

Aus der medizinischen Klinik für Gastroenterologie,
Rheumatologie und Infektiologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Charakterisierung der Versorgung von Patienten mit
nichtalkoholischer Fettlebererkrankung in der ambulanten
Medizin in Deutschland**

Characterization of patient care in non-alcoholic fatty liver
disease in secondary care in Germany

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Schubert
aus Bad-Kreuznach

Datum der Promotion: 30.11.2023

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Hofmann WP, Buggisch P, Schubert L, Dikopoulos N, Schwenzer J, Muche M, Felten G, Heyne R, Ingiliz P, Schmidt A, Stein K, Wedemeyer H, Berg T, Wiegand J, Lammert F, Zeuzem S, Schattenberg JM. The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care. *JHEP Reports*. 2020;2(6):100168. (doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100168) am 04.08.2020.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1. Nichtalkoholische Fettlebererkrankung.....	1
1.1.1. Allgemein	1
1.1.2. Epidemiologie	2
1.1.3. Ätiologie/Risikofaktoren	3
1.1.4. Therapie.....	3
1.1.5. Prognose.....	4
1.1.6. Krankheitslast	5
1.2. FLAG-Register.....	5
1.2.1. Bedeutung von Versorgungsforschung und real-life Kohorten bei NAFLD	5
1.2.2. Ziele des FLAG-Registers und Ziel dieser Arbeit.....	6
2. Patient:innen und Methodik	8
2.1. Studiendesign.....	8
2.2. Ethikstatement.....	8
2.3. Labordiagnostik	9
2.4. Patient:innenvorgeschichte	10
2.5. Nichtinvasive Surrogatparameter zur Gruppeneinteilung	10
2.5.1. Scores.....	10
2.5.2. FibroScan®.....	12
2.6. Vorhersage für fortschreitende NASH	12
2.7. Follow-up.....	13
2.8. Statistische Analysen	13

3. Ergebnisse	15
3.1. Studienpopulation	15
3.2. Nichtinvasive Surrogatparameter	16
3.3. Patient:innencharakteristika	18
3.4. Lebensstil-Faktoren und Interventionen	22
3.5. Potenziell wirksame medikamentöse Therapie	23
3.6. Prädiktoren fortgeschrittener NASH	25
3.7. 1-Jahres Follow-up	27
4. Diskussion	32
5. Literaturverzeichnis	38
6. Eidesstattliche Versicherung	46
7. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen	47
8. Lebenslauf	48
9. Komplette Publikationsliste	49
10. Danksagung	50
11. Bescheinigung über die statistische Beratung	51

Abkürzungsverzeichnis

AHT: Arterielle Hypertonie

ALT: Alanin-Aminotransferase

ANA: antinukleäre Antikörper

AST: Aspartat-Aminotransferase

BMI: *body mass index*

bng: Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V.

CAP: *controlled attenuation parameter*

FLAG: Fatty Liver Assessment Germany

ggf.: gegebenenfalls

GGT: Gamma-Glutamyltransferase

HBc-Ak: Hepatitis-B Core Antikörper

HCC: Hepatozelluläres Karzinom

HCV-Ak: Hepatitis-C Virus Antikörper

HRQOL: *health-related quality of life*

IgG: Immunglobulin G

INR: *International Normalized Ratio*

KVE: kardiovaskuläres Ereignis

LSM: Lebersteifigkeitsmessung

NAFL: nichtalkoholische Fettleber

NAFLD: nichtalkoholische Fettlebererkrankung von *non-alcoholic fatty liver disease*

NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis

PNPLA3: *patatin-like phospholipase domain containing 3*

T2DM: Diabetes Mellitus Typ 2

TE: transiente Elastographie

UDCA: Ursodexoycholsäure

z.B.: zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Standorte der Zentren.....	9
Abbildung 2 Ethnischer Hintergrund der Patient:innen	15
Abbildung 3 Gewichtsänderung in Kilogramm Körpergewicht	27
Abbildung 4 Gewichtsveränderung nach 1 Jahr.	28
Abbildung 5 Veränderung der Leberwerte anhand des Gewichtsverlaufes	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung nach Fibrosegrad	2
Tabelle 2: Nichtinvasive Surrogatparameter	11
Tabelle 3: Gültige und fehlende Werte	14
Tabelle 4: Fibrosegrad anhand verschiedener nichtinvasiver Surrogatparameter	17
Tabelle 5: Baseline Charakteristika in Abhängigkeit vom Gesundheitsversorger	18
Tabelle 6: Baseline Charakteristika Gesamtpopulation und anhand des Fibrosestadiums	20
Tabelle 7: Baseline Charakteristika keine signifikante