

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

April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025

Autoren

Pia Lorenz¹, Ali Canbay², Elke Roeb³, Frank Tacke⁴, Petra Lynen Jansen¹

Institute


- 1 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berlin, Deutschland
- 2 Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Bochum, Deutschland
- 3 Gastroenterologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen, Deutschland
- 4 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, Berlin, Deutschland

Bibliografie

Z Gastroenterol 2022; 60: e715–e732
 DOI 10.1055/a-1880-2156
 ISSN 0044-2771
 © 2022. Thieme. All rights reserved.
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Pia Lorenz
 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
 Gastro Haus, Olivaer Platz 7, 10707 Berlin, Deutschland
 Tel.: +49/0 30/31 98 31 50 15
 lorenz@dgvs.de

 Zusätzliches Material finden Sie unter <https://doi.org/10.1055/a-1880-2156>

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Informationen zum Leitlinienreport	e716
	Herausgeber	e716
	Federführende Fachgesellschaft	e716
	Geltungsbereich und Zweck	e716
	Zielorientierung der Leitlinie	e716
	Versorgungsbereich	e716
	Anwenderzielgruppe/Adressaten	e716
	Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	e716
	Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften	e717
	Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen	e717
2.	Methodologisches Vorgehen	e717
2.1	Grundlagen der Methodik	e717
	Literaturrecherche	e717
	Schema der Empfehlungsgraduierung	e717

Inhaltsverzeichnis		Seite
	Statements	e717
	Klug Entscheiden	e719
2.2	Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz	e719
2.3	Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung	e719
2.4	Zeitplan	e719
3.	Externe Begutachtung und Verabschiedung	e720
	Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen	e720
	Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie	e720
	Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten	e720
4.	Verbreitung und Implementierung	e732
	Konzept zur Verbreitung und Implementierung	e732
	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	e732
5.	Literatur	e732

1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport dokumentiert das Aktualisierungsverfahren der Leitlinie von März 2020 bis Dezember 2021.

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Geltungsbereich und Zweck

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung oder Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) umfasst entsprechend der aktuellen Leitlinien der DGVS, EASL (European Association for the Study of the Liver 2016), AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases 2018), APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver, HCC Guideline 2017) und World Gastroenterology Organisation (2012) die Fettlebererkrankungen NAFL (Non-Alcoholic-Fatty Liver), NASH (Non-Alcoholic-Steatohepatitis), NASH Fibrose und die NASH Zirrhose. Andere Nomenklaturen (z. B. metabolisch assoziierte Fettleber oder *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*/MAFLD) haben sich bislang international nicht durchsetzen können.

Das Fortschreiten einer NASH ist assoziiert mit Leberzellstress, konsekutiver Entzündung und Fibrose, mit potentieller Entwicklung einer Leberzirrhose, portaler Hypertension und der sogenannten End Stage Liver Disease. NASH ist darüber hinaus ein relevanter Risikofaktor für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die Pathogenese und der natürliche Verlauf der NAFLD werden zunehmend besser verstanden, auch wenn die Heterogenität der Patient*innen und die multifaktorielle Genese die individuelle Prognoseabschätzung erschweren. Es wird erwartet, dass die NASH-assoziierte Lebererkrankung im Endstadium den höchsten Anteil der Patient*innen darstellt, die in Zukunft für eine Lebertransplantation gelistet werden. Obwohl auch genetische Faktoren identifiziert wurden, wird die Erkrankung primär als Folge einer Hyperalimentation angesehen und als hepatische Manifestation des sogenannten metabolischen Syndroms. Die klinischen Symptome einer nicht-zirrhatischen NAFLD sind in der Regel unspezifisch. Mit einer globalen Prävalenz von etwa 25% ist NAFLD heute die führende Ursache für chronische Lebererkrankungen weltweit und eine wachsende Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen. Mit einer weiteren Zunahme von NAFLD im Sinne der Epidemie der Adipositas, insbesondere auch bei Jugendlichen und jüngeren Patient*innen, ist zu rechnen. Veränderung der Lebensgewohnheiten, demographischer Wandel und zunehmende Komplexität pharmakologischer Therapien verursachen eine Erhöhung der NAFLD-Prävalenz. Ärzt*innen und Patient*innenorganisationen müssen damit kollektiv und individuell umgehen. Die bisherige deutsche S2k-Leitlinie für NAFLD lief im Februar 2020 aus.

Die aktuelle Überarbeitung wurde praxisrelevant gestaltet und soll klar einen Ausweg aus dem derzeitigen medikamentösen „therapeutischen Nihilismus“ aufzeigen. Diagnostische und therapeutische Algorithmen basierend auf metabolischen Komorbiditäten

und dem Fibrosestadium verbessern die Anwendbarkeit. Die vorliegende Leitlinie soll qualifiziert und effektiv Diagnostik und Therapie der NAFLD zusammenfassen, den aktuellen Stand der Wissenschaft adressieren und somit eine zielgerichtete Betreuung der NAFLD Patient*innen verbessern.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist, in der hausärztlichen, internistischen, ernährungsmedizinischen, chirurgischen, radiologischen, kardiologischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Patient*innenzielgruppe sind Patient*innen mit einer nicht-alkoholischen Lebererkrankung jeden Alters.

Versorgungsbereich

Ambulant und stationär, hausärztlich, ernährungsmedizinisch/ernährungstherapeutisch, chirurgisch, radiologisch, pädiatrisch, internistisch und gastroenterologisch.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen, Internist*innen, Gastroenterolog*innen, Endokrinolog*innen, Diabetolog*innen, Adipositas-Spezialist*innen, Chirurg*innen, Ernährungsmediziner*innen, Radiolog*innen, Kinder- und Jugendmediziner*innen, Patholog*innen, Kardiolog*innen, Transplantationsmediziner*innen, Patientenvertreter*innen sowie Betroffene und Angehörige und dient zur Information für Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger). Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin wurde zur Mitarbeit eingeladen, hat jedoch eine Beteiligung abgesagt. Dennoch halten wir die Leitlinie auch für Allgemeinmediziner*innen für relevant.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt, die als Koordinierende Herrn Prof. Ali Canbay, Bochum, Frau Prof. Elke Roeb, Gießen, und Herrn Prof. Frank Tacke, Berlin, beauftragte. Methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Frau Pia Lorenz, DGVS Geschäftsstelle, Berlin. Frau Dr. Nothacker, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die Konsensuskonferenz. Torsten Karge, Berlin, stand für das Leitlinienportal zur Verfügung und übernahm die technische Betreuung der Konsensuskonferenz.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, so dass weitere Fachgesellschaften/Vertreter*innen sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patient*innengruppen wurden angeschrieben und um die Nennung von Mandatsträger*innen gebeten.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA)
S. Wiegand (Berlin)
- Deutsche Adipositas-Gesellschaft e. V. (DAG)
S. Engeli (Greifswald), S. Wiegand (Berlin)
- Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)
M. Roden (Düsseldorf), N. Stefan (Tübingen)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)
T. Bernatik (Ebersberg), T. Karlas (Leipzig)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)
B. Müller (Heidelberg), K. Rheinwald (Köln)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCH)
D. Seehofer (Leipzig)
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)
J. Bojunga (Frankfurt am Main)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)
S. Bischoff (Stuttgart), M. Plauth (Dessau)
- Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.
J. Bojunga (Frankfurt am Main)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
R. Günther (Kiel)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
M. Lehrke (Aachen)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)/Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. (BDP)
H. Baba (Essen), T. Longerich (Heidelberg), A. Tannapfel (Bochum)
- Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)
K. Ringe (Hannover), A. Schreyer (Brandenburg)
- Deutsche Transplantationsgesellschaft e. V. (DTG)
M. Sterneck (Hamburg)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE)
J. de Laffolie (Gießen), P. Gerner (Freiburg), C. Hudert (Berlin), D. Weghuber (Salzburg)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
J. de Laffolie (Gießen), R. Ganschow (Bonn), C. Hudert (Berlin)

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM) wurde zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, konnte das Leitlinienvorhaben aber auf Grund personeller Engpässe nicht unterstützen, ebenso wie die Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention – Deutsche Hochdruckliga e. V. (DHL). Die Deutsche Gesellschaft für Psychologie e. V. (DGPs) wurde ebenfalls zur Mitarbeit eingeladen, meldete sich jedoch nicht zurück. Die Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) hatte sich zur Mitarbeit beworben. In Anbetracht der bisher geplanten Inhalte der Leitlinie wurde jedoch auf eine Beteiligung verzichtet. Themen, die die interventionelle Radiologie betreffen, wurden bereits in den Leitlinien „Komplikationen der Leberzirrhose“ und „Hepatozelluläres Karzinom“ behandelt und in dieser Leitlinie nicht aufgegriffen.

► **Tab. 1** Steuergruppe.

