

Die (nicht-alkoholische) Fettleber – eine Erkrankung mit Relevanz?

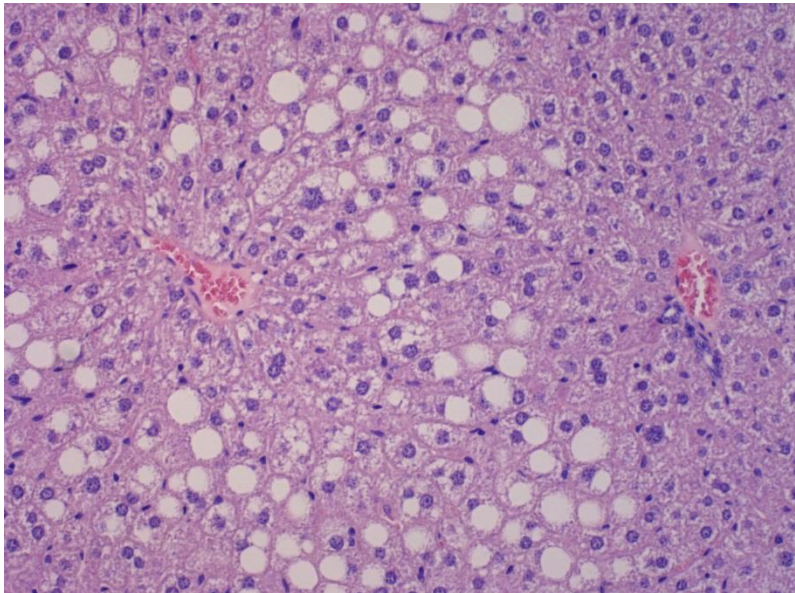
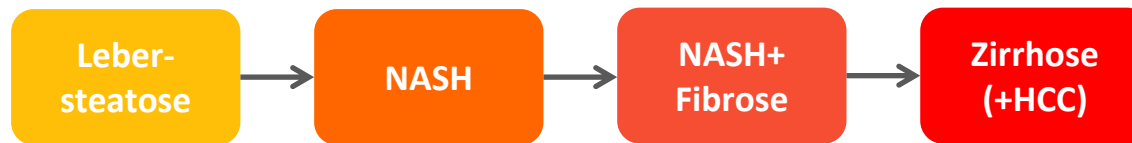
Ein Fall aus dem klinischen Alltag

Fabienne Schumacher, Uniklinik RWTH Aachen

**25. VFED Kongress
Aachen, 15.09.2017**

Fallvorstellung :

Entwicklung einer Fettlebererkrankung und deren Risiken 1992-2017



- Männlicher Patient, geboren 1960
- Kraftwagenfahrer bei Lindt
- Zwei Kinder, verheiratet

Untersuchung beim Betriebsarzt:

- Größe: 176cm
- Gewicht: 98kg
- Nikotinabus: 30py

Laborwerte	Patient	Normwert
ALT	62 U/l	< 50 U/l
y-GT	90 U/l	< 60 U/l

→ „Sie trinken zuviel Alkohol“

→ „Die Werte müssen beim Hausarzt kontrolliert werden“

WAS IST EIGENTLICH ZUVIEL ALKOHOL?

INFO: Was ist eigentlich zuviel Alkohol?

Risikoarmer Konsum:

Frauen: bis 12g/Tag

Männer: bis 24g/Tag

Riskanter Konsum:

Frauen: 12g - 40g/Tag

Männer: 20g - 40g/Tag

Gefährlicher Konsum:

Frauen: 40-80g/Tag

Männer: 60-120g/Tag

Hochkonsum:

Frauen: mehr als 80g/Tag

Männer: mehr als 120g/Tag

Mehr Information: Deutsche Hauptstelle für
Suchtfragen e.V. <http://www.dhs.de/>



aus dem „DHS FACT Sheet Alkohol“

SCHÄDLICHER KONSUM

≠

ABHÄNGIGKEIT

- Männlicher Patient, geboren 1960
- Kraftwagenfahrer bei Lindt
- Zwei Kinder, verheiratet

Untersuchung beim Hausarzt:

- Größe: 176 cm Gewicht: 98 kg
- BMI: 31,6 kg/m²
- Sonographie Leber: „Fettleber“
- Vater des Patienten ebenfalls mit Fettleber

Laborwerte	Patient	Normwert
ALT	58 U/l	< 50 U/l
γ-GT	78 U/l	< 60 U/l

→ „Sie sind zu dick!“

**WER IST EIGENTLICH ZU DICK?
WAS IST EIGENTLICH EINE FETTLEBER?**

INFO: WER IST EIGENTLICH ZU DICK?

Der BMI- Body- Mass Index:

	BMI kg/m ²	Risiko für Begleiterkrankung
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Prävalenz 21,9%
BRD 2008 WHO 2016

WHO Technical Report Series 894, 2000

Alternative zum BMI- Taillenumfang:

≥ 80 cm bei Frauen

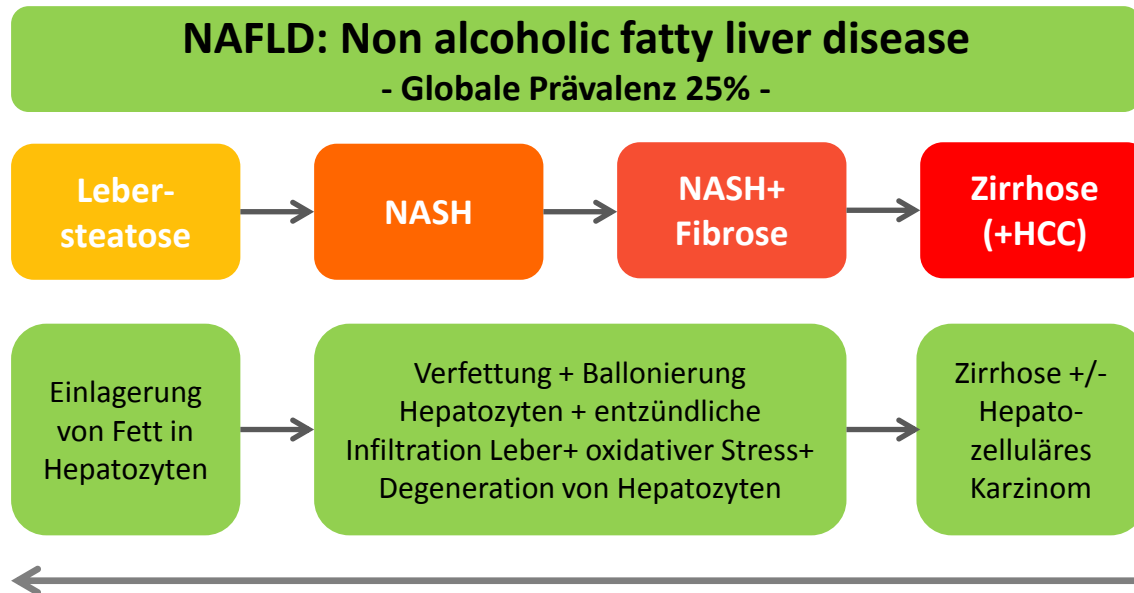
≥ 94 cm bei Männern

→ Abdomnielle Adipositas

→ Taillenumfang ist ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor

Risikofaktor Übergewicht

- **Kardiovaskuläre Erkrankungen**
- **Diabetes mellitus**
- **Folgererkrankungen**
- **Bewegungsapparat**
- **Fettlebererkrankung**



Younossi et al. 2016; Tilg, Moschen 2010

- 30% aller NAFLD Patienten entwickeln eine NASH^(Younossi et al. 2016)
- 41% aller NASH Patienten zeigen einen Fibroseprogress ^(Ong, Younossi 2007; Younossi et al. 2016)
- Inzidenz für das HCC in der NASH Leberzirrhose liegt zwischen 2,6-11,3% ^{(Baffy et al. 2012).}
- 2020 Jahren die häufigste Indikation zur Lebertransplantation in den USA sein wird ^(Charlton et al. 2011)
- Progress ua. abhängig von: Lebensstil, genetischen Faktoren, Diabetes mellitus Typ 2 bzw. einer Insulinresistenz , Adipositas ^(Yki-Jarvinen 2014; Naik et al. 2013)

- Männlicher Patient, geboren 1960
- Patient hat sich selbstständig gemacht
- Größe: 176 cm Gewicht: 105 kg
- BMI: 33,5 kg/m²

Krankenhaus Notaufnahme:

- Thoraxschmerzen! RR 180/110mmHg!
- Hypertensive Entgleisung
- Verdacht auf einen Herzinfarkt

Diagnostik:

- HKU: V.a. spontane Plaqueruptur, Ausschluss stenosierende KHK
- Pulsoxymetrie: Verdacht auf Schlafapnoe- Syndrom!
- KUB: Leber 4 QF unter dem Rippenbogen
- Sonographie Abdomen: Leberparenchym verdichtet
- Fettstoffwechselstörung
- Gestörte Glucosetoleranz

Laborwerte	Patient	Normwert
ALT	24 U/l	< 50
γ-GT	53 U/l	< 60
CHOL	236 mg/dl	< 200
LDL	164 mg/dl	< 130
TG	180mg/dl	< 200
BZ	105mg/dl	<100
Troponin Schnelltest	positiv	Negativ

→ **Metabolisches Syndrom**

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

- NAFLD: hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms (Yki-Jarvinen 2014)
- NAFLD: erhöhte Gesamtmortalität: durch kardiovaskuläre Erkrankungen, Tumorerkrankungen, Progress der Lebererkrankung selber (Musso et al. 2011)
- Häufigste Todesursache NAFLD: kardiovaskuläre Erkrankungen (Targher et al. 2010)
- NAFLD ist zudem ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor (Targher et al. 2016)
- Alle Patienten mit metabolischem Syndrom mind. einmalig: Leberwerte und Sonographie (EASL Clinical Practice Guidelines for the management of NAFLD 2016)

Metabolisches Syndrom

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

Laborwerte	Patient	Normwert
ALT	24 U/l	< 50
γ-GT	53 U/l	< 60
CHOL	236 mg/dl	< 200
LDL	164 mg/dl	< 130
TG	180mg/dl	< 200
BZ	105mg/dl	<100
Troponin Schnelltest	positiv	Negativ

Therapie durch KH: Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren

- β-Blocker
- ASS
- Statin
- Gewichtsreduktion
- STOP Nikotin!

- Männlicher Patient, geboren 1960
- Größe: 176 cm Gewicht: 146 kg
- BMI: 47,1kg/m²
- „Seit dem Herzinfarkt ging es bergab!“

Seit 2002:

- Stop Nikotin
- Nächtliche Maskentherapie bei Schlaf-Apnoe Syndrom

Vorstellung beim Hausarzt:

- Rückenschmerzen
- Kopfschmerzen/Ohr-Rauschen
- Vermehrtes Wasserlassen

Diagnostik:

- 24h- RR: RR_{systol} 160mmHg
- Labor: BZ↑ HbA1c↑
- CT- LWS: Bandscheibenprolaps LWK 4/5

Laborwerte	Patient	Normwert
ALT	80 U/l	< 50
y-GT	120 U/l	< 60
BZ	150mg/dl	<100
HbA1c	8,8%	<6%

→ **Diabetes mellitus Typ 2**

→ **Folgen im Bewegungsapparat!**

→ **Art. Hypertonie**

Fallvorstellung – 2006/2007: Erstdiagnose Diabetes mellitus

- Männlicher Patient, geboren 1960
- Größe: 176 cm Gewicht: 146 kg
- BMI: 47,1kg/m²
- „Seit dem Herzinfarkt ging es bergab!“

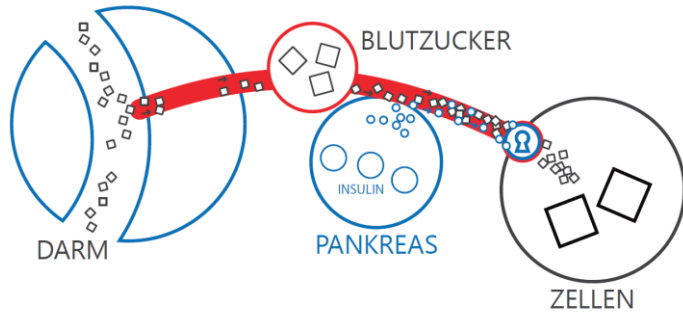
Laborwerte	Patient	Normwert
ALT	80 U/l	< 50
y-GT	120 U/l	< 60
BZ	150mg/dl	<100
HbA1c	8,8%	<6%

Therapie:

- Anpassung der RR-Medikation: ACE- Hemmer
- Beginn einer Diabetes Medikation: Metformin
- Konservative Therapie Rückenbeschwerden

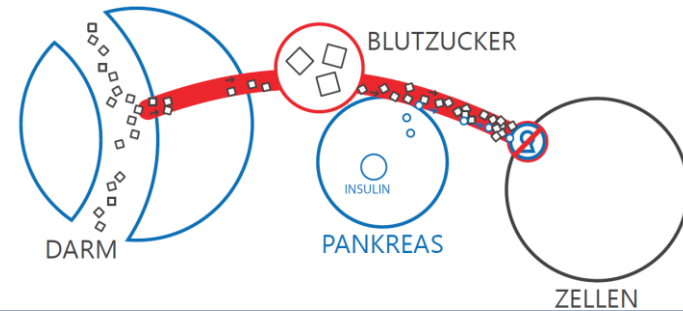
HAT DIABETES ETWAS MIT DER FETTLLEBER ZU TUN?

Gesunder Blutzuckerhaushalt:



Leber:
→ Insulin hemmt Gluconeogenese + VLDL
Sekretion

Diabetes mellitus Typ 2:



Leber: Insulinresistenz
→ Vermehrte Gluconeogenese + VLDL
Sekretion

Quelle: www.doktorkarl.de; Creative Commons Lizenz

- Diabetes mellitus Typ 2 bzw. einer Insulinresistenz und /oder Adipositas: erhöhte Risiko für Entstehung + Progress der NAFLD.
- NAFLD ein Prädiktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ2

(Kunutsor et al. 2013)

- Männlicher Patient, geboren 1960
- Größe: 176 cm Gewicht: 130 kg
- BMI: 42,0 kg/m²

Seit 2007:

- 2008: rezidivierende Krankenhausaufenthalte nach urologischer OP mit komplikationsreichem Verlauf(Gewichtsverlust von 25 kg)
- Seit 2015: Insulintherapie: Aktuell intensivierete Insulintherapie(ca. 135 IE/die) + GLP-1 Agonist
- Seit 2016: Vierfach Kombination an Antihypertensiva

Routine- Vorstellung beim Hausarzt:

Laborwerte	Patient	Normwert
ALT	120 U/l	< 50
γ-GT	520 U/l	< 60
HbA1c	8,8%	<6,0

→ **Vorstellung beim niedergelassenen Gastroenterologen**

1. Stufe: Bei klinischem Verdacht

- Anamnese: Medikamente, Alkohol, Noxen, Familienanamnese
- Körperliche Untersuchung inkl. BMI, Bauchumfang, Vitalparameter
- Erfassung Risikofaktoren: Adipositas, DM Typ2, Dyslipidämie, Polyzystisches Ovar- Syndrom, obstruktives Schlafapnoe Syndrom

2. Stufe: Apparative und laborchemische Basis- Diagnostik

- Sonographie des Abdomens
- ALT, γ -GT, AST, Bilirubin, AP
- Blutbild
- Lipidstatus (Triglyzeride, Cholesterin, HDL-, LDL- Cholesterin)
- Hepatitisserologie
- Ferritin, Transferrinsättigung
 - CAVE mögliche Ferritin Erhöhung i.d. NASH, keine Erhöhung der Transferrinsättigung
- Lebersyntheseparameter

3. Stufe: Weiterführende Diagnostik

- Autoimmune Lebererkrankungen (z.B. IgG, IgA, IgM, ANA, AMA, ASMA, anti-SLA/LP, anti-LKM)
- Zöliakie (Anti-Transglutaminase-AK-IgA,-IgG)
- ggfs. M. Wilson (Coeruloplasmnin i.S., Kupfer-Ausscheidung im Urin)
- α -1-Antitrypsinmangel
- seltene andere Lebererkrankungen
- Bestimmung eines nicht-invasiven Fibrosescores (z.B. NFS)
- nicht-invasive Fibrosemessung, z.B. transiente Elastographie
- Ggf. MRT oder CT, falls Sonographie nicht aussagekräftig
- Elektrophorese
- Ggf. PNPLA 3 Diagnostik

Unser Patient:

1992: Fettleber + Leberwerte

1992: Adipositas

2002: ACS

2002: Dyslipidämie

2002: Art. Hypertonie

2002: Schlaf-Apnoe Syndrom

2006: Diabetes mellitus

2017: ????

- Männlicher Patient, geboren 1960
- Größe: 176 cm Gewicht: 130 kg
- BMI: 42,0 kg/m²

Vorstellung beim Facharzt:

- Sonographie Abdomen: Ausgeprägte Fettleber
- Labor: Leberwerte rückläufig
- Hepatopathie Screening negativ
- HEV IgM/IgG positiv

→ Verdacht auf NASH mit zusätzlicher HEV Infektion

→ **Vorstellung in der
Spezialprechstunde**

Laborwerte	Patient	Normwert
ALT	98 U/l	< 50
AST	60 U/l	< 50
yGT	320 U/l	<60
HEV IgM	positiv	Negativ
HEV IgG	grenzwertig	Negativ
HbA1c	7,8%	<6,0%
Ferritin	417ng/ml	30-400
Transferrin-sättigung	21%	18-45%

Sprechstunde

- Männlicher Patient, geboren 1960
- Größe: 176 cm Gewicht: 127 kg
- BMI: 41,1 kg/m²

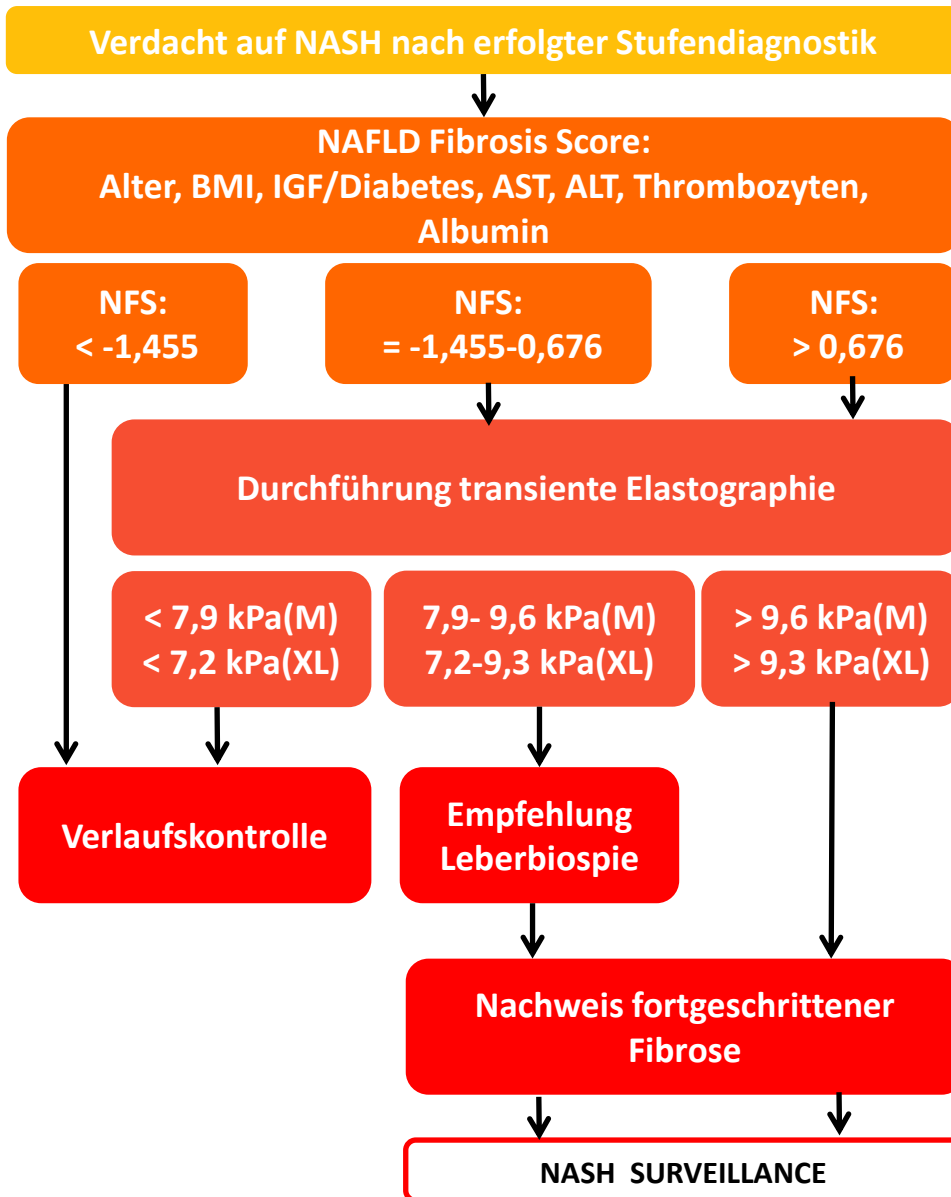
Diagnostik :

- Sonographie Abdomen: Ausgeprägte Fettleber mit deutlichem Leberparenchymschaden
- Labor: Leberwerte weiter rückläufig
- Erweitertes Hepatopathie Screening negativ
- Befund einer abgelaufenen Hepatitis E Infektion

→ Verdacht auf NASH mit fortgeschrittener Fibrose, Z.n. HEV Infektion Anfang 2017

Laborwerte	Patient	Normwert
ALT	34 U/l	< 50
AST	46 U/l	< 50
γGT	214 U/l	<60
HEV IgM	Positiv(33)	Negativ
HEV IgG	Positiv(74)	Negativ
HEV PCR	negativ	negativ

Sprechstunde



Laborwerte	Patient	Normwert
ALT	34 U/l	< 50
AST	46 U/l	< 50
yGT	214 U/l	<60
NFS	1,127	-
Fibro-Scan	14,8kPa	-

→ Entscheidung zur Leberbiopsie

- Definitiven Diagnosesicherung der NASH und Fibrose durch Histologie^(Cortez-Pinto 2013; EASL Clinical Practice Guidelines NAFLD 2016).
- NFS Score ist nicht geeignet in der Differenzierung gering bis mäßiggradigen Fibrose (F0/F1/F2) ^(Machado, Cortez-Pinto 2013)
- Limits- Leberelastographie: Übergewichtige Patienten + bis zu 20% aller Untersuchung sind nicht verwertbar^(Castéra et al. 2010)
- Prognoseabschätzung der NASH:
Vorhandensein einer Leberfibrose!
→ Histologischer Nachweis Leberfibrose:
Signifikant höheren Mortalität ^(Angulo et al. 2015)

Laborwerte	Patient	Normwert
ALT	34 U/l	< 50
AST	46 U/l	< 50
yGT	214 U/l	< 60
NFS	1,127	-
Fibro-Scan	14,8kPa	-

NAS Score nach Kleiner(Kleiner et al 2005)

Punkte	Steatose	Ballonierte Hepatozyten	Lobuläre Inflammation
0	<5%	keine	keine
1	5-33%	wenige	1-2 Foci pro 20x Feld
2	34-66%	zahlreich	2-4 Foci pro 20x Feld
3	>66%		>4 Foci pro 20x Feld

Stage	Histologisches Bild
0	Keine Fibrose
1a	Zone 3, perisonosoidale Fibrose, Faserfärbung notwendig
1b	Zone 3, perisonosoidale Fibrose, bereits in HE zu erkennen
1c	Nur periportale/portale Fibrose
2	Zone 3, plus portale/periportale Fibrose
3	+ brückenbildende Fibrose
4	Zirrhose

- Ab NAS ≥ 4 + 1Punkt/Kategorie: definitive NASH

→ NAS-Score 5 Punkte Fibrose Stadium 3 !

Lifestylemodifikation: Ernährung und Bewegung für NAFLD Patienten

Empfehlung für:

- + Zielgewichtsverlust(moderat): $\geq 7-10\%$
- + Hypokalorische Diät: Kalorindefizit 500-700 kcal/die
- + Mediterane Diät (Gemüse \uparrow , Fisch \uparrow , Hülsenfrüchte \uparrow , Nüsse \uparrow , Olivenöl \uparrow , Zucker \downarrow , rotes Fleisch \downarrow , verarbeitete Produkte \downarrow)
- + komplexe Kohlenhydrate
- + körperliche Aktivität: 150-200 min/Woche, moderate Aktivität
- + Bariatrische OP als Option bei ausgeprägter Adipositas erwägen
- + für den Patienten individuelle und realistische Ziele setzen
- + positives Feedback Anpassung Diät !

Kontraindikation für:

- Monodiäten, High- Fat Diäten(z.B. Atkins-Diät)
- Fructosehaltige/sucorosehaltige Nahrungsmittel und Getränke
- Zusätzlich gesüßte Nahrungsmittel, verarbeitete Nahrungsmittel
- „Fast Food“
- Gesättigte/ Trans- Fette
- Alkoholkonsum

nach DVGS S2k-Leitlinie NAFLD 2015 und EASL Clinical Practice Guidelines for the management of NAFLD 2016

Es gibt keine zugelassene medikamentöse Therapie bei NASH!!!

Fallvorstellung - Studienoptionen in der NAFLD

Medikament	Phase	Mechanismus	Indikation
BI 1467335	II	AOC-3 Inhibition/ Apoptose	NASH
Cenicriviroc	III	CCR2/CCR5 Rezeptor Antagonist/ hepatische Inflammation	NASH+ F2/F3
Elafibranor	III	PPAR α/δ Agoinst/ Fett + Glucosemetabolismus	NASH+ F1-F3
Emricasan	II	Caspaseinhibitor/ Apoptose	NASH F1-F3, F4
IVA 337	II	PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ Agoinst/ Fett + Glucosemetabolismus	NASH
GS0976	II	Acetyl- CoA Carboxylase Inhibitor/ Fettsäuren -Metabolismus	NAFLD
GS9674	II	FXR-Agoinst/ Gallsäurestoffwechsel	NASH
Obeticholsäure	III	FXR-Agoinst/ Gallsäurestoffwechsel	NASH + F1-3
Pioglitazone	II	PPAR γ Agoinst/ Fett + Glucosemetabolismus	NASH
Selonsertib	III	ASK1 Inhibitor/ Oxidativer Stress	NASH F3+F4
Semaglutid	II	GPL-1 Agoinst/ Glucosemetabolismus	NASH+ Adipositas

- Alle Patienten mit erhöhten Leberwerten:
Untersuchung NAFLD → häufigste Ursache für
inzidentell nachgewiesene erhöhte Leberwerte
ist^(Clark et al. 2003)
- Die Leberenzyme korrelieren nicht mit Stärke
der Entzündung, Verlauf und Fibrosegrad!
^(Fracanzani et al. 2008)
- Besserung der NASH durch Gewichtsverlust ist
erschwert bei: hohen NAS-Score, erhöhten
Lebensalter, normgewichtigen Patienten<sup>(Vilar-
Gomez et al. 2015)</sup>
- NAFLD: Teil des metabolischen Syndroms,
Risiko für kardiovaskulär Erkrankungen und
Entwicklung eines Diabetes mellitus!

Unser Patient:
1992: Fettleber
1992: Adipositas
2002: ACS
2002: Dyslipidämie
2002: Art. Hypertonie
2002: Schlaf-Apnoe Syndrom
2006: Diabetes mellitus
2017: Z.n. HEV Infektion
2017: NASH+ Leberfibrose

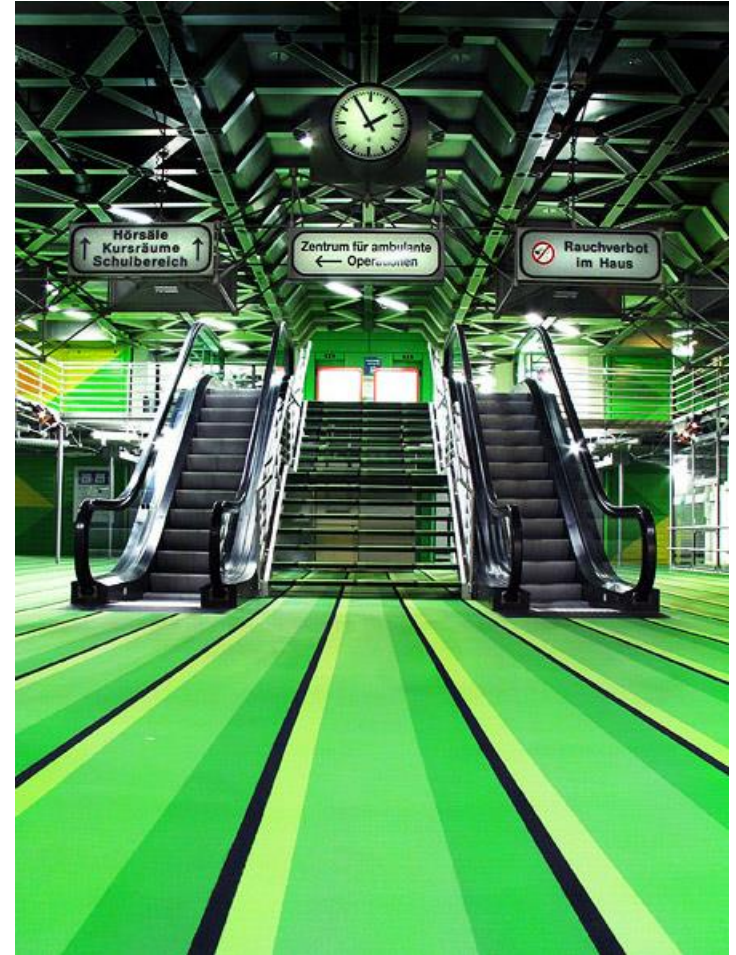
→ **NAFLD/NASH:**
SYSTEMERKRANKUNG

Vielen Dank

für die Aufmerksamkeit !

Fragen?

fschumacher@ukaachen.de



Quelle: wikipedia, mcroe