Hans-Holger Bleß
Dr. rer. nat. Ines Witte

Diagnostik der Metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH)

Übersichtsarbeit, Teil 2

Die wirtschaftlichen Folgen der MASLD und MASH sind beträchtlich, mit direkten jährlichen Kosten in Milliardenhöhe für das Gesundheitssystem. Auch hierin begründet sich die Notwendigkeit, die Krankheitslast effektiv zu adressieren. Eine verbesserte Koordination und Bewusstseinsbildung unter Ärzten sowie eine Anpassung gesundheitspolitischer Rahmenbedingungen sind nötig, um eine effektivere Früherkennung und Behandlung von MASH zu ermöglichen. Hierzu gehören die Implementierung von Screening-Maßnahmen in Disease-Management-Programme (DMP), die Integration der transienten Elastographie in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung sowie die Standardisierung diagnostischer Verfahren.

>> In der aktuellen S2k-Leitlinie wird ein Screening-Algorithmus für die Früherkennung von MASH dargestellt, welcher von Hausärzten auch im klinischen Alltag durchgeführt werden kann. Ein Screening-Verfahren ist für die Diagnose einer MASLD von großer Bedeutung, da die Symptome einer beginnenden und oft auch mittelgradigen MASH häufig sehr unspezifisch sind (z. B. Leistungsminderung, Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden) und somit nicht direkt auf das Vorliegen dieser spezifischen Erkrankung hinweisen.

Daher soll in bekannten Risikopopulationen ein Screening-Verfahren angewendet werden, das frühzeitig potenzielle Patienten mit beginnender oder auch bereits höhergradiger MASH identifizieren kann. Zentrale, durch epidemiologische Studien identifizierte Risikogruppen für die Entwicklung einer MASLD sind insbesondere Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2, einer Adipositas oder einem metabolischen Syndrom (1), welches gemäß den Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) Diabetes mellitus Typ 2 beziehungsweise einen Nüchternblutzucker ≥100 mg/dL (≥ 5,6 mmol/L) und eine stammbetonte Adipositas als zentrale Faktoren neben erhöhten Triglyceriden, erniedrigtem HDL-Cholesterin und einem erhöhten Blutdruck beinhaltet (2). Die aktuelle S2k-Leitlinie empfiehlt daher explizit eine umfassende Stoffwechseldiagnostik bei Patienten mit Lebersteatose, welche diese Parameter mit beinhaltet.

Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren soll je nach Verfügbarkeit initial eine der folgenden Untersuchungen durchgeführt werden: Labordiagnostik mit den Leberwerten GPT (ALT) und GOT (AST), eine Ultraschalluntersuchung oder eine Berechnung des Fatty Liver Index. Der Fatty Liver Index (FLI) setzt sich aus einfach messbaren Werten wie der Größe, dem Gewicht und dem Taillenumfang sowie aus den Laborwerten Triglyceride und Gamma-GT zusammen und kann bei einem Grenzwert ≥ 60 mit einer Spezifität von 86% und einer positiven Likelihood Ratio von 4,3 eine Leberverfettung (Steatosis hepatis) erkennen (3).

Bei wiederholt oder kontinuierlich erhöhten GPT-(ALT)-Werten soll zur differenzialdiagnostischen Hepatopathiediagnostik direkt eine Zuweisung zu einem Gastroenterologen/Hepatologen erfolgen, bei einem primär auffälligen Ultraschallbefund oder einem Fatty Liver Index über 60 sollte zur Abklärung der Lebersteatose der FIB-4- oder NFS-Score berechnet werden (vgl. Abschnitt Fibrosescores). Die Abfolge von FLI und FIB-4 ist in einem Risikokollektiv mit Typ-2-Diabetikern dezidiert für das Screening untersucht worden (4). Bei einem hohen Risikoergebnis des FIB-4 oder NFS soll dann die Zuweisung an einen Gastroenterologen oder Hepatologen erfolgen, bei einem intermediären Risiko kann eine Zuweisung erwogen werden oder eine regelmäßige Verlaufskontrolle mittels GPT (ALT) durchgeführt werden, die auch bei niedrigem Risiko empfohlen wird (3).

Die Intervalle der klinischen Nachkontrollen bei MASLD-Patienten richten sich nach der Risikokonstellation und werden von der Europäischen Lebergesellschaft EASL wie folgt angegeben: Patienten mit blander Steatose ohne erhöhtes Risiko in den Fibrosemarkern können in 2-jährigem Abstand kontrolliert werden, bei normalen Leberenzymen im Verlauf und fehlender Steatose im Ultraschall kann das Intervall sogar 3–5 Jahre betragen (5).