Name	Ort	Zuständigkeit
A. Canbay	Bochum	DGVS
E. Roeb	Gießen	DGVS
F. Tacke	Berlin	DGVS
H. Bantel	Hannover	DGVS
J. Bojunga	Frankfurt am Main	DGFF/DGE
M. Demir	Berlin	DGVS
A. Geier	Würzburg	DGVS
W. Hofmann	Berlin	DGVS
J. Schattenberg	Mainz	DGVS
A. Tannapfel	Bochum	DGPathologie/BDP

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen

Herr I. van Thiel (Köln) der Deutschen Leberhilfe

Neben der Steuergruppe (► **Tab. 1**) wurden acht Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die jeweils von zwei Leiter*innen geleitet wurden (► **Tab. 2**). Die Arbeitsgruppe 4 – Therapie ist in drei Untergruppen unterteilt. In den AGs wurden universitäre und nichtuniversitäre Ärzt*innen, Klinikärzt*innen und niedergelassene Ärzt*innen in einem ausgewogenen Verhältnis eingesetzt. In den AGs arbeiteten neben Gastroenterolog*innen, Endokrinolog*innen Diabetolog*innen, Adipositas-Spezialist*innen, Pädiater*innen, Kinder- und Jugendmediziner*innen, Patholog*innen, Kardiolog*innen, Transplantationsmediziner*innen, Ernährungsmediziner*innen/Ernährungstherapeut*innen, Radiolog*innen und Chirurg*innen mit.

2. Methodologisches Vorgehen

2.1 Grundlagen der Methodik

Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen durchgeführt. Die Details zur Suche und Auswahl sind unter 2.2 Literaturrecherche dargestellt.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in ► **Tab. 3**. Die Konsensusstärke wurde gemäß ► **Tab. 4** festgelegt.

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

► **Tab. 2** Mitglieder der Leitliniengruppe.

AG 1: Definition	AG-Leitung	E. Roeb, Gießen (DGVS) A. Tannapfel, Bochum (DGPathologie/BDP)
	AG-Mitglieder	M. Bahr, Lübeck (DGVS) S. Hohenester, München (DGVS) T. Longerich, Heidelberg (DGPathologie/BDP)
AG 2: Screening auf NAFLD	AG-Leitung	M. Demir, Berlin (DGVS) M. Krawczyk, Homburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	T. Bernatik, Ebersberg (DEGUM) P. Buggisch, Hamburg (DGVS) C. F. Dietrich, Bern (DGVS) C. G. Dietrich, Wiesbaden (DGVS) M. Lehrke, Aachen (DGKardiologie) K. Ringe, Hannover (DRG)
AG 3: Diagnostik	AG-Leitung	H. Bantel, Hannover (DGVS) A. Canbay, Bochum (DGVS)
	AG-Mitglieder	H. Baba, Essen (DGPathologie/BDP) T. Karlas, Leipzig (DEGUM) S. Mueller, Heidelberg (DGVS) S. Rossol, Frankfurt (DGVS) A. Schreyer, Brandenburg (DRG)
AG 4a: Therapie – Nicht-pharmakologische konservative Therapie	AG-Leitung	J. Bojunga, Frankfurt am Main (DGFF/DGE) J. Schattenberg, Mainz (DGVS)
	AG-Mitglieder	S. Bischoff, Stuttgart (DGEM) S. Engeli, Greifswald (DAG) H. Hinrichsen, Kiel (DGVS) M. Plauth, Dessau (DGEM) I. van Thiel, Köln (Deutsche Leberhilfe)
AG 4b: Therapie – Pharmakologische Therapie	AG-Leitung	A. Geier, Würzburg (DGVS) F. Tacke, Berlin (DGVS)
	AG-Mitglieder	V. Keitel-Anselmino, Magdeburg (DGVS) A. Kremer, Erlangen (DGVS) M. Roden, Düsseldorf (DDG) N. Stefan, Tübingen (DDG)
AG 4c: Therapie – Interventionelle Therapie (endoskopische Verfahren, bariatrische Chirurgie, Lebertransplantation)	AG-Leitung	U. Denzer, Marburg (DGVS) M. Sterneck, Hamburg (DTG)
	AG-Mitglieder	J. Kluwe, Hamburg (DGVS) B. Müller, Heidelberg (DGAV) K. Rheinwald, Köln (DGAV) H. Schmidt, Essen (DGVS) D. Seehofer, Leipzig (DGCH)
AG 5: Überwachung und Langzeitmanagement	AG-Leitung	W. Hofmann, Berlin (DGVS) T. Lüdde, Düsseldorf (DGVS)
	AG-Mitglieder	R. Günther, Kiel (DGIM) A. Pathil-Warth, Frankfurt am Main (DGVS) M. Rau, Würzburg (DGVS) K. Stein, Magdeburg (DGVS)
AG 6: NAFLD bei Kindern (Pädiatrie)	AG-Leitung	J. de Laffolie, Gießen (DGKJ/GPGE) C. Hudert, Berlin (DGKJ/GPGE)
	AG-Mitglieder	R. Ganschow, Bonn (DGKJ) P. Gerner, Freiburg (GPGE) D. Weghuber, Salzburg (GPGE) S. Wiegand, Berlin (AGA/DAG)
Koordinierende		A. Canbay, Bochum (DGVS) E. Roeb, Gießen (DGVS) F. Tacke, Berlin (DGVS)

► **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
offen	kann

► **Tab. 4** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	≥ 95
Konsens	≥ 75–95
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50–75
Kein Konsens	< 50

Klug Entscheiden

Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden“ gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.klug-entscheiden.com/>.

2.2 Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz

Basis dieser Aktualisierung war die Leitlinie von 2015. Auf einem ersten Treffen (Kickoff-Treffen, online) der Koordinierenden, Mandatsträger*innen und der Arbeitsgruppenleiter*innen im September 2020 wurden die Inhalte und das methodische Vorgehen festgelegt. Anschließend wurde individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen der Aktualisierungsbedarf der einzelnen Empfehlungen überprüft und entsprechend neue Literatur recherchiert.

2.3 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Auf Grundlage der recherchierten Literatur wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte durch die Arbeitsgruppen erarbeitet und zunächst im E-Mail-Umlaufverfahren mit den Koordinierenden abgestimmt. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte über die Formulierung soll, sollte, kann.

Anschließend wurden alle Empfehlungen, auch die Empfehlungen, die unverändert aus der Leitlinie von 2015 übernommen wurden (entsprechend mit „geprüft 2021“ gekennzeichnet), in einem Delphiverfahren von allen Leitlinienmitarbeitenden mithilfe einer 3-stufigen Entscheidungsskala abgestimmt (ja, Enthaltung, nein). Zu Empfehlungen, die nicht mit „ja“ abgestimmt wurden, musste ein begründender Kommentar hinterlegt werden. Empfehlungen, die zu über 95 % mit „ja“ abgestimmt wurden, konnten bereits zu diesem Zeitpunkt verabschiedet werden.

Die Kommentare und Änderungsvorschläge der Delphirunde wurden von den Arbeitsgruppen und den Koordinierenden gesichtet und die Empfehlungen überarbeitet. In einer strukturierten, zweitägigen Konsensuskonferenz (online) unter Moderation von Frau Nothacker (AWMF) stellten die AG-Leiter*innen die überarbeiteten Empfehlungen vor. Diese wurden nach den Prinzipien der NIH (National Institutes of Health) Konferenz besprochen und abgestimmt: Präsentation im Gesamtplenium unter Berücksichtigung der Kommentare und ggf. Erläuterungen durch die AG-Leiter*innen, Aufnahme von Stellungnahmen und ggf. Änderung, Abstimmung, Festschreiben des Ergebnisses.

Diskutiert und abgestimmt wurden:

- alle Empfehlungen, die in der Delphirunde weniger als 95 % Zustimmung erhalten hatten
- Empfehlungen, die inhaltlich verändert wurden
- Empfehlungen, die bereits in der Delphirunde verabschiedet worden waren, aber aufgrund von Dopplungen oder zur Verbesserung der inhaltlichen Stringenz der Leitlinie in den Kommentar verschoben wurden
- Empfehlungen, die in der Delphirunde nicht verabschiedet worden waren und in den Kommentarteil verschoben werden sollten
- neue Empfehlungen

Drei Abbildungen und eine Tabelle, die nicht in der Konsensuskonferenz abgestimmt werden konnten, wurden in einer anschließenden zweiten Delphi-Abstimmung abgestimmt.

Die Konsensusstärke wurde gemäß ► **Tab. 4** festgelegt. Im Anschluss an die zweite Delphi-Abstimmung erfolgte die finale Überarbeitung der Kommentare durch die Arbeitsgruppen und die redaktionelle Zusammenstellung der Leitlinie durch die Koordinierenden.

2.4 Zeitplan

September 2019	Anmeldung bei der AWMF
Februar 2020	Beauftragung der Koordinierenden durch die DGVS
April 2020	Einladung der zu beteiligenden Fachgesellschaften und Expert*innen
14. September 2020	Kickoff-Treffen (online)
September 2020 bis Februar 2021	Überarbeitung der Empfehlungen und Hintergrundtexte
Februar 2021 bis April 2021	Delphi-Verfahren
Mai 2021	Überarbeitung der Empfehlungen
17. & 18. Juni 2021	Konsensuskonferenz (online)
August 2021	2. Delphi-Verfahren
August 2021 bis Dezember 2021	Erstellung Gesamtmanuskript
Februar 2022	Freigabeverfahren

3. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert und stand zur selben Zeit als Konsultationsfassung für 4 Wochen im Februar 2022 (2. Februar bis 28. Februar 2022) für die Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS und AWMF Website zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Es gab folgende Änderungsvorschläge (s. ▶ **Tab. 5**).

Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig. Die DGVS finanzierte die Nutzung des Leitlinienportals, das Online-Kickoff-Treffen und die Online-Konsensuskonferenz. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträger*innen und Expert*innen arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenkonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinierenden der Leitlinie und von Frau Nothacker (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert und anschließend der Leitliniengruppe vor Beginn der Konsensuskonferenz präsentiert, die eine gemeinsame Bewertung der Interessenkonflikterklärungen durchführte.

Finanzielle Verbindungen zu Industrieunternehmen, für deren Produkte in der Leitlinie keine Empfehlungen ausgesprochen werden, wurden nicht als Interessenkonflikte bewertet, dies betrifft u. a. in der Entwicklung befindliche Medikamente. Als geringe direkte Interessenkonflikte wurden Vorträge von Firmen gewertet, die Diagnostika oder Therapeutika für die nicht alkoholische Fettlebererkrankung herstellen. Als moderate direkte Interessenkonflikte wurden Tätigkeiten in einem wissenschaftlichen Beirat/Gutachtertätigkeit eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft mit thematischem Bezug zu Leitlinien-Empfehlungen gewertet sowie entsprechender Aktienbesitz. Als relevant wurden für diagnostische Verfahren die Firmen Siemens Healthcare, Echosens und GE Healthcare eingestuft sowie TECOmedical als Hersteller des CK18/M30 ELISA und Novo Nordisk als Hersteller von Antidiabetika. Als hohe Interessenkonflikte wurden Patente gewertet. Im Ergebnis wurden bei acht Expert*innen moderate Interessenkonflikte festgestellt. Moderate Interessenkonflikte hatten eine Enthaltung bei der Abstimmung zur Folge, bzw. es fanden Doppelabstimmungen (1 × ohne, 1 × mit den Betroffenen, anonyme Abstimmung) statt. Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation eingeschätzt.

Übersicht aller Empfehlungen, bei denen eine Doppelabstimmung durchgeführt wurde

Name	Enthaltung bei AG/Empfehlung	Grund
H. Bantel	AG 2 und AG 3: Empfehlungen 2.13, 3.5, 3.6, 3.7, 3.11, 3.12	Echosens
A. Canbay	AG 3: Empfehlung 3.14	TECOmedical
M. Demir	AG 2 und AG 3: Empfehlungen 2.13, 3.5, 3.6, 3.7, 3.11, 3.12	Echosens
C. F. Dietrich	AG 2 und AG 3: Empfehlungen 2.13, 3.5, 3.6, 3.7, 3.11, 3.12	Siemens Healthcare
T. Karlas	AG 2 und AG 3: Empfehlungen 2.13, 3.5, 3.6, 3.7, 3.11, 3.12	Echosens
J. M. Schattenberg	AG 2 und AG 3: Empfehlungen 2.13, 3.5, 3.6, 3.7, 3.11, 3.12	Echosens
A. Schreyer	AG 2 und AG 3: Empfehlungen 2.13, 3.5, 3.6, 3.7, 3.11, 3.12	Siemens Healthcare
F. Tacke	AG 4: Empfehlungen 4.3, 4.5, 4.10	Novo Nordisk

Teilnehmende der Konsensuskonferenz

Leitlinienexpert*innen: Hideo Andreas Baba (DGPathologie/BDP), Matthias J. Bahr (DGVS), Heike Bantel (DGVS), Thomas Bernatik (DEGUM), Jörg Bojunga (DGFF/DGE), Ali E. Canbay (DGVS), Jan de Laffolie (DGKJ/GPGE), Münevver Demir (DGVS), Ulrike Denzer (DGVS), Christoph G. Dietrich (DGVS), Christoph Frank Dietrich (DGVS), Stefan Engeli (DAG), Andreas Geier (DGVS), Patrick Gerner (DGKJ/GPGE), Rainer Günther (DGIM), Wolf Peter Hofmann (DGVS), Simon Hohenester (DGVS), Christian Hudert (DGKJ/GPGE), Thomas Karlas (DEGUM), Verena Keitel-Anselmino (DGVS), Johannes Kluge (DGVS), Marcin Krawczyk (DGVS), Michael Lehrke (DGKardiologie), Thomas Longerich (DGPathologie/BDP), Tom Lüdde (DGVS), Sebastian Mueller (DGVS), Beat Müller (DGAV), Anita Pathil-Warth (DGVS), Mathias Plauth (DGEM), Monika Rau (DGVS), Karl-Peter Rheinwald (DGAV), Kristina Ringe (DRG), Michael Roden (DDG), Elke Roeb (DGVS), Siegbert Rossol (DGVS), Jörn M. Schattenberg (DGVS), Andreas Schreyer (DRG), Daniel Seehofer (DGCH), Kerstin Stein (DGVS), Frank Tacke (DGVS), Andrea Tannapfel (DGPathologie/BDP), Ingo van Thiel (Deutsche Leberhilfe), Susanna Wiegand (AGA/DAG)

Organisation und Methodik: Paul Freudenberger (CGS-Usergroup), Monika Nothacker (AWMF), Lars Klug (DGVS), Simone Witzel (AWMF)

<p>► Tab. 5 Änderungsvorschläge zur Konsultationsfassung.</p>	<p>Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung</p> <p>DGKJ: Es gibt besondere Patienten mit einer sogenannten Fontan-Zirkulation, die natürlich auch Lebensveränderungen haben können (durch die „Rechtsherzinsuffizienz“): Diese speziellen Patienten müssen nicht unbedingt eingebracht werden.</p> <p>DippeI: Bei der Entwicklung der NAFLD kommt dem Übergewicht bzw. der Adipositas eine zentrale Bedeutung zu. <u>Auf Seite 56 heißt es dazu richtig:</u> Eine Verminderung des Körpergewichts ist bei übergewichtigen bzw. adipösen NAFLD Patienten von einer Regression der Steatose begleitet [117, 264–266]. Die Abnahme von Steatose und ALT ist dem Gewichtsverlust proportional; es besteht eine klare Beziehung von Dosis und Wirkung [267–269]. Dabei ist es unerheblich, auf welche Art der Gewichtsverlust erreicht wurde [31, 117, 264, 265]. Eine sehr wirkungsvolle Maßnahme zur Reduktion des Körpergewichts ist die Vermeidung von industriell stark verarbeiteten Fertigprodukten, die überwiegend aus gehärtetem Fett, raffiniertem Zucker, viel Salz und zahlreichen künstlichen Zusatzstoffen zusammengesetzt sind. Diese hochkalorischen und gleichzeitig nährstoffarmen Fertigerichte überfordern die biologischen Regulationsmechanismen des Menschen und führen zur Zunahme des Körpergewichts. Zahlreiche Beobachtungsstudien weisen seit Jahrzehnten auf den Zusammenhang zwischen einer Ernährung mit industriell stark verarbeiteten Fertigprodukten und der Entwicklung von Übergewicht hin. Dass es sich dabei um eine kausale Beziehung handelt, wurde 2019 durch eine randomisierte kontrollierte Studie auch erstmals wissenschaftlich belegt (KD Hall et al. Cell Metabolism 2019; 30, 67–77). Die Autoren der Studie konnten zeigen, dass die Probanden unter einer Ernährung mit industriell stark verarbeiteten Fertigprodukten täglich 500 kcal mehr zu sich nahmen als unter einer Ernährung mit frischen, unverarbeiteten Lebensmitteln. Der tägliche Kalorienüberschuss von 500 kcal führte bereits innerhalb von 2 Wochen zu einer Gewichtszunahme von ca. 1 kg. Nach einer Umstellung der Ernährung auf naturbelassene Lebensmittel (Cross-Over-Design) konnte die Gewichtszunahme wieder rückgängig gemacht werden.</p> <p>Im Kapitel 4a Nicht-medikamentöse Therapie sollte unbedingt auf diese Möglichkeit der Ernährungsumstellung bzw. Gewichtsreduktion hingewiesen werden. Die beigefügte Studie sollte ins Literaturverzeichnis aufgenommen werden.</p> <p>Echosens: FibroScan (Echosens, Paris, France), which is intended for the measurement of liver stiffness by Vibration-Controlled Transient Elastography (LSM by VCTE) and Controlled Attenuation Parameter (CAP), is a well-established liver screening and diagnosis technology in secondary care. For commercial reasons, the first 20 years of its existence Echosens focused exclusively on developing a strong install base in hospitals. As of 2022, for the first time in our corporate history, we are now ready to offer FibroScan to primary care physicians with very special and attractive primary care doctor conditions. We are confident that many primary care physicians, including family doctors and gastroenterologists, will embrace this technology and will start offering FibroScan both as a screening and as a follow-up service to its patients. Considering this very new circumstances, we would like to comment specifically on the part of the guidelines related to screening and early identification of NAFLD patients First, transabdominal ultrasound (US) of the liver is being recommended as primary imaging for screening in patients with suspected NAFLD. US imaging is indeed what is being used primarily for that. However, it is recognized that it is highly operator dependent, not quantitative and can detect only patients with at least 30 % of steatosis. Since steatosis is defined as having at least 5 % of liver fat, there could therefore be benefit in proposing, when available, a more sensitive point of care testing method such as FibroScan-CAP. Indeed, Eddowes et al. [1] and Siddiqui et al. [2] have demonstrated that the accuracy (area under the ROC curve – AUROC) of CAP at identifying patients with at least 5 % of liver fat in patients with NAFLD is around 0.87–0.88. Moreover, the 2021 update of the European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis [3] state that CAP is a promising point-of-care technique for rapid and standardized detection of steatosis and that, although there are no consensual cut-offs, values above 275 dB/m might be used to diagnose steatosis, since they showed over 90 % sensitivity to detect steatosis.</p>
<p>Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare</p>	<p>Es wurden vorwiegend die pädiatrischen Leberkrankungen aufgenommen, die mit einer Verfettung der Leber einhergehen. Vorwiegend steatotische Leberkrankungen wurden zudem in die Differentialdiagnosen aufgenommen.</p> <p>Zur Vermeidung von Überschneidungen mit anderen Leitlinien wurde auf die DAG_53 Leitlinie Adipositas (AWMF 050–001) verwiesen, in der zuckerhaltige und industriell stark verarbeitete Nahrungsmittel ausgiebig behandelt werden. Zu der zitierten Arbeit von Hall et al. gibt es zwei Korrekturen von Juli 2019 und Oktober 2020. Die Studie umfasst eine Patientengruppe von 2 x 10 Personen. Es wurden spezielle amerikanische Menüs verwendet die alle per Fotodokumentation in der Publikation abgebildet wurden. Aufgrund der geringen Probandenzahl, der monozentrischen Durchführung und der wiederholten Korrekturen der Arbeit wurde auf ein Zitat verzichtet.</p> <p>Die Leitlinie wurde in der Diagnostik auf die in Deutschland vorliegenden Gegebenheiten hin ausgerichtet. Der FibroScan CAP ist in Deutschland nicht flächendeckend in den ärztlichen Praxen und Zentren vorhanden. Aus diesem Grund wurde hier Sonographie und Leberwerte als Screeninginstrument angesetzt.</p>

