

NAFLD – von der Fettleber zur Leberzirrhose

Felix Brunner, MD

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL



Hepatology, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie & Medizin

Hepatology, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie & Medizin

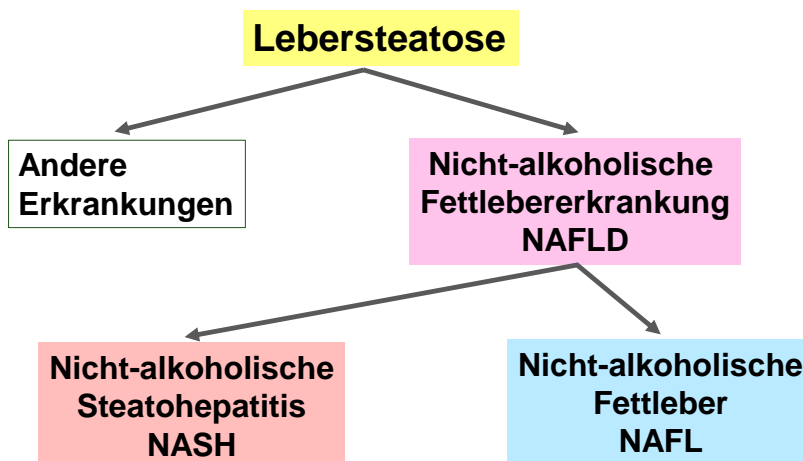
Übersicht

- Definitionen
- Differentialdiagnose der Fettleber
- Epidemiologie
- Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)
 - Risikofaktoren, Diagnose, Komplikationen

Übersicht

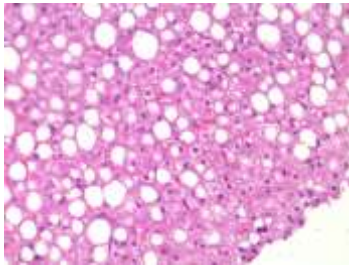
- Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)
 - Risikofaktoren, Diagnose
 - Nicht-invasives Fibrose-Assessment
- Komplikationen der NASH
 - Leberzirrhose
 - Hepatozelluläres Karzinom
- Therapeutische Optionen

Definitionen

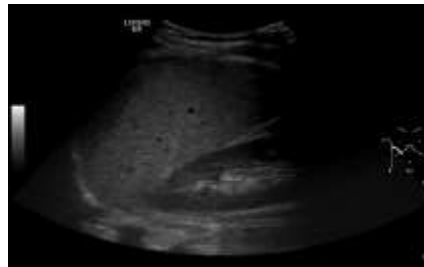


Lebersteatose

Fetteinlagerungen ersetzen das Zytoplasma der Hepatozyten



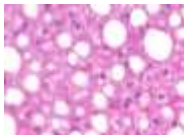
Leberbiopsie



Ultraschall

Differentialdiagnose der Fettleber

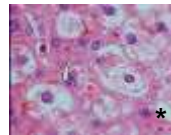
Makrovesikulär



- Exzessiver Alkoholkonsum
- Hepatitis C, Genotyp 3
- Morbus Wilson
- Lipodystrophie
- Fasten
- Parenterale Ernährung
- Medikamente

Amiodarone, MTX, Tamoxifen

Mikrovesikulär



- Reye' Syndrom
- Medikamente
Valproat, ART
- Akute Fettleber der Schwangerschaft
- HELLP Syndrom

Chalasani, Hepatology 2012

** Joshi, Lancet 2010*

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung NAFLD

- **Lebersteatose > 5% der Hepatozyten**
Ultraschall, CT, MR, Elastografie, Biopsie
- **Ausschluss anderer Ursache**
Anamnese, Klinik, Labor