Bei den Fachärzten für Gastroenterologie und Hepatologie erfolgt dann die klinische Risikostratifizierung unter Berücksichtigung von potenziellen Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten sowie ein weiteres Kernelement der nichtinvasiven Diagnostik bei MASLD, die Elastographie, bei der eine standardisierte, untersucherunabhängige Lebersteifigkeitsmessung zur verlässlichen Beurteilung des Risikos einer höhergradigen Fibrose erfolgt.

Zusammenfassung

Der 2. Teil der Übersichtsarbeit zur Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Metabolisch assoziierter Steatohepatitis (MASH) thematisiert die Herausforderungen und Empfehlungen unter Berücksichtigung der aktuellen S2k-Leitlinien. Der diagnostische Algorithmus fokussiert auf ein Screening-Verfahren für die Früherkennung von MASH, wobei Hausärzte zentrale Akteure sind. Bei erhöhten Leberwerten oder auffälligem Fatty Liver Index sind weitere Untersuchungen und ggf. die Zuweisung zu einem Facharzt vorgesehen.

Besonders bei Risikogruppen wie Personen mit Typ-2-Diabetes, Adipositas oder metabolischem Syndrom ist eine frühzeitige Identifikation essenziell, um präventiv agieren zu können. Eine umfassende Stoffwechseldiagnostik ist Voraussetzung, um die Progression der Erkrankung zu verhindern.

Die Versorgungssituation in der Diagnostik von MASH ist allerdings durch eine Reihe von Limitationen gekennzeichnet, darunter die begrenzte Anwendung des Screening-Algorithmus und die Herausforderungen bei der definitiven Diagnosestellung mittels Leberbiopsie. Die Diskrepanz zwischen der diagnostizierten Anzahl von MASH-Fällen und der vermuteten Prävalenz deutet auf eine signifikante Anzahl undiagnostizierter Fälle hin, was letztlich auch therapeutische Defizite nach sich zieht.

Schlüsselwörter

Fettleber, Steatohepatitis, Screening-Algorithmus, Versorgungssituation, Handlungsempfehlungen

Crossref/doi

http://doi.org/10.24945/MVF.03.24.1866-0533.2598

Ein stark erhöhter Lebersteifigkeitswert von über 12 kPa bei Verwendung der sogenannten vibrationskontrollierten transienten Elastographie (VCTE) kann bereits als Grundlage für eine multimodale Therapie dienen. Die Indikation für eine Leberbiopsie bei klinisch unklarem Fibrosestatus wird in dem Kapitel 2.2 Invasive Diagnostik weiterführend erläutert (3).

Versorgungssituation in der Diagnostik von MASH

Die Versorgungsituation in der Diagnostik der MASH in Deutschland und weltweit ist aktuell aufgrund multipler Faktoren weiterhin stark begrenzt und in mehreren Aspekten der Patientenversorgung und Organisation signifikant optimierbar (6). Der in der Leitlinie dargestellte Screening-Algorithmus ist in großen Bereichen Deutschlands noch nicht flächendeckend etabliert und durch diverse strukturelle und finanzielle Bedingungen aktuell in vielen klinischen und ambulanten Bereichen der gastroenterologischen und allgemeinmedizinischen Versorgung nur begrenzt umsetzbar (3).

Ein zentraler Engpass ist die definitive Diagnosestellung, welche eine Leberbiopsie voraussetzt. Diese wird jedoch von vielen Patientinnen und Patienten aufgrund des hohen Aufwands – häufig ist für die Durchführung einer Biopsie ein stationärer Aufenthalt notwendig – und des damit verbundenen Komplikationsrisikos abgelehnt. Dadurch kommt es zu einer geringen Diagnoserate der nur histologisch nachweisbaren MASH im Vergleich zur vermuteten Prävalenz innerhalb der Gesamtgruppe der Patienten und Patientinnen mit MASLD. Ob dieser histologische Nachweis der MASH auch Voraussetzung für die Indikation zukünftiger neuer MASH-Medikamente sein wird, ist derzeit nicht absehbar.