▶ Tab. 5 (Fortsetzung)	Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung	Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare
	<p>Second, in the flow-chart proposed in the guidelines (Figure 1), after establishing the presence of fatty liver, it is proposed to perform FIB-4 or NFS and then, in case of abnormal results, to refer patients to the liver specialists where LSM by VCTE would be performed. Once again, we would like the experts to consider proposing, if available, to recommend also LSM by VCTE as an alternative to FIB4 and NFS outside of liver clinics. This is something which is being more and more recommended by other societies/experts in Europe [3, 4], but also in the United States [5] and which is currently being implemented in the United Kingdom (UK) [6]. As a matter of fact, the UK National Institute of Health and Care Excellence (NICE) is assessing the use of FibroScan in primary care (https://www.nice.org.uk/advice/mib216). The advantage of such an approach is that FibroScan provides a single point-of-care procedure both on CAP for assessment of fatty liver and on LSM for the assessment of liver fibrosis.</p> <p>Third, we would also like to specify to the experts that the FibroScan medical device equipped with both M and XL probe is able to perform measurement of LSM and CAP in 97 % of patients with NAFLD/NASH [1, 7]. In addition, with the recent introduction of the SmartExam software upgrade features, it is now possible to address patients with a skin to liver capsule distance up to 45 mm (compared to 35 mm before). That means the applicability of the FibroScan has expanded and is today stronger than ever before.</p> <p>In conclusion, we believe that, considering both the scientific evidence and the introduction of this new commercial offer to finally make the technology accessible in primary care, it makes a lot of sense to recommend the use of FibroScan outside of liver clinic as one of the first line tools for the screening of patients with NAFLD/NASH.</p> <p>References</p> <p>[1] Eddowes P, Sasso M, Fournier C, Vuppalanchi R, Newsome P. Steatosis and liver stiffness measurements using transient elastography. <i>Hepatology</i> 2016; 64(2): 700.</p> <p>[2] Siddiqui MS, Idowu MO, Stromberg K, Sima A, Lee E, Patel S et al. Diagnostic Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in Liver Transplant Recipients. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2020; 19(2): 367–374.</p> <p>[3] European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guideline Panel, Chair, EASL Governing Board representative, Panel members. Reply to: Correspondence on „EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update“. <i>J Hepatol</i> 2021.</p> <p>[4] Karlisen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dushelko G, Bugianesi E et al. The EASL–Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. <i>The Lancet</i> 2021.</p> <p>[5] Kamwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfothenhauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. <i>Gastroenterology</i> 2021; 161(5): 1657–1669.</p> <p>[6] Lazarus JV, Anstee QM, Hagström H, Cusi K, Cortez-Pinto H, Mark HE et al. Defining comprehensive models of care for NAFLD. <i>Nat Rev Gastroenterol Hepatol</i> 2021.</p> <p>[7] Vuppalanchi R, Siddiqui MS, van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. <i>Hepatology</i> 2018; 67(1): 134–144.</p>	<p>▶ Abb. 1 bezieht sich auf die primärärztliche Versorgung. Hier ist mit FIB-4 und NFS ein diagnostisches Kriterium gewählt worden, dass flächendeckend in Deutschland vorhanden ist. In der spezialisierten Diagnostik wird LSM und VCTE als initiale Diagnostik aufgeführt.</p> <p>Erneut muss hier auf die fehlende Verbreitung von FibroScan und manchmal auch spezialisierter Sonographie in der primärärztlichen Versorgung in Deutschland hingewiesen werden. Die Aufnahme der LSM als zentrale Diagnostik in der spezialisierten Abklärung der NAFLD ist realistisch und im deutschen Gesundheitssystem abbildbar.</p>

<p>► Tab. 5 (Fortsetzung)</p>	<p>Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung</p>	<p>Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare</p>
	<p>Holstege: Zum Zusammenhang von Ernährung und Adipositas/NAFLD hätte ich mir jedoch noch eine Stellungnahme zum Konsum von hochverarbeiteten Nahrungsmitteln und dem Zuckergehalt in Nahrung und Getränken gewünscht. Auch liegt darin ein gesellschaftlicher Auftrag, den Verkauf dieser „adipogenen“ Nahrungsmitteln zu limitieren. Unten habe ich einige Arbeiten zum Thema eingefügt. Eine Diskussion und weitere Lit.-Hinweise zum Thema finden sich unter:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Holstege A. Klug entscheiden – Perspektiven: Was sind die entscheidenden Ansätze (Key Questions) für die Zukunft? Z Gastroenterol. 2020 Juli; 58(7): 652–658. German. doi: 10.1055/a-1153-9295. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32659827. ▪ Le J, Jang C. Genetic Variation in Sugar Metabolism Confers a Protective Metabolic Profile. Gastroenterology. 2022 Jan 8; S0016-5085(22)00014-2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.006. Epub ahead of print. PMID: 35007516. ▪ Park WY, Yamakou I, Petersen JM, Hoffmann U, Ma J, Long MT. Sugar-Sweetened Beverage, Diet Soda, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Over 6 Years: The Framingham Heart Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov 6; S1542-3565(21)01178-2. doi: 10.1016/j.cgh.2021.11.001. Epub ahead of print. PMID: 34752964. ▪ Leung CW, Tapper EB. Sugar-sweetened Beverages Are Associated With Increased Liver Stiffness and Steatosis Among Apparently Healthy Adults in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 May 28; S1542-3565(21)00591-7. doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.052. Epub ahead of print. PMID: 34058408; PMCID: PMC8627516. ▪ Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, Angeles JE, Cordero M, Harlow KE, Alazraki A, Durrelle J, Knight-Scott J, Newton KP, Cleeton R, Knott C, Konomi J, Middleton MS, Travers C, Sirilin CB, Hernandez A, Sekkarie A, McCracken C, Vos MB. Effect of a Low Free Sugar Diet vs Usual Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescent Boys: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Jan 22; 321(3): 256–265. doi: 10.1001/jama.2018.20579. Erratum in: JAMA. 2019 Aug 6; 322(5): 469. PMID: 30667502; PMCID: PMC6440226. ▪ Bandy LK, Scarborough P, Harrington RA, Rayner M, Jebb SA. Reductions in sugar sales from soft drinks in the UK from 2015 to 2018. BMC Med. 2020 Jan 13; 18(1): 20. doi: 10.1186/s12916-019-1477-4. PMID: 31931800; PMCID: PMC6956503. ▪ Geidl-Flueck B, Hochuli M, Németh Á, Eberl A, Derron N, Köfeler HC, Tappy L, Bemeis K, Spinas GA, Geiber PA. Fructose- and sucrose- but not glucose-sweetened beverages promote hepatic de novo lipogenesis: A randomized controlled trial. J Hepatol. 2021 Jul; 75(1): 46–54. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.027. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33684506. ▪ Geurtsen ML, Santos S, Gaillard R, Felix JF, Jaddoe VVW. Associations Between Intake of Sugar-Containing Beverages in Infancy With Liver Fat Accumulation at School Age. Hepatology. 2021 Feb; 73(2): 560–570. doi: 10.1002/hep.31611. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33140427; PMCID: PMC7898343. ▪ Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. Nutrients. 2017 Mar 3; 9(3): 230. doi: 10.3390/nu9030230. PMID: 28273805; PMCID: PMC5372893. ▪ DiStefano JK. Fructose-mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis. Cell Mol Life Sci. 2020 Jun; 77(11): 2079–2090. doi: 10.1007/s00018-019-03390-0. PMID: 31760464; PMCID: PMC7440926. ▪ Sofici S, Stanhope KL, Boucher J, Divanovic S, Lanaspas MA, Johnson RJ, Kahn CR. Fructose and hepatic insulin resistance. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020 Aug; 57(5): 308–322. doi: 10.1080/10408363.2019.1711360. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31935149; PMCID: PMC7774304. ▪ Khodami B, Hatami B, Yari Z, Alavian SM, Sadeghi A, Varkaneh HK, Santos HO, Hekmatdoost A. Effects of a low free sugar diet on the management of nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. Eur J Clin Nutr. 2022 Jan 20. doi: 10.1038/s41430-022-01081-x. Epub ahead of print. PMID: 35058605. 	<p>Das Problem der Fruktose-haltigen Getränke wird im Kommentar des Kapitel 4a (Quellen 313–320) diskutiert, zudem im Kapitel Pädiatrie. Zur Vermeidung von Überschneidungen mit anderen Leitlinien wurde auf die DAG, S3 Leitlinie Adipositas (AWMF 050–001) verwiesen, in der hochverarbeitete und zuckerhaltige Nahrungsmittel ausgiebig diskutiert werden. Da die S3 Leitlinie Adipositas unter Beteiligung der DGVS zur Zeit überarbeitet wird, wurde nicht auf einzelne Zitate sondern auf die Leitlinie selbst verwiesen.</p>