Nicht-alkoholische Steatohepatitis NASH

- + Entzündung
- + Hepatozyten-Schaden
- +/- Fibrose

Biopsie

Nicht-alkoholische Fettleber NAFL

- Entzündung
- Hepatozyten-Schaden
- Fibrose

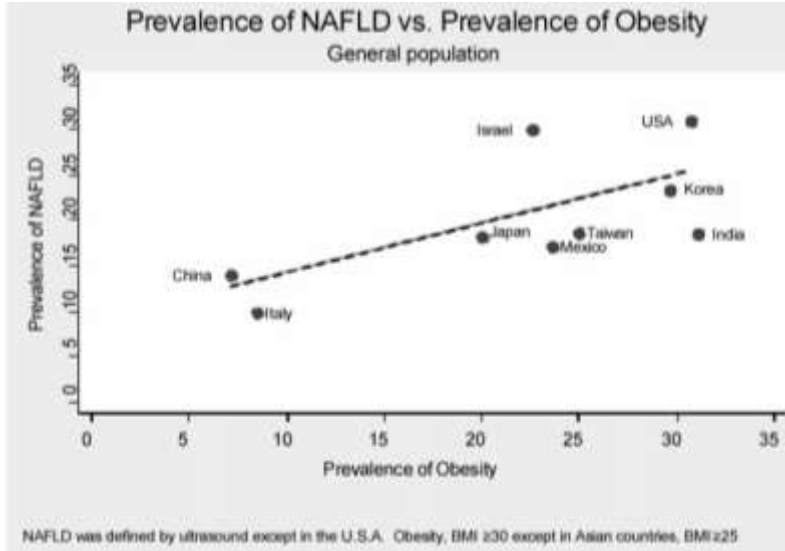
NAFLD - Prävalenz in der Bevölkerung

Italien: 16% BMI < 25, 76% BMI > 30
Ultraschall (Bellentani, Ann Int Med 2010)

USA: 31%; Hispanics 45%, Kaukasier 33%,
Afrikanischer Herkunft 24%
MR-Spektroskopie (Browning, Hepatol 2004)

H.-Kong: 29%; 19% BMI < 25, 61% in BMI > 25
MR-Spektroskopie (Lok Wei, Am J Gastr 2015)

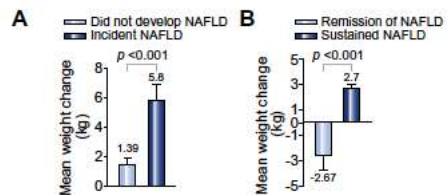
Adipositas - NAFLD



Gewichtsveränderung - NAFLD

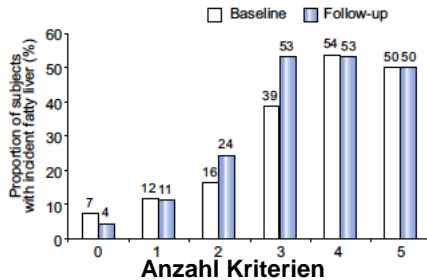
Israeli National Health and Nutrition Survey

Einschluss	Nach 7 Jahren	
	Normal	NAFLD
Normal n=147		19%
NAFLD n=66	36%	



Gewichtszunahme & Insulinresistenz
sind prädiktiv für die Entwicklung von NAFLD

Metabolisches Syndrom - NAFLD



In Hong-Kong entwickeln 3.4% der Bevölkerung jährlich eine NAFLD

Kriterien für metabolisches Syndrom

- Zentrale Adipositas (Bauchumfang)
- Erhöhte Triglyzeride
- Erniedrigtes HDL
- Blutdruck > 130/85 mmHg
- Nüchtern-BZ > 5.6 mmol/L

Wong, J Hepa 2015

Risikofaktoren für NAFLD

Etablierte Assoziation

- Adipositas
- D. mellitus Typ 2
- Dyslipidämie
- Metabolisches Syndrom

Assoziation wahrscheinlich

- Polyzystisches Ovarsyndrom
- Hypothyreoidismus
- Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
- Whipple-Operation
- Vitamin-D-Mangel