Basierend auf Daten der gesetzlichen Krankenversicherung aus dem Jahr 2018 wurde bei 4,66% der Versicherten eine MASLD diagnostiziert, eine MASH hingegen nur bei 0,09%. Dieser Unterschied steht nicht im erwartbaren Verhältnis zur Gesamtzahl der MASLD-Diagnosen (7). Eine MASH liegt laut Studienergebnissen erwähnt bei 5–20% der MASLD vor, bei Personen mit einer MASLD und einem komorbiden Diabetes mellitus sei die MASH-Wahrscheinlichkeit sogar bei ca. 40% anzusiedeln (8–11). Somit liegt die Anzahl der Patienten mit tatsächlicher MASH-Diagnose sehr wahrscheinlich deutlich unter dem realistisch anzunehmenden Niveau, weshalb viele Patientinnen und Patienten undiagnostiziert und somit möglicherweise auch unzureichend therapiert bleiben.

Häufigkeiten von diagnostizierten Fettlebererkrankungen

Die Prävalenz der mit Metabolischer Dysfunktion assoziierten Steatotischen Fettlebererkrankung ist hoch, weltweit leiden mehr als 25% der Erwachsenenpopulation an MASLD (11). Deutschland war im Jahr 2016 bezüglich der geschätzten landesweiten Prävalenz drittplatziert hinter Griechenland und Italien mit 22,9% (9). Die Belastung des Gesundheitssystems durch MASH und MASLD wird in den nächsten Jahren voraussichtlich signifikant steigen. Eine Studie von Estes et al. im Jahre 2018 prognostizierte für MASH einen Anstieg der Diagnosezahlen um 63% bis 2030 in den USA sowie für MASLD einen Anstieg von 21% bis 2030 (12).Für Deutschland werden ähnliche Entwicklungen prognostiziert: Die Zahl der Patienten mit MASLD dürfte von aktuell 18,4 Millionen auf circa 21 Millionen Patienten im Jahr 2030 ansteigen, die Zahl der Patienten mit MASH-Fibrose von geschätzten 600.000 dürfte sich im genannten Zeitraum verdoppeln (12).

Die ökonomischen Konsequenzen der MASLD sind groß. Younossi et. al. kalkulierten in einer Studie 2018 die jährlichen direkten Kosten für MASLD in den vier europäischen Ländern Frankreich, Deutschland, England und Italien auf insgesamt 35 Mrd. Euro. Dieser Betrag würde bei konstanter Inzidenz und mit Standard-Verzinsungsannahmen eine 10-Jahres-Last von 302 Mrd. Euro bedeuten, bei einem an den Anstieg der Inzidenz der Adipositas in den USA der letzten Jahre angelehnten Inzidenzverlauf sogar eine Belastung von 334 Mrd. Euro (10).

Rechnet man zu den direkten Kosten noch die gesellschaftlichen Kosten verlorener QALYs durch MASLD hinzu, kommt man auf jährliche Kosten von 227,84 Mrd. Euro, wobei in dieser Berechnung indirekte Kosten wie beispielsweise die verlorene Arbeitskraft nicht berücksichtigt wurden und auch keine spezifischen Behandlungskosten aufgrund des Mangels an gezielten Therapieformen für MASLD und MASH (10). Vergleichbar detaillierte Daten über die ökonomische Last der MASH im Speziellen stehen aktuell nicht zur Verfügung, eine Studie kalkulierte jedoch die jährlichen direkten Versorgungskosten der MASH in Deutschland auf 1.900 Euro pro Patienten (7, 13).

Eine Zulassung von spezifischen Behandlungsoptionen für MASLD und MASH ist aufgrund der signifikanten Krankheitslast und des Bedarfs an gezielter Therapie mittel- und langfristig zu erwarten. Durch diese Veränderung sowie die steigende Prävalenz wird die ökonomische Last der MASLD und MASH womöglich zusätzlich deutlich anwachsen und zu einem signifikanten Faktor im Versorgungsbudget der Gesundheitssysteme werden. Von hoher Relevanz für die Entwicklung der Diagnosezahlen der MASH ist in diesem Zusammenhang auch die erfolgreiche Behandlung der Adipositas und eines begleitenden Diabetes mellitus Typ 2.

Im aktuellen Beschluss der Disease-Management-Programm-Anforderungen-Richtlinie für Adipositas des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) werden „Adipositas-spezifische Maßnahmen, insbesondere zur Gewichtsreduktion, (als) wichtigster Bestandteil der Therapie einer Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung“ angesehen (14).