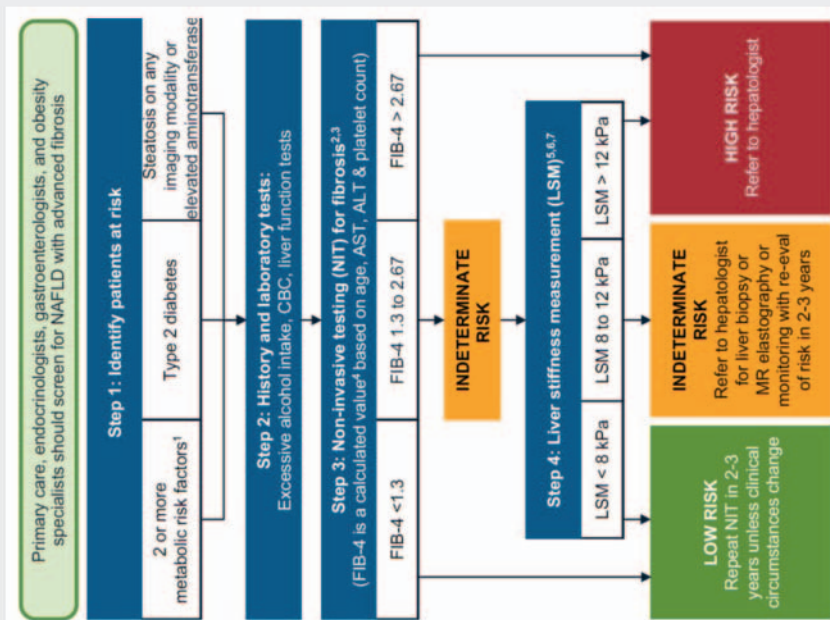
► Tab. 5 (Fortsetzung)	Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung	Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare
<p>Kasper, Nierhoff, Steffen:</p> <p>Seite 24, Tabelle 5: Kriterien für die klinische Diagnose des metabolischen Syndroms:</p> <p>Eine Ergänzung der konkreten Grenzwerte für den Taillenumfang der International Diabetes Federation (IDF; Männer ≥ 94 cm, Frauen ≥ 80 cm) bzw. der American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI; Männer ≥ 102 cm, Frauen ≥ 88 cm) innerhalb der Tabelle könnte für die Leserschaft hilfreich sein, um diese nicht separat nachschlagen zu müssen. Da sich bei den übrigen Messgrößen ebenfalls stets konkrete Angaben zu Grenzwerten finden, würde so eine einheitliche und informative Darstellungsform erreicht. Es könnte vielleicht im Text ergänzend darauf hingewiesen werden, dass für die IDF- Grenzwerte Daten zur Prävalenz kardiovaskulärer Ergebnisse für Deutschland existieren, die allerdings auch zeigen, dass dann in manchen Populationen die Prävalenz des metabolischen Syndroms $> 50\%$ liegt (Männer > 60 Jahre, Frauen > 65 Jahre) [1, 2].</p>	<p>2) Seite 54, Tabelle 6: Differentialdiagnose der Leberverfettung</p> <p>Aus unserer Sicht sollte in der Zeile „Ernährungsbedingte Ursachen“ der Begriff „Metabolisches Syndrom“ nicht als alleinige Begrifflichkeit aufgeführt werden, sondern um den Zusatz NAFLD ergänzt werden, da diese, wie auch auf Seite 9 aufgeführt, als die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms angesehen wird und die Ursache der Leberverfettung darstellt. Hierdurch könnten Unklarheiten vermieden werden, zumal mit der Nennung von „TZDM“ und „Alkohol“ die Liste der Differentialdiagnosen einer Leberverfettung vervollständigt wird.</p> <p>Alternativ könnte man nach Ausschluss einer alkoholinduzierten Steatose und metabolischen Risikofaktoren (primäre NAFLD) dem von Liebe et al. vorgestellten Differentialdiagnostik-Algorithmus zur Abklärung sekundärer Ursachen einer Steatose (sekundäre NAFLD) folgen [3].</p>	<p>Die Grenzwerte für den Taillenumfang der IDF und der AHA/NHLBI wurden in der Tabellenlegende ergänzt. Da es hier lediglich um die Definition des MS geht, wurde aus Gründen der Stringenz auf eine weitere Diskussion verzichtet werden.</p> <p>Die Arbeit von Liebe et al. wurde berücksichtigt. Die Anregung wurde aufgenommen und „Metabolisches Syndrom“ durch „Fettleber im Rahmen des metabolischen Syndroms“ ersetzt</p>
<p>3) Anmerkung zur Nomenklatur MAFLD/NAFLD:</p> <p>Angesichts der seit 2020 laufenden internationalen Debatte zur Nomenklatur MAFLD/NAFLD sowie der Begriff MAFLD in der wissenschaftlichen Fachliteratur derzeit sehr präsent ist und verschiedene Fachgesellschaften diese Terminologie bereits übernommen haben, könnte eine kurze inhaltliche Erläuterung der von Eslam et al. vorgeschlagenen MAFLD-Diagnosekriterien für die Leserschaft eine informative Stütze darstellen.</p> <p>Zudem stellt sich die Frage, ob eine Ergänzung der deutschen Leitlinie für den Fall geplant ist, dass sich im Zuge der aktuellen Abstimmung zwischen der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaft eine einheitliche Lösung hinsichtlich einer neuen Terminologie findet? Hierauf könnte ggf. in einer Fußnote und/oder am Ende der Leitlinie hingewiesen werden.</p>	<p>4) Titel: Leitlinie der aktualisierten S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechsellkrankheiten (DGVS)</p> <p>Formell sollte im Titel die Redundanz des Wortes „Leitlinie“ vor Drucklegung korrigiert werden.</p> <p>Literaturverweise:</p> <ol style="list-style-type: none"> Schunkert H, Moebs S, Hanisch J, et al. The correlation between waist circumference and ESC cardiovascular risk score: data from the German metabolic and cardiovascular risk project (GEMCAS). <i>Clin Res Cardiol</i> 2008; 97: 827–835. Moebs S, Hanisch JU, Aidelburger P, Bramlage P, Wasem J, Jöckel K-H. Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the Metabolic Syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2007; 6: 22. Liebe R, Esposito I, Bock HH, Vom Dahl S, Stindt J, Baumann U, Luedde T, Keitel V. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. <i>J Hepatol</i> 2021; 74:1455–1471. 	<p>MAFLD Diagnosekriterien wurden bislang von Expertengruppen und Stakeholder Panels erstellt. In der ursprünglichen Fassung der Kommentare ist die Arbeit von Eslam et al. zitiert und die Begründung für ein zumindest vorläufiges Belassen der alten Nomenklatur gegeben. Eine erneute Aufarbeitung erfolgt durch die Steuerungsgruppe sobald sich die internationalen Fachgesellschaften AASLD und EASL positioniert haben.</p> <p>Der Titel wurde geändert. Hier lag ein Copy paste Fehler vor.</p>

