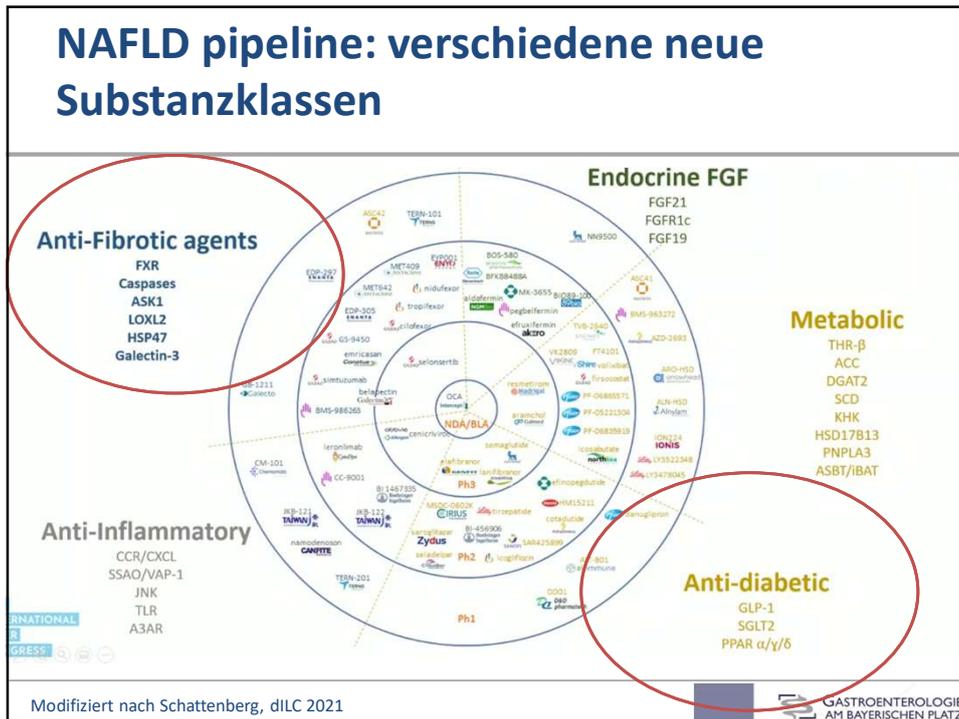
- THR-β
- ACC
- DGAT2
- SCD
- KHK
- HSD17B13
- PNPLA3
- ASBT/IBAT

**Anti-diabetic**

- GLP-1
- SGLT2
- PPAR α/γ/δ

Modifiziert nach Schattenberg, dILC 2021 GASTROENTEROLOGIE AM BAYERISCHEN PLATZ

20



21

## Harmonisierte histologische Endpunkte NASH für eine konditionelle (vorab) Zulassung

- Gepaarte Biopsien zu baseline und nach 48 – 72 Wochen

Fibrosis Improvement by ≥1 Stage with No Worsening of NASH

OR

NASH Resolution with No Worsening of Fibrosis

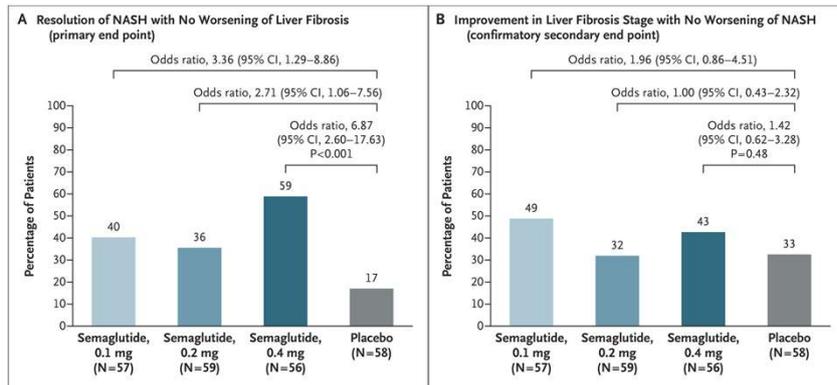
- ....volle Zulassung dann nach 3-5 Jahren falls klinische Endpunkte erreicht, bzw. verhindert wurden

GASTROENTEROLOGIE AM BAYERISCHEN PLATZ

22

## Semaglutide GLP-1 Phase II Studie: NASH Resolution Endpunkt erreicht

In total, 320 patients (of whom 230 had stage F2 or F3 fibrosis) were randomly assigned to receive semaglutide at a dose of 0.1 mg (80 patients), 0.2 mg (78 patients), or 0.4 mg (82 patients) or to receive placebo (80 patients).