Erstattungsmöglichkeiten diagnostischer Verfahren

Im ersten Schritt des von der S2k-Leitlinie empfohlenen diagnostischen Algorithmus steht die Risikoermittlung mit einem der beiden empfohlenen Fibrosescores NFS bzw. FIB-4. Beide Scores sind vergleichsweise einfach aus Standard-Laborwerten wie GPT (ALT), GOT (AST), Thrombozyten, Albumin etc. zu berechnen (vgl. Kapitel 2.1.1. Fibrosescores).

Die Erhebung von GPT (ALT) und GOT (AST) ist zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) abrechenbar mit den EBM-Ziffern 32069, 3270 je 0,25 Euro. Ergänzt um die Erfassung der Thrombozyten (EBM 32120 á 0,50 Euro) bzw. der Bestimmung von Albumin (EBM 32435 á 3,40 Euro) wären beide Tests grundsätzlich zulasten der GKV erbringbar.

Die bei einem erhöhten Risiko von den Leitlinien empfohlene Lebersteifigkeitsmessung mittels transienter Elastographie oder Scherwellenelastographie ist hingegen keine Leistung, die zu Las-

ten der GKV erbracht werden kann. Diese Verfahren werden derzeit als Selbstzahlerleistungen für ca. 60–100 Euro angeboten.

Für den stationären Bereich existiert ein OPS-Code „Komplexe differenzialdiagnostische Sonographie mittels Tissue Doppler Imaging (TDI) und Verformungsanalysen von Gewebe" (OPS 3-034). Ein OPS-Code ist zwar ein entscheidendes Element für die Dokumentation medizinischer Leistungen als Grundlage für die Vergütung im Rahmen des DRG-Systems, jedoch nicht unmittelbar mit einem Vergütungsbetrag verbunden.

Eine Leberbiopsie ist hingegen zulasten der GKV erbringbar. Diese kann grundsätzlich ambulant oder auch stationär durchgeführt werden. Für die stationäre Leistungserbringung existiert ein OPS-Code (1-442.0 – Perkutane Biopsie an hepatobiliärem System und Pankreas mit Steuerung durch bildgebende Verfahren: Leber). Alternativ ist die Leistung auch im Rahmen des ambulanten Operierens nach § 115b SGB V erbringbar.

Ambulant wird eine Punktion der Leber über die EBM 02341 mit 16,35 Euro vergütet. Hinzu können weitere Abrechnungsziffern für die postoperative Überwachung kommen sowie weitere Kosten für die pathologische Befundung (EBM 13910 mit 9,91 Euro).

Im Fazit ist eine Diagnostik von MASLD und MASH durchaus im Leistungskatalog der GKV enthalten. Jedoch ist gerade die Möglichkeit, mit der nichtinvasiven Elastographie größere Risikogruppen erfassen zu können, leistungsrechtlich nicht abgebildet.

Auswirkungen neuer Diagnoseansätze auf die Versorgungssituation

Patienten mit MASLD weisen eine hohe Inanspruchnahme medizinischer Leistungen auf (15). Ein wichtiger, in Deutschland aber auch in weiteren Ländern mit hohem Einkommen wie den USA, Frankreich, UK und Kanada zentraler Faktor ist die weiterhin große Rolle der Leberbiopsie für die definitive Diagnostik der MASH, die aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen von vielen Patientinnen und Patienten als sehr kritisch erlebt und oft abgelehnt wird (15, 16).

In einer Befragung von 121 in relevanten Fachgebieten spezialisierten Ärztinnen und Ärzten 2017 in den genannten Ländern wurden Bedenken bezüglich der diagnostischen Methoden als wichtigster vermuteter Grund für die geringe Rate an diagnostisch bestätigten MASH-Fällen angegeben von den befragten Ärzten (16). 57% aller befragten Ärzte und 53% aller in Deutschland befragten Ärzte nannten diesen Grund in der Untersuchung.

Als nächsthäufigste Gründe wurden die aktuellen Symptome bzw. der aktuelle Gesundheitszustand der Patienten, ein Mangel an Expertise und Bewusstsein bezüglich MASH bei Allgemeinmedizinern eine mangelnde Verfügbarkeit der diagnostischen Methoden angegeben, sowohl in Deutschland als auch in der Gesamtstichprobe (16).

Ein neuer Diagnoseansatz, der keine invasive Diagnostik voraussetzt und flächendeckend anwendbar ist, könnte potenziell die Diagnosezahl der MASH signifikant erhöhen und somit auch die therapeutische Versorgung von Patientinnen und Patienten mit MASH relevant verbessern. Aus der gesellschaftlich-ökonomischen Perspektive würde eine höhere Rate an diagnostizierten MASH-Fällen die direkten krankheitsassoziierten Versorgungskosten erhöhen, könnte aber auch durch eine Verhinderung sehr kostspieliger Konsequenzen von fortgeschrittenen Krankheitsstadien der Erkrankung wie die Lebertransplantation die gesamten Versorgungskosten signifikant senken.