<p>► Tab. 5 (Fortsetzung)</p>	<p>Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung</p> <p>NovoNordisk: Das Verfahren der Leitlinienerstellung ist in dem Dokument sehr transparent dargestellt. 16 Fachgesellschaften, die bei der Versorgung von Menschen mit einer Fettleber klinisch relevant sind, wurden eingebunden. Das Ziel der Leitlinie ist, „in der hausärztlichen, internistischen, ernährungsmedizinischen, chirurgischen, radiologischen, kardiologischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.“ Seite 10).</p> <p>Zu empfehlen wäre, dass in dem Dokument die Rolle der Endokrinologen und Diabetologen stärker hervorgehoben wird, da diese Berufsgruppen in der jetzigen Leitlinienfassung bisher nur am Rande erwähnt werden. Gerade vor dem Hintergrund, dass diese Berufsgruppe wahrscheinlich die meisten Hochrisikopatienten (Menschen mit Fettleber) betreut, wäre dies von besonderer Bedeutung. In der Leitlinie (Seite 51) wird erwähnt, dass ca. 2/3 aller Patienten mit einem Typ 2 Diabetes eine Fettleber und davon wiederum 1/3 eine NASH ausweisen. Auch haben Diabetologen derzeit die meiste Erfahrung im Umgang mit und Einsatz von Medikamenten, die aktuell am vielversprechendsten scheinen, wie z. B. die GLP-1-Rezeptoragonisten [zur Übersicht siehe 1].</p> <p>Ziel der Autorengruppe der Konsultationsfassung der Leitlinie war es auch, eine praxisrelevante Leitlinie zu gestalten. So werden diagnostische und spezialisierte Verfahren, inklusive Lebertransplantation ausführlich beschrieben. Hingegen könnte die hausärztliche und allgemein-internistische Vorgehensweise noch etwas deutlicher hervorgehoben werden mit ergänzenden praxisrelevanten Handlungsanweisungen und einem Fokus auf nicht-alkoholische Leberfetterkrankung (NAFLD). Interventionelle Therapieansätze inkl. Lebertransplantation werden ausführlich zusammenfasst. Es wäre zu empfehlen, die medikamentöse Therapie der NAFLD und ihrer Komorbiditäten ausführlicher darzustellen (siehe spezifische Hinweise). Der wichtige Versorgungspfad von der hausärztlichen zur fachärztlichen Versorgungsebene, wie z. B. Screening (1 Seite: Seite 33–34) und diagnostischer Algorithmus (Seite 42–44) könnte stärker betont werden.</p>	<p>Die ► Abb. 2 der Leitlinie auf Seite 43 beschreibt einen klinischen Pfad der Risikostratifizierung in der Primärversorgung sehr gut. In der jetzigen Konsultationsfassung werden klinische Risikostratifizierungen der allgemeinen Medizin mit der Elastographie gleichgesetzt. Es wäre zu überdenken, ob der in ► Abb. 1 der Konsultationsfassung erwähnte Screeningalgorithmus (Seite 36) etwas klarer dargestellt werden könnte. Hier ist die aktuelle Empfehlung der amerikanischen Gesellschaft für Gastroenterologie (AGA) vom November 2021 beispielhaft [2]. Sie fokussiert sich auf Menschen/Patienten mit erhöhtem Risiko (FIB-4) und empfiehlt eine klare Stufendiagnostik, die auch insbesondere die Diabetologen miteinbezieht. Siehe im Folgenden auch ► Abb. 1, die der Publikation der AGA „Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease“ entnommen ist [2].</p> <p>Begleitende Komorbiditäten oder ihr die bezügliches Risiko sollten klarer herausgearbeitet werden. Patienten mit Diabetes müssen auf eine Fettleber gescreent werden und umgekehrt. Hier könnte im Kapitel „Prognose und Screening“ der FIB4-Score erwähnt (Seite 33 ff.) empfohlen werden.</p> <p>Die Integration eines klaren klinischen Pfads mit Berücksichtigung der Diabetologen wäre zu empfehlen und könnte dem auf Seite 9 benannten „therapeutischen Nihilismus“ entgegenwirken.</p>
	<p>Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare</p> <p>Diabetologen und Endokrinologen wurden als Autoren und Arbeitsgruppenleiter sowie gleichberechtigte Mitglieder der Konsensuskonferenz und Delphirunde berücksichtigt. Eine umfassende Diskussion des Zusammenhangs von Diabetes und Fettleber ist erfolgt.</p> <p>Diese Anregung wurde initial schon umgesetzt: Die Komorbiditäten sind in dem Statements des Kapitel Screening genannt; die Empfehlung zum Screening von Patienten mit Diabetes auf eine Fettleber hin, ist Teil einer Empfehlung im Kapitel „Prognose und Screening“. FIB-4 ist Bestandteil des Screening-Algorithmus.</p>	<p>Es handelt sich bei ► Abb. 2 nicht wie irrtümlicherweise vom Kommentator angenommen um einen klinischen Pfad der Risikostratifizierung in der Primärversorgung. Dieser Pfad ist in ► Abb. 1 unter Nennung von FIB-4 abgebildet. FIB-4 ist also bereits Bestandteil der Stufendiagnostik und des Screening-Algorithmus. Ebenso sind Diabetologen in Deutschland auch Teil der primärärztlichen Versorgung.</p> <p>► Abb. 2 beschreibt den diagnostischen Algorithmus in der spezialisierten Versorgung (also Gastroenterologie/Hepatologie). Der Stellenwert der Diabetologen wird im Kommentar zum Screeningkapitel umfassend diskutiert: „Ein umfassendes Risikopopulationsscreening in Deutschland kann aufgrund des Zugangs zu den Patienten nur in den Händen der Hausärzte (bzw. primärärztlich versorgenden Ärzte) liegen, ... unterstützt durch Diabetologen und Kardiologen. Diese Ärztgruppe ist besonders geeignet, in der Breite die wesentlichen Risikoerkrankungen für NAFLD zu identifizieren und somit das individuelle NAFLD-Risiko bei diesen Patienten zu bestimmen ...“</p>

► Tab. 5 (Fortsetzung)

Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung

Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare



► **Abb. 1** Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease (AGA, Nov 2021 [2]) [reinf].

<p>► Tab. 5 (Fortsetzung)</p>	<p>Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung</p> <p>Wir empfehlen eine Dosierungsergänzung für Liraglutid und Semaglutid in der gesamten Leitlinie aufzunehmen, da sich die Dosierungen dieser Therapien in Typ 2 Diabetes (Liraglutid 1,2 mg und 1,8 mg/Tag und Semaglutid 0,5 mg, 1,0 mg und 2,0 mg/Woche) und Adipositas (Liraglutid 3,0 mg/Tag und Semaglutid 2,4 mg/Woche) unterscheiden.</p> <p>Wie in der Leitlinie aufgeführt, konnte für GLP-1-Rezeptoragonisten, wie z. B. Liraglutid und Semaglutid eine effektive Verringerung des Gehalts an Leberfett und der Entzündungsaktivität gezeigt werden. Es ist davon auszugehen, dass hier Effekte der Gewichtsreduktion und mögliche weitere direkte Effekte, z. B. anti-inflammatorische Aktivität, eine Rolle spielen.</p> <p>Zu empfehlen wäre daher, NAFLD/NASH als Kriterium für die Initiierung einer Differentialtherapie aufzunehmen. Auch wenn Studien mit einer Patientenzahl von < 100 für Liraglutid eher noch klein waren, wurde eine verringerte Progression der Fibrose in der mit Liraglutid behandelten Gruppe deutlich. In einer Phase 2 Studie mit Semaglutid (n = 320) zeigte sich bei einer Dosierung von 0,4 mg/Tag über 72 Wochen bei 59 % der Probanden eine Resolution der NASH ohne eine Verschlechterung der Fibrose (gegenüber 17 % unter Placebo) [18]. Die Fibrisierung wurde nicht signifikant beeinflusst. Dies könnte jedoch mit Studiendauer und der Patientenpopulation zusammenhängen.</p> <p>Mit großem Interesse werden entsprechende Studien mit deutlich längerer Laufzeit und klinisch relevanten Endpunkten oder auch GLP-1-basierten Kombinationspräparaten erwartet. Diese könnten neue Zusammenhänge zwischen sogenannter ektopter Fettsäureakkumulation beim metabolischen Syndrom mit seinen Manifestationen, wie z. B. NAFLD und seinen Folgen zeigen [3].</p> <p>Im Kapitel „medikamentöse Therapie bei Adipositas“ (Seiten 66–67) könnten die Vorteile einer Gewichtsreduktion, wie ebenso in Kapitel 4a empfohlen (Seite 56), erneut erwähnt oder hierauf Bezug genommen werden. Auch auf die Notwendigkeit einer Gewichtsreduktion von mindestens 10 % in Bezug auf NASH und Fibrose (Seite 56) sollte eingegangen werden, insbesondere im Hinblick auf die Unterschiede in der Wirksamkeit der derzeit zugelassenen Antiadiposita. Hierbei konnte insbesondere unter Semaglutid bei Menschen mit Adipositas eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von über 10 % (Placebo bereinigt) in Phase 3 Studien gezeigt werden [17], welche laut der Leitlinie für eine Verbesserung der Fibrose notwendig ist.</p> <p>In diesem Kapitel (Seite 67, Absatz 3) sind bisher Therapien aufgelistet, die in Deutschland nicht auf dem Markt verfügbar (Fixdosis-Kombination von Bupropion und Naltrexon) oder nicht zugelassen sind (Fixdosis-Kombination von Phentermin und Topiramate; Lorcaserin). Daher empfehlen wir, diese Behandlungsoptionen an dieser Stelle nicht zu integrieren.</p> <p>Für SGLT-2-Inhibitoren gilt, dass sie reduzierende Effekte auf die Leberverfettung haben und insbesondere die Herzinsuffizienz als Komorbidität günstig beeinflussen. Patienten mit Herzinsuffizienz weisen ebenso ein hohes Risiko für die NAFLD auf und umgekehrt. Letztere Patientenzugangspopulation ist in der Konsultationsfassung bisher nicht erwähnt, obgleich diese eine wachsende Population darstellt [4, 5].</p> <p>Die Integration eines klaren klinischen Pfades mit Berücksichtigung der Diabetologen wäre zu empfehlen, und könnte dem auf Seite 9 benannten „therapeutischen Nihilismus“ entgegenwirken.</p> <p>In der Leitlinie könnte z. B. am Ende des Dokuments auf aktuelle „Gaps of Evidence“ oder Perspektiven für weitere klinische Forschung eingegangen werden. Hier wäre eine Positionierung hinsichtlich gewünschter klinischer hepatologischer Endpunkte für Studien wünschenswert, genauso wie eine Formulierung explorativer Parameter, die eventuell in kardio-renal Endpunktstudien mit neuen Substanzen zur Adipositas- oder Diabetestherapie mit aufgenommen werden sollten. Auch eine Positionierung zu weiteren klinischen Studien mit der primären Indikation NASH wäre wünschenswert.</p>	<p>Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare</p> <p>Der Hinweis auf unterschiedliche Dosierungen wurde in die Legende der Abb. 3 übernommen.</p> <p>Generell werden für keine Präparate genaue Dosierungangaben in Leitlinientexte aufgenommen. Dies bezieht sich auch auf Liraglutid und Semaglutid.</p> <p>Die Steuerungsgruppe wird nach Publikation der Studienergebnisse regelmäßig überprüfen welche Ergebnisse in die Leitlinie einfließen können.</p> <p>Die nicht-medikamentöse Therapie der Gewichtsreduktion werden im Kapitel 4a abgehandelt. Eine Wiederholung ist aus Stringensgründen hier nicht vorgesehen.</p> <p>Es handelt sich hierbei um zugelassene Therapieformen in den USA, die im Kommentartext stehen. Es handelt sich nicht um eine Empfehlung.</p> <p>Die Anmerkung bzgl. Herzinsuffizienz wurde in den Kommentar aufgenommen.</p> <p>s. o. Diabetologen wurden im Screening und in der Diagnostik berücksichtigt.</p> <p>Auf diese für einen Review oder State of the Art Artikel wichtigen Hinweise wurde in der Leitlinie bewusst verzichtet. Es handelt sich hier um eine <u>evidenzbasierte Unterstützung</u> von Diagnostik und Therapie.</p>
--------------------------------------	--	--