Chalasani, Hepatology 2012

NAFLD - Diagnose

Symptome: Oligo- resp. asymptomatisch

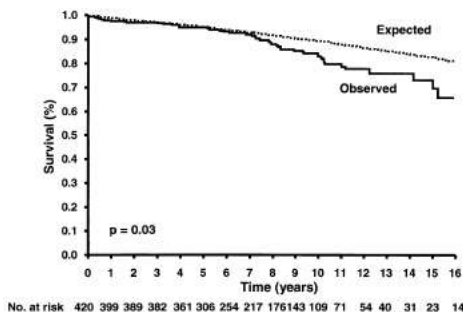
Anamnese kein Alkoholüberkonsum
(Männer > 210g, Frauen >140g/Woche)
Gewichtsverlauf, Lifestyle

Bildgebung Ultraschall, CT, MR

Labor Erhöhte Leberwerte, Dyslipidämie,
Insulinresistenz,
Ausschluss Hepatitis C, Wilson

NAFLD – vermindertes Überleben

Olmsted County, USA
1980-2000



Todesursachen

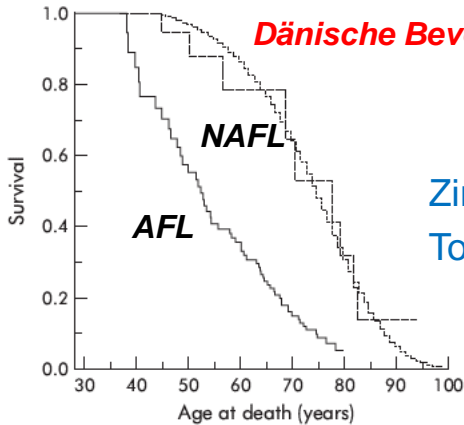
1. Tumore (28%)
2. KHK (25%)
3. Zirrrose/HCC (13%)