In den USA ist eine Entzündung der Fettleber aktuell der zweithäufigste Grund für eine Lebertransplantation nach alkoholassoziierten Lebererkrankungen (7). Eine Lebertransplantation kostet im Jahr der Transplantation durchschnittlich ca. 105.000 Euro und 20.000 Euro im Folgejahr (7, 17). Patienten mit einer Lebertransplantation brauchen jedoch auch in allen folgenden Jahren oft eine sehr engmaschige medizinische Unterstützung und eine immunsuppressive Therapie.

10–20% der MASH-Patientinnen und Patienten entwickeln eine höhergradige Fibrose, und ca. 5% eine Leberzirrhose, sodass schwergradige Erkrankungsverläufe mit oft hochfrequenten Krankenhausbesuchen und intensiver ärztlicher und pflegerischer Versorgung keine Seltenheit darstellen und signifikante Kosten verursachen (7). Beim Vorliegen einer Leberzirrhose beträgt das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom ca. 2% pro Jahr, sodass auch vermeidbare onkologische Therapien, welche einen großen Anteil der Therapiekosten in Deutschland aufweisen, im Krankheitsverlauf notwendig werden können (18).

Analyse der aktuellen Versorgungslücken und -herausforderungen

Neben den Herausforderungen in der MASH-Versorgung durch die invasive Diagnosestellung gibt es weitere Faktoren, welche die medizinische Behandlung von MASH-Patienten systematisch erschweren. Hier ist insbesondere das Krankheitsbewusstsein in der Bevölkerung sowie bei behandelnden Ärzten von großer Bedeutung. Eine Befragung von 224 in relevanten Fachgebieten spezialisierten Ärzten in Deutschland, Italien, England und den USA zeigte, dass viele Fachärzte einen Mangel an Expertise und Krankheitsbewusstsein bei Allgemeinmedizinern in den vier Ländern wahrnehmen, auch bezüglich der notwendigen Screening-Indikatoren (19).

89% der Befragten stimmten gleichzeitig der Aussage zu, dass Allgemeinmediziner stärker in das Screening von Patienten mit MASH involviert werden sollten. 77% der Befragten sagten, dass Patienten mit dem Verdacht einer MASH oft mit einer signifikanten Verzögerung erst die spezialisierten Fachärzte erreichten. Bezüglich der aktuellen Screening-Algorithmen wurde zum Erhebungszeitpunkt ein Mangel an Konsens beklagt sowie einige Screening-Protokolle als klinisch impraktikabel eingeschätzt (19). Somit ist die Generierung von erhöhtem Bewusstsein bezüglich MASH bei Ärzten sowie eine bessere Koordination des Screening-Prozesses und eine bessere Integration von Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmedizinern in diesen Prozess von großer Bedeutung für die Verbesserung der Versorgungslage sowie eine vermehrte Standardisierung und pragmatischere Gestaltung von Screening-Algorithmen (6).

In der im vorherigen Abschnitt erwähnten Studie von Cook et. al. 2020 wurden die befragten Ärzte auch hinsichtlich der von ihnen benutzten Methoden befragt, wobei mehrere Methoden ausgewählt werden konnten. 94% gaben Blutuntersuchungen als Methode an, 93% eine Ultraschalluntersuchung und 79% die transiente Elastographie (16). Eine bestätigende Leberbiopsie gaben

81% der Ärzte als Methode der Wahl an.

Die transiente Elastographie wurde von Ärzten in England und Kanada mit 90% deutlich häufiger angegeben als von Ärzten in Deutschland (60%). MRI und CT wurden mit 48% und 46% relativ häufig genutzt, obwohl die deutsche Leitlinie diese Verfahren nicht primär als diagnostische Verfahren für die MASH empfiehlt, nur als zusätzliche Parameter, falls aus anderen Gründen ohnehin ein MRT oder CT durchgeführt wird (3). Somit sind auch bezüglich der gewählten diagnostischen Methoden eine verstärkte Standardisierung und Systematisierung im allgemeinärztlichen und fachärztlichen Kontext von großer Bedeutung für die Versorgung der MASH.