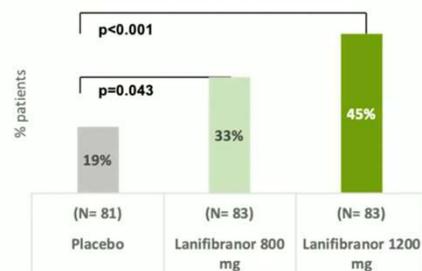
Newsome et al. NEJM 2021

GASTROENTEROLOGIE AM BAYERISCHEN PLATZ

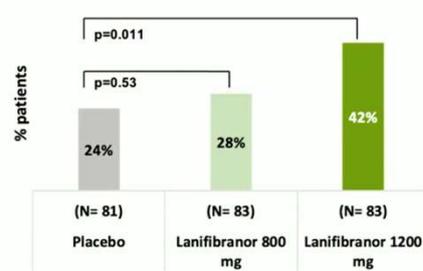
23

## Pan-PPAR Agonist Lanifibranor: Phase 2 mit guten Ergebnissen bei beiden Endpunkten

**Primary endpoint**  
reduction of SAF by 2 points



**secondary endpoint**  
fibrosis improvement >=1



- ✓ First study to demonstrate NASH resolution and fibrosis improvement
- Safety: mild weight increase
- Phase 3 starting

ADDITIONAL  
ISS

Francaque S et al. TLMdx 2020 Oral #12  
Inventiva Press Release JUN 2020



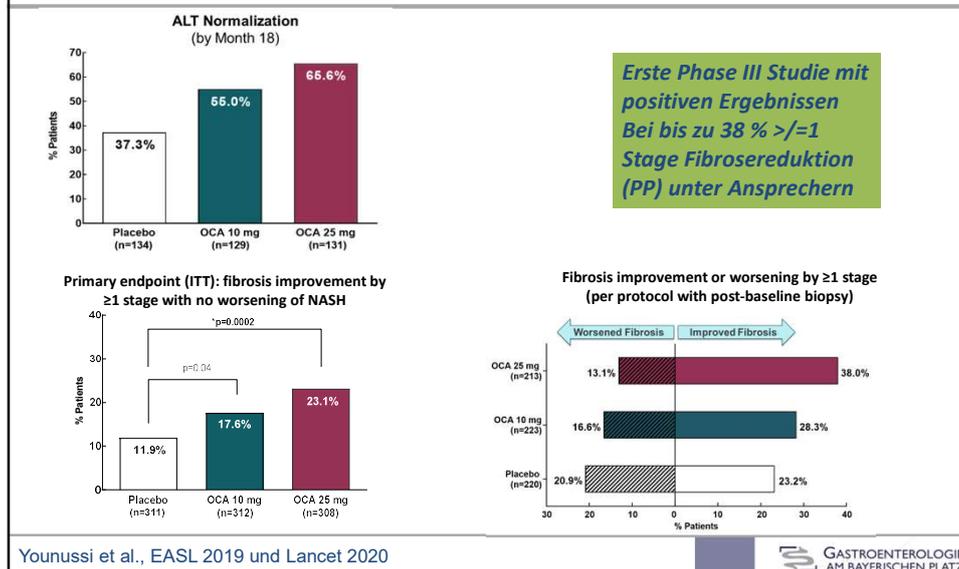
13

Modifiziert nach Schattenberg dILC2021

GASTROENTEROLOGIE AM BAYERISCHEN PLATZ

24

## FXR-Agonist Obeticholsäure bei NAFLD: Phase III Ergebnisse – Fibrose Endpunkt erreicht



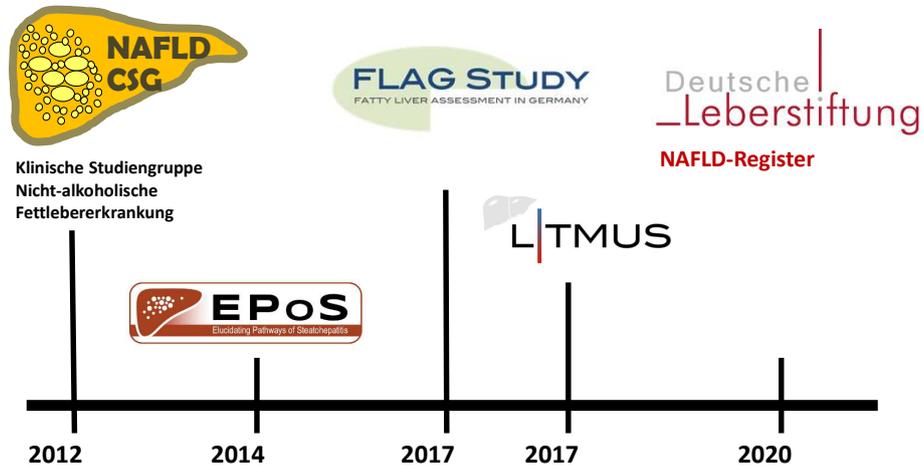
25

## Zusammenfassung

- Update der DGVS Leitlinie online
- NAFLD als Volkskrankheit und hepatol. Manifestation des MetS
- FIB-4 Index als wichtigster Score beim Screening von Risikopatient:innen in der Hausarztpraxis
- Mediterrane Diät und Lebensstilveränderungen Säulen der Therapie
- Statine und Metformin schon heute wichtige Krankheitsmodulatoren
- GLP-1 und SGLT2 Einsatz empfohlen bei T2DM, ggf. Gewichtsreduktion
- Welche Rolle spielen die verschiedenen neuen Substanzklassen?
- Aktuell einzelne Phase III NASH Studie mit positiven Ergebnissen (OCA)

26

## NAFLD Versorgungsforschung in Deutschland und der EU



Rau, Hep Net Symposium 2019, Hannover

GASTROENTEROLOGIE  
AM BAYERISCHEN PLATZ

27

# Vielen Dank!

Wolf Peter Hofmann  
Gastroenterologie am Bayerischen Platz, Berlin  
Fachgruppenkoordinator Hepatologie im bng

GASTROENTEROLOGIE  
AM BAYERISCHEN PLATZ

28