► Tab. 5 (Fortsetzung)		Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung		Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare	
Novonordisk: Spezifische Hinweise					
Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Änderung	Änderung	Kommentare
GLP-1 Agonisten	GLP-1 Rezeptoragonisten	GLP-1 Rezeptoragonisten binden und aktivieren die GLP-1 Rezeptoren. Somit sind diese Agonisten des GLP-1 Rezeptors [6].	GLP-1 Rezeptoragonisten	GLP-1 Rezeptoragonisten	Die Bezeichnung GLP-1 Rezeptoragonist oder GLP-1 Analogon wird statt GLP-1 Agonist eingesetzt. Das Beispiel in der Klammer wird gestrichen. Eine Hinzunahme von „Übergewicht >27“ ist produktspezifisch und wird nicht eingefügt.
	GLP-1 Rezeptoragonisten (Semaglutid 2,4 mg/Woche, Liraglutid 3,0 mg/Tag) Orlistat	Seit 6. Januar ist Semaglutid 2,4 mg/Woche neben Liraglutid 3,0 mg/Tag als zugelassene Therapie für Menschen mit Übergewicht oder Adipositas von der Europäischen Kommission zugelassen [7].	GLP-1 Rezeptoragonisten (Semaglutid 2,4 mg/Woche, Liraglutid 3,0 mg/Tag) Orlistat	GLP-1 Rezeptoragonisten (Semaglutid 2,4 mg/Woche, Liraglutid 3,0 mg/Tag) Orlistat	
Legende: ... #bislang liegt hier nur eine Zulassung für Liraglutid vor	Der Satz sollte gelöscht werden.				In der Abbildung wurde jetzt neu Liraglutid nur als Beispiel erwähnt. Im Kommentartext wird als GLP-1 Agonist zusätzlich Semaglutid erwähnt.
GLP-1 Agonisten und SGLT2 Inhibitoren sind nur in Kombination mit Metformin zugelassen (bzw. als Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit). Die nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes von 2020 sieht bei Typ-2-Diabetes mit Risikofaktoren eine Kombinationstherapie von Metformin + SGLT2 Inhibitoren oder GLP-1 Agonisten vor; ohne Risikofaktoren sogar Metformin-Monotherapie. Die Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes (Langfassung, 2. Auflage) ist in der Konsultationsfassung abruflbar unter: https://www.leitlinien.de/mbd/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-2auf1-konsultation.pdf .	GLP-1 Rezeptoragonisten und SGLT2 Inhibitoren sind als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist, zugelassen, sowie zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Die nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes von 2021 sieht bei Typ-2-Diabetes mit Risikofaktoren eine Kombinationstherapie von Metformin + SGLT2 Inhibitoren oder GLP-1 Rezeptoragonisten vor; ohne Risikofaktoren Metformin-Monotherapie. Die Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes (Langfassung, 2. Auflage) ist abrufbar unter: https://www.leitlinien.de/mbd/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-2auf1-konsultation.pdf (momentan funktioniert der Link zur Konsultationsfassung nicht, bitte den finalen Link an dieser Stelle integrieren).	Laut der Fachinformation von GLP-1 Rezeptoragonisten Semaglutid [8], Dulaglutid [9] und Liraglutid [10] sowie SGLT2 Inhibitoren Dapagliflozin [11] und Empagliflozin [12] sind sowohl als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, als auch zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes zugelassen. Die neueste Version der „Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes“ wurde im Jahr 2021 veröffentlicht [13]. Wir empfehlen, das Wort „sogar“ zu löschen, da dies eher eine subjektive Formulierung darstellt. Die neueste Version der „Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes“ wurde im Jahr 2021 veröffentlicht und sollte an dieser Stelle zitiert werden [13].	GLP-1 Rezeptoragonisten (Semaglutid 2,4 mg/Woche, Liraglutid 3,0 mg/Tag) Orlistat	Der Satz wurde entsprechend dem Vorschlag gelöscht. Die neueste Version der nationalen Versorgungsleitlinie wird durch Verweis auf die entsprechende AWMF-Internetseite gewährleistet. Das Wort wurde gestrichen.	

► Tab. 5 (Fortsetzung)

Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung

Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare

<p>Eine Therapie mit Semaglutid bei NASH und NASH Fibrose im Stadium F1-F3 (62% der Patienten hatten einen T2DM) war mit einer häufigeren Resolution der NASH, allerdings ohne signifikante Verbesserung der Fibrose assoziiert [381].</p>	<p>Eine Therapie mit Semaglutid bei NASH und NASH Fibrose im Stadium F1-F3 (62% der Patienten hatten einen T2DM) ist mit einer signifikanten Resolution der NASH, allerdings ohne signifikante Verbesserung der Fibrose assoziiert [381].</p>	<p>Zitat aus der in der Leitlinie zitierten Publikation [381]: „This phase 2 trial involving patients with NASH showed that treatment with semaglutide resulted in a significantly higher percentage of patients with NASH resolution than placebo. However, the trial did not show a significant between-group difference in the percentage of patients with an improvement in fibrosis stage.“</p>	<p>Der Kommentar wurde entsprechend geändert.</p>
<p>Zudem zeigten GLP-1 Analoga positive Effekte in kardiovaskulären Endpunktstudien und haben vergleichsweise wenige Kontraindikationen, z. B. Vorliegen oder erhöhtes Risiko für Pankreatitis, Pankreaskarzinom oder C-Zell Karzinom der Schilddrüse.</p>	<p>Kommentar: Eine konkretere Formulierung von den positiven Effekten der GLP-1 Rezeptoragonisten auf kardiovaskulären Endpunkten in klinischen Studien wäre zu empfehlen. Vorschlag: .. GLP-1 Analoga positive Effekte in kardiovaskulären Endpunktstudien (3P-MACE, kardiovaskulärer Tod, nicht tödlichen Schlaganfall, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität) und haben vergleichsweise wenige Kontraindikationen ...</p>	<p>Mehrere GLP-1 Rezeptoragonisten haben bislang über günstige kardiovaskuläre Ergebnisse berichtet. Einer Metaanalyse zufolge verringerte GLP-1 Rezeptoragonisten die Häufigkeit größerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) um 14% (HR = 0,86, 95% CI 0,79–0,94, P = 0,006). GLP-1 Rezeptoragonisten verringerte auch das Risiko eines kardiovaskulären Todes um 13% (P = 0,016), eines nicht tödlichen Schlaganfalls um 16% (P = 0,007), einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 10% (P = 0,023) und der Gesamtmortalität um 12% (P = 0,012) [14]. Die Wirkung von GLP-1 Rezeptoragonisten beschränkt sich nicht nur auf die Verbesserung bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Blutzuckerkontrolle, Dyslipidämie, Gewicht oder arterielle Hypertonie, sondern konnte sich auch positiv auf die Endothelfunktion, koronare Ischämie und Herzversagen auswirken [15]. Darüber hinaus wird in der Nationalen Versorgungsleitlinie zu Typ 2 Diabetes eine Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten oder SGLT-2 Inhibitoren in Kombination mit Metformin bei Patienten mit hohem Risiko für diabetasoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse oder bei Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung [13].</p>	<p>Dem Vorschlag wurde entsprochen. Der Kommentartext wurde geändert.</p>