Handlungsempfehlungen zur Verbesserung der Versorgungssituation

Die ansteigende Prävalenz von MASLD und MASH sowie der damit assoziierten metabolischen Erkrankungen wie Adipositas und Typ-2-Diabetes hebt die Bedeutung eines zielgerichteten Screenings und der Diagnostik von Lebererkrankungen in diesen Patientenpopulationen hervor.

Als Ausgangspunkte zur Umsetzung der Empfehlungen der evidenzbasierten S2k-Leitlinie eröffnen sich mehrere Handlungsfelder, insbesondere hinsichtlich der Aufnahme von Screening-

Literatur

1. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus JV et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. JHEP Rep 2021; 3(5):100322. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100322.
2. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23(5):469–80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
3. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, Laffolie J de, Demir M et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025. Z Gastroenterol 2022; 60(9):1346–421. doi: 10.1055/a-1880-2283.
4. Ciardullo S, Muraca E, Perra S, Bianconi E, Zerbini F, Oltolini A et al. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes using non-invasive scores and association with diabetic complications. BMJ Open Diabetes Res Care 2020; 8(1). doi: 10.1136/bmjdrc-2019-000904.
5. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016; 64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
6. Teufel A, Geier A, Sarrazin C, Schattenberg JM, Kautz A, Dorner R et al. Intersektorales Management von Patienten mit unklarer Leberwerterhöhung und nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD). Z Gastroenterol 2023; 61(8):1028–36. doi: 10.1055/a-1957-5671.
7. Stahmeyer JT, Hemmerling M, Burger B, Eberhard S, Krauth C, Zeidler J et al. Die Häufigkeit von diagnostizierten Fettlebererkrankungen (NAFLD) in der deutschen Bevölkerung – Eine Analyse auf der Basis von GKV-Routinedaten. Z Gastroenterol 2021; 59(8):851–8. doi: 10.1055/a-1402-1263.
8. Stefan N, Häring H-U, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7(4):313–24. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2.
9. Stefan N, Roden M. Diabetes und Fettleber. Diabetologie 2023; 19(4):459–63. doi: 10.1007/s11428-023-01038-z.
10. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. Hepatology 2016; 64(5):1577–86. doi: 10.1002/hep.28785.
11. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
12. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030, Estes, Chris et al.; Journal of Hepatology, Volume 69, Issue 4, 896 - 904.
13. O'Hara J, Finnegan A, Dhillon H, Ruiz-Casas L, Pedra G, Franks B et al. Cost of non-alcoholic steatohepatitis in Europe and the USA: The GAIN study. JHEP Rep 2020; 2(5):100142. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100142.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 34. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 2, Ergänzung der Anlage 23 (DMP Adipositas) und der Anlage 24 (Adipositas Dokumentation); 2023 [Stand: 18.01.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6299/2023-11-16_DMP-A-RL_Anlage-2-23-24-Adipositas.pdf.
15. Geier A, Rinella ME, Balp M-M, McKenna SJ, Brass CA, Przybysz R et al. Real-World Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021; 19(5):1020-1029.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.064.
16. Cook N, Geier A, Schmid A, Hirschfield G, Kautz A, Schattenberg JM et al. Assessing physician preferences on future therapeutic options and diagnostic practices in non-alcoholic steatohepatitis. JHEP Rep 2020; 2(2):100081. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100081.
17. Harries L, Schrem H, Stahmeyer JT, Krauth C, Amelung VE. High resource utilization in liver transplantation – how strongly differ costs between the care sectors and what are the main cost drivers?: a retrospective study. Transpl Int 2017; 30(6):621–37. doi: 10.1111/tri.12950.
18. Weiß J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. Dtsch Arztebl Int 2014; 111(26):447–52. doi: 10.3238/arztebl.2014.0447.
19. Lazure P, Tomlinson JW, Kowdley KV, Magni P, Santos RD, Jacobs G et al. Clinical practice gaps and challenges in non-alcoholic steatohepatitis care: An international physician needs assessment. Liver Int 2022; 42(8):1772–82. doi: 10.1111/liv.15324.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Leitliniensynopse Adipositas – Erwachsene; 2022 [Stand: 18.01.2024]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/projekte/v21-05.html.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie); 2021 [Stand: 18.01.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2383/GU-RL_2020-11-20_iK-2021-02-12.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V; 2023 [Stand: 18.01.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3307/ASV-RL_2023-11-08_iK_2024-01-01.pdf.
23. Bewertungsausschuss Ärzte. Verfahrensordnung (VerfO) des Bewertungsausschusses nach § 87 Absatz 1 Satz 1 SGB V.; 2021 [Stand: 18.01.2024]. Verfügbar unter: https://institut-ba.de/ba/Verfahrensordnung_des_Bewertungsausschusses_Aerzte.pdf.