Überleben von NAFLD Patienten gegenüber Normalbevölkerung

Adam, Gastr 2005

NAFL – normales Überleben

Steatose ohne Entzündungsaktivität in der Leberbiopsie: 17 Jahre Nachbeobachtung

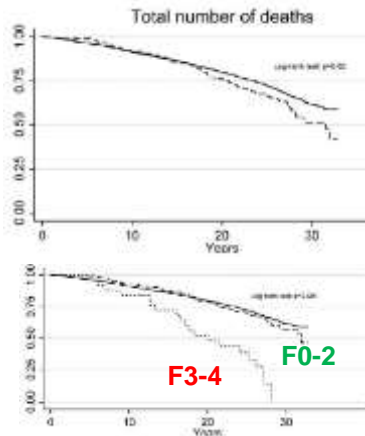


	NAFL	AFL
Zirrhose	1%	21%
Tod	25%	74%

Dam-Larsen, Gut 2004

Leberfibrose entscheidend für Mortalität

229 NAFLD Patienten in Schweden.
Mittlere Beobachtungszeit 26 Jahre nach Leberbiopsie

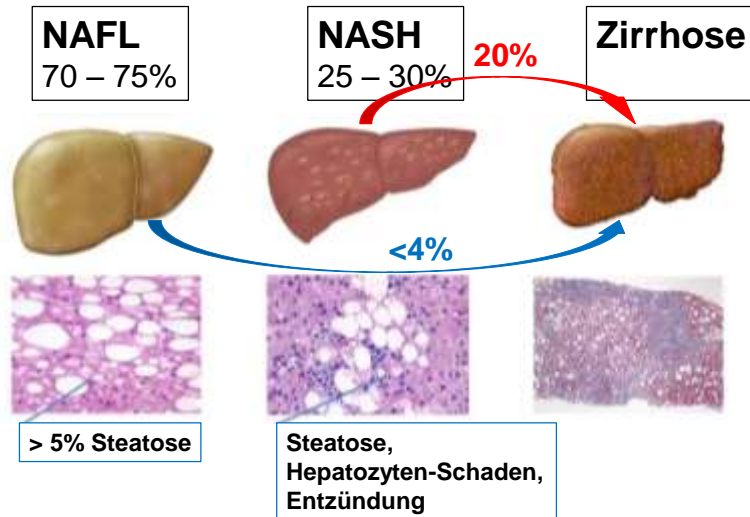


Mortalität im vgl. Bevölkerung

	HR
Gesamt	1.3
Kardiovaskulär	1.6
Zirrhose	3.2
Hepatozell. Karzinom	6.6

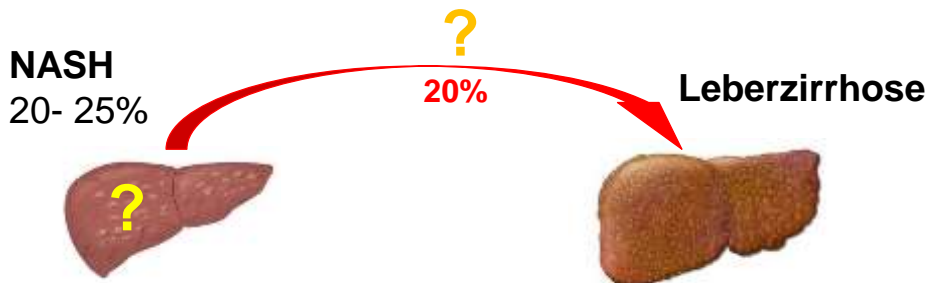
Mortalität nur bei schwerer Leberfibrose erhöht

Spektrum der NAFLD



Rinella, JAMA 2015
iLiver App

Die hepatologischen „Gretchen Fragen“



Risikoabschätzung NASH

1. Komorbiditäten

Zentrale Adipositas
 Arterielle Hypertonie
 Dyslipidämie
 Diabetes mellitus Typ 2
 Metabolisches Syndrom
 Polyzystisches Ovarsyndrom
 Hypothyreoidismus
 Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

2. Labor

↑ ALT/AST
 Insulinresistenz

3. Fibrose-Assessment

Fibrose Scores
 Fibrosemarkers
 Elastographie

Laborchemische Fibrose-Test

Test	Parameter	Cut-off	AUROC	PPV	NPV
NAFLD Fibrosis Score	AST/ALT, Alter, BMI, Thrombozyten, Albumin, Glukoseintoleranz	<-1.45	0.8 - 0.9	52%	88%
		>0.68		82%	80%
FIB-4	ALT,AST, Thrombozyten, Alter	<1.30	0.8	43%	90%
		>2.67		80%	83%
BARD	BMI, AST/ALT, Diabetes	2	0.8	43%	96%
APRI	AST, Thrombozyten	1	0.8	31%	95%
NAFLD Fibrometer \$	Glucose, ALT,AST, Gewicht, Alter, Thrombozyten, Ferritin		0.94	88%	92%
Fibrotest \$	Alter, Geschlecht, Bilirubin, gGT, Apolipoprotein A1, Haptoglobin, a2-Macroglobulin	>0.3	0.8 – 0.9	33%	98%
		>0.7		60%	89%

Castera, Nat Rev Gast Hep 2013

Fibrosemarker

Test	Parameter	Cut-off	AUROC	PPV	NPV
Hyaluronat	Hyaluronat	42ng/ml	0.97	77%	100%
ELF	TIMP-1, Hyaluronat, terminales Peptid Procollagen III	0.36	0.9	71%	94%
Hepascore	Hyaluronat, a2-Macroglobulin, Bilirubin, gGT, Alter, Geschlecht	0.37	0.8	57%	92%

Castera, Nat Rev Gast Hep 2013

Transiente Elastographie

Niederfrequenter
Ultraschallimpuls
→ Scherwellen

Ausbreitungs-
Geschwindigkeit
der Scherwellen
wird gemessen



	Fibrose Grad		
	F ≥ 2	F ≥ 3	F ≥ 4
Sensitivität	79%	85%	92%
Spezifizität	75%	85%	92%