► **Tab. 5** (Fortsetzung)

Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung

Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare

<p>Zudem zeigten GLP-1 Analoga positive Effekte in kardiovaskulären Endpunktstudien und haben vergleichsweise wenige Kontraindikationen, z. B. Vorliegen oder erhöhtes Risiko für Pankreatitis, Pankreaskarzinom oder C-Zellkarzinom der Schilddrüse.</p>	<p>... GLP-1 Rezeptoragonisten haben ebenso vergleichsweise wenige Kontraindikationen, z. B. ein Verdacht auf oder eine bestehende Pankreatitis sowie eine Schwangerschaft und Stillzeit.</p>	<p>Nach der Fachinformationen von Semaglutid [8], Dulaglutid [9] und Liraglutid [10] sind ein Verdacht auf oder eine bestehende Pankreatitis sowie eine Schwangerschaft oder Stillzeit Kontraindikationen für GLP-1 Rezeptoragonisten, nicht jedoch ein Pankreaskarzinom oder ein C-Zell-Karzinom der Schilddrüse.</p>	<p>Der Kommentartext wurde entsprechend geändert.</p>
<p>SGLT2 Inhibitoren sollten bei einer GFR < 60 ml/min in der Dosis reduziert und bei < 45 ml/min abgesetzt werden.</p>	<p>Der Hinweise zu eGFR von SGLT-2-Hemmern sollte aktualisiert werden.</p>	<p>Empagliflozin ist aktuell bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit oder ohne Typ 2 Diabetes bis zu einer eGFR von 20 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl von 20 ml/min eine Therapie mit zugelassen [12]. Zudem ist der Therapiebeginn mit Dapagliflozin bei Typ 2 Diabetes, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz bis zu einer unteren GFR-Grenze von ≥ 25 ml/min empfohlen [11].</p>	<p>Der Kommentartext wurde vereinfacht. Es wurde auf die jeweiligen Fachinformationen verwiesen.</p>

<p>► Tab. 5 (Fortsetzung)</p>	<p>Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung</p>		<p>Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare</p>
<p>Aufgrund der günstigen Effekte auf die NASH sollten bei nicht-zirrhoischen NAFLD Patienten mit Adipositas und Indikation zur medikamentösen Gewichtsreduktion Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Agonisten, z. B. Liraglutid, eingesetzt werden.</p>	<p>Liegt eine der Indikationen zur Anwendung von Liraglutid oder Orlistat vor, kann die Therapie günstig auf NAFLD bzw. histologisch gesicherter NASH wirken.</p>	<p>Aufgrund der günstigen Effekte auf die NASH sollten bei nicht-zirrhoischen NAFLD Patienten mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m²) oder Adipositas und Indikation zur medikamentösen Gewichtsreduktion Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Rezeptoragonisten, z. B. Semaglutid 2,4 mg/Woche und Liraglutid 3,0 mg/Tag, eingesetzt werden.</p> <p>Liegt eine der Indikationen zur Anwendung von Semaglutid 2,4 mg/Woche, Liraglutid 3,0 mg/Tag oder Orlistat vor, kann die Therapie günstig auf NAFLD bzw. histologisch gesicherter NASH wirken.</p>	<p>Semaglutid wurde in den Kommentartext mit den produktspezifischen Charakteristika aufgenommen. Dosierungsangaben werden grundsätzlich nicht in die Leitlinie aufgenommen.</p>
<p>Liegt eine der Indikationen zur Anwendung von Liraglutid oder Orlistat vor, kann die Therapie günstig auf NAFLD bzw. histologisch gesicherter NASH wirken.</p>	<p>Obwohl es keine zugelassenen Medikamente für die Indikation NAFLD mit Adipositas gibt, zeigen klinische Studien bei Patienten mit NASH einen positiven Effekt einer Therapie mit Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Agonisten, von denen Liraglutid in einer Dosierung von 3,0 mg/Tag s. c. in Deutschland für die Therapie der Adipositas zugelassen ist [405].</p>	<p>Obwohl es keine zugelassenen Medikamente für die Indikation NAFLD mit Adipositas gibt, zeigen klinische Studien bei Patienten mit NASH einen positiven Effekt einer Therapie mit Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Agonisten, von denen Semaglutid 2,4 mg/Woche s. c. und Liraglutid 3,0 mg/Tag s. c. in Deutschland für die Therapie der Adipositas zugelassen ist [405].</p>	<p>Dosierungsangaben werden grundsätzlich nicht in die Leitlinie aufgenommen.</p>
<p>Eine aktuelle Studie untersuchte Semaglutid, welches bislang in Deutschland nur zur Therapie des T2DM zugelassen ist, bei NASH.</p>	<p>Eine aktuelle Studie untersuchte Semaglutid, welches bislang in Deutschland zur Therapie von T2DM sowie Übergewicht und Adipositas zugelassen ist, bei NASH.</p>	<p>Eine aktuelle Studie untersuchte Semaglutid, welches bislang in Deutschland zur Therapie von T2DM sowie Übergewicht und Adipositas zugelassen ist, bei NASH.</p>	<p>Der Kommentartext wurde entsprechend geändert.</p>
<p>Die in dieser Phase 2 Studie getesteten täglichen Injektionen entsprechen allerdings einer höheren Dosierung als derzeit in Deutschland zur Behandlung des T2DM (in Kombination mit Metformin) zugelassen ist.</p> <p>Neben diesen Therapieoptionen ist in Deutschland noch die Fixdosis-Kombination von Bupropion und Naltrexon zur Gewichtsreduktion zugelassen.</p>	<p>Die in dieser Phase 2 Studie getesteten täglichen Injektionen entsprechen weitgehend der wöchentlichen Dosis (2,4 mg), welche in Deutschland zur Gewichtsregulierung bei erwachsenen Patienten zugelassen ist.</p>	<p>Die in dieser Phase 2 Studie getesteten täglichen Injektionen entsprechen weitgehend der wöchentlichen Dosis (2,4 mg), welche in Deutschland zur Gewichtsregulierung bei erwachsenen Patienten zugelassen ist.</p>	<p>Hinweise zur Dosis von Semaglutid in der Adipositas-therapie wurden aufgenommen.</p>
<p>Neben diesen Therapieoptionen ist in Deutschland noch die Fixdosis-Kombination von Bupropion und Naltrexon zur Gewichtsreduktion zugelassen.</p> <p>In den USA sind außerdem die Fixdosis-Kombination von Phentermin und Topiramat sowie Lorcaserin zur Gewichtsreduktion zugelassen. Zu beiden fehlen Daten zur Beeinflussung von NAFL oder NASH [407].</p>	<p>... zugelassen, jedoch auf dem deutschen Markt nicht verfügbar.</p>	<p>Der Satz könnte gelöscht werden.</p>	<p>Die Kombinationstherapie wurde aufgenommen, da sie in den USA zugelassen und verfügbar ist.</p>

▶ Tab. 5 (Fortsetzung)

Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung

Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare

In Phase 3 befinden sich derzeit Obeticholonsäure (FXR-Agonist), Resmetrom (THR- β Agonist) sowie Aramchol (SCD-1 Inhibitor) ...	In Phase 3 befinden sich derzeit Obeticholonsäure (FXR-Agonist), Semaglutid (GLP-1 Rezeptoragonist), Resmetrom (THR- β Agonist) sowie Aramchol (SCD-1 Inhibitor) ...	Semaglutid befindet sich aktuell in einer Phase 3 Studie, in der Semaglutid versus Placebo in Menschen mit NASH untersucht wird [16].	Die genannte Studie wurde in der Tabelle ergänzt.
Aufgelistete Studien mit GLP-1 Rezeptoragonisten	Aufnahme der laufenden Phase 3 Studie mit Semaglutid in Menschen mit NASH in der Tabelle (siehe unten). Korrektur der Wirkstoffangabe der Phase 2 Studie mit Semaglutid (0,1–0,4 mg) und Korrektur der Ergebnisse der LEAN Studie in der Tabelle		

4. Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie bei AMBOSS und auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht. Eine englische Kurzversion der Leitlinie wird ebenfalls in der Zeitschrift für Gastroenterologie publiziert.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit beträgt etwa fünf Jahre (30. September 2026). Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert. Die Steuergruppe wird jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie prüfen. Als Ansprechpartnerin steht Frau Lorenz (leitlinien@dgvs.de) von der DGVS Geschäftsstelle zur Verfügung.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Lammert F, Jansen PL, Lerch MM. Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021. De Gruyter. 2019