Maßnahmen in den maßgeblichen DMP, der Implementierung von Maßnahmen zur Früherkennung in der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie sowie der Aufnahme der transienten Elastographie in den Regelleistungskatalog der GKV.

Empfehlungen zum Screening in DMP abbilden

Für die Risikopopulationen der Patienten mit Typ-2-Diabetes existiert ein DMP, das derzeit allerdings die Empfehlungen zum Screening auf MASLD nicht enthält. Während im DMP-Typ-2-Diabetes keinerlei Bezug zu Leberkrankungen genommen wird (14), enthält die jüngst vom G-BA erstellte Richtlinie für das DMP-Adipositas den Verweis, dass adipositasspezifische Maßnahmen der wichtigste Bestandteil der Therapie einer MASLD seien, ohne jedoch ein leitlinienkonformes Screening zu erwähnen (14).

Dabei ist es auch innerhalb der Systematik der DMP-Richtlinie grundsätzlich ein Standard, die regelhafte Untersuchung auf Begleit- und Folgeerkrankungen vorzugeben und deren Durchführung anschließend als qualitätssichernde Maßnahme gem. § 137f SGB V zu messen. So werden für Adipositas die Vermeidung von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus als Ziel erklärt, bei bestehendem Diabetes mellitus sind u. a. die Vermeidung von Nieren- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Retinopathien und Erblindung genannt. Fraglich erscheint daher, dass Fettlebererkrankungen in diesen Hochrisikogruppen keine Berücksichtigung finden.

Bereits im Stellungnahmeverfahren zu der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellten Leitliniensynopse Adipositas wurde auf die Bedeutung von MASLD und MASH sowie die Empfehlungen zum Screening hingewiesen. Das IQWiG verweigerte sich jedoch der erbetenen Berücksichtigung der S2k-Leitlinie, da sie „nicht spezifisch für adipöse Patientinnen und Patienten mit NAFLD ist" (20).

Die Implementierung der Screening-Empfehlungen in beiden DMP wäre dabei denkbar einfach. Die Erhebung von GOT (AST) und GPT (ALT)[1] (EBM 32069, 3270 je 0,25 Euro) ergänzend zum kleinen Blutbild (EBM 32120 á 0,50 Euro) ermöglicht bei geringem Aufwand eine frühzeitige und vielversprechende Intervention und Vermeidung der Progression zu irreversiblen Leberschädigungen.

Zur Erhöhung der Praktikabilität sollten zudem Labore regelhaft bei Anforderung dieser Laborparameterkombination auch den errechneten FIB-4-Score ausweisen.

Früherkennung in Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie verankern

Neben den indikationsspezifischen DMP wäre auch in der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie des G-BA eine regelhafte Untersuchung auf das Vorliegen von MASLD vorzunehmen. Ausgewiesenes Ziel der Richtlinie ist gem. § 2 die „Früherkennung bevölkerungsmedizinisch bedeutsamer Krankheiten" verbunden mit dem Anspruch, dass „aufgefundene Verdachtsfälle eingehend diagnostiziert, erkannte Krankheiten rechtzeitig einer Behandlung zugeführt und Änderungen gesundheitsschädigender Verhaltensweisen frühzeitig bewirkt werden" (21). Die Früherkennung von Fettlebererkrankungen wäre ideal geeignet, diesem selbstgesetzten Ziel gerecht zu werden.

Elastographie in GKV-Leistungskatalog aufnehmen

Ein weiteres Hemmnis in der Früherkennung von MASLD ist darin begründet, dass das Verfahren der transienten Elastographie keine Regelleistung der GKV ist. Dabei bestätigt der G-BA im Grundsatz, dass die Elastographie geeignet ist, zur „Verlaufskontrolle und Frequenzreduktion von Leberbiopsien" eingesetzt zu werden, und hat die Elastographie im Rahmen der Richtlinien über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung (ASV) nach § 116b SGB V in den Leistungsumfang bei bestimmten Lebererkrankungen aufgenommen (22).