Kwok, Alim Pharm Ther 2014

Komplikationen der Leberzirrhose

Leberinsuffizienz
Enzephalopathie
Ikterus
Gerinnungsstörung
Ödeme
Aszites

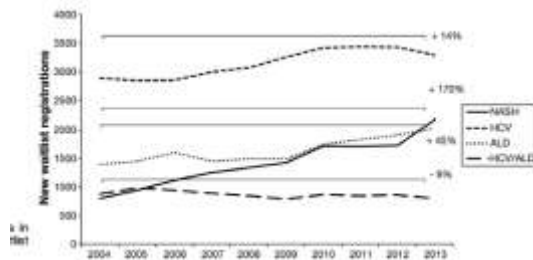


Portale Hypertonie
Ösophagusvarizen
Splenomegalie
Thrombopenie
Ödeme
Aszites

Hormonelle Störung
Gynäkomastie
Spider Nävi

NASH & Lebertransplantation

USA: United Network for Organ Sharing registry



**170% x
Kandidaten
mit NASH**

**NASH Patienten
sterben häufiger
auf der Warteliste**

Wong, Gastr 2015

NASH & Hepatozelluläres Karzinom

- HCC Risiko in NASH-Zirrhose 2.5 – 3x geringer als in Hepatitis C Zirrhose
(Sanyal, *Hepatology* 2006; Yatsuji, *J Gast Hep* 2009)
- Diabetes mellitus (3x) & Adipositas ($\leq 4.5x$) erhöhen das Risiko für HCC
(Calle, *NEJM* 2005; El-Serag, *Gast* 2004)
- HCC entstehen bei NASH oft ohne relevante Fibrosierung resp. Zirrhosebildung

NAFLD – Therapie

- 3-5% Gewichtsverlust reduziert Steatose
- 10% die NASH-Aktivität



NASH - Pharmakotherapie

Wirkstoff	RCT	Fibrose	Ballo- nierung	Entzündung	Steatose
Vitamin E	2	-	✓ RR 0.73	-	✓ RR 0.73
Pentoxifyllin	2	✓ RR 0.8	-	✓ RR 0.7	✓ RR 0.6
Thiazolidinedione (Pio-&Rosiglitazon)	4	-	✓ RR 0.8	✓ RR 0.63	✓ RR 0.62
Obeticholsäure	1	✓ RR 0.8	✓ RR 0.75	✓ RR 0.74	✓ RR 0.66

Loomba, Hepatology 2015

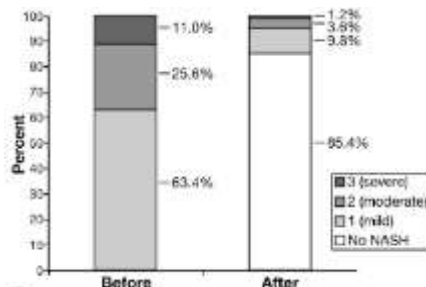
Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients



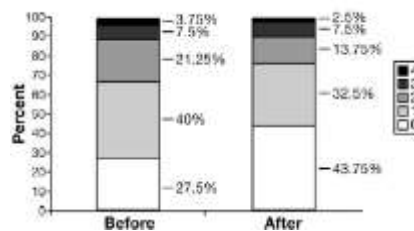
Guillaume Lassailly,^{1,2,*} Robert Caizzo,^{3,4,*} David Buob,⁵ Marie Pigeyre,⁶ Hélène Verkindt,⁴ Julien Labreuche,⁷ Violeta Raverdy,⁴ Emmanuelle Leteurre,⁵ Sébastien Dharancy,^{1,2} Alexandre Louvet,^{1,2} Monique Romon,⁶ Alain Duhamel,⁷ François Pattou,^{3,4} and Philippe Mathurin^{1,2}

Gastroenterology 2015;149:379-388

- 115 Patienten mit NASH 1994 -2013
- Kontroll-Biopsie nach 1 Jahr



NASH Aktivität nach Brunt



Fibrose

Zusammenfassung

- NAFLD ist die hepatische Manifestation des metabolischen Syndromes
- 15-30% der Bevölkerung haben eine NAFLD
 - erhöhte kardiovaskuläre Mortalität
- 25% davon entwickeln eine NASH
 - erhöhte kardiovaskuläre & hepatische Mortalität

Zusammenfassung

- Diabetes mellitus, Metabolisches Syndrom erhöhen das Risiko für eine NASH
- 20% mit NASH entwickeln eine Leberzirrhose
- Hepatozelluläre Karzinome entstehen bei NASH häufig auch in nicht-zirrhatischen Lebern



Danke