Für eine Aufnahme neuer Laborleistungen in den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), der in Deutschland die Abrechnung ambulanter ärztlicher Leistungen im Rahmen der GKV regelt, ist ein Beschluss des Bewertungsausschusses (BA) notwendig. Ein Antrag zur Einleitung eines solchen Verfahrens kann jedoch nicht nur über die Trägerorganisationen des BA, sondern auch über ärztliche Berufsverbände, medizinische Fachgesellschaften und Verbände der Hersteller von Diagnostikleistungen und Medizinprodukten gestellt werden (23).

Abschließend lässt sich sagen, dass eine Leberbiopsie trotz der hohen Aussagekraft aufgrund des Aufwandes, der Invasivität sowie der damit verbundenen Risiken nicht für eine breit angelegte Diagnostik rsp. ein Screening geeignet ist. Nach erfolgter Risikostratifizierung mit den empfohlenen Scores NFS und FIB-4 ist eine regelhafte weiterführende Diagnostik nur mit einem nichtinvasiven Diagnoseverfahren sinnvoll möglich. Durch die Aufnahme der transienten Elastographie in den Regelleistungskatalog der GKV würde es demnach ermöglicht, Leberveränderungen frühzeitig zu erkennen und ihnen entgegenzuwirken. <<

1: Die Empfehlung zur Erhebung von GPT (ALT) ist bereits Bestandteil der DMP-A-RL Adipositas.

Diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) – a Review, Part 2

This 2nd part of the review on the diagnosis and care of patients with of patients with metabolically associated steatohepatitis (MASH) addresses the challenges the challenges and recommendations in consideration of the current S2k guidelines. The diagnostic algorithm focusses on on a screening procedure for the early detection of MASH, with general practitioners are key players. In the event of elevated liver values or an abnormal Fatty Liver index, further examinations and, if necessary, referral to a specialist are are planned.

Particularly for risk groups such as people with type 2 diabetes, obesity obesity or metabolic syndrome, early identification is essential, to be able to take preventive action. Comprehensive metabolic diagnostics is a is a prerequisite for preventing the progression of the disease.

However, the care situation in the diagnosis of MASH is characterised by a number of characterised by a number of limitations, including the limited use of the of the screening algorithm and the challenges involved in making a definitive diagnosis by means of liver biopsy. The discrepancy between the diagnosed number of MASH cases diagnosed and the presumed prevalence indicates a significant significant number of undiagnosed cases, which ultimately also leads to therapeutic deficits.

Keywords

Fatty liver, Steatohepatitis, Screening algorithm, Care situation, Recommendations for action

Autorenerklärung

Dr. Ines Witte ist Senior Medical Advisor bei der Novo Nordisk Pharma GmbH und hat an der Erstellung des Beitrages mitgearbeitet. Hans-Holger Bleß ist Partner der _fbeta GmbH. Die Übersichtsarbeit wurde mit finanzieller Unterstützung der Novo Nordisk Pharma GmbH erstellt, DE24OB00019, DE24SN00023.

Zitationshinweis

Bleß, H., Witte, I.: „Diagnostik der Metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) – Übersichtsarbeit, Teil 2“ (03/24), S. 75–80. http://doi.org/10.24945/MVF.03.24.1866-0533.2598

Hans-Holger Bleß ORCID: 0000-0001-7643-9966



studierte Pharmazie an der Freien Universität Berlin. Nach Tätigkeiten in öffentlichen Apotheken arbeitete er für die AOK Brandenburg und leitete dort zuletzt den Fachbereich „Grundlagen und Verträge Arzneimittel“. Er war am IGES Institut tätig und leitete dort den Bereich Versorgungsforschung und den Bereich HTA & Value Strategy. Danach war er Geschäftsführer des Instituts für angewandte Versorgungsforschung (inav). Er ist Partner bei _fbeta und leitet den Geschäftsbereich Healthcare Research & Market Access sowie den Geschäftsbereich Digital Health. Kontakt: Holger.Bless@fbeta.de

Dr. rer. nat. Ines Witte ORCID: 0009-0009-0884-1289



hat in Hamburg Biologie studiert und promoviert. Anschließend wechselte sie nach Mainz in das Institut für Pharmakologie der Universitätsmedizin Mainz, zuletzt als Leiterin einer Forschungsgruppe im Bereich „Cell and Redox Signaling“. Sie arbeitet als Senior Medical Advisor bei Novo Nordisk Pharma GmbH. Ihr Schwerpunkt liegt im Bereich Lebererkrankungen, mit besonderem Fokus auf der metabolisch Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH). Kontakt: inwi@novonordisk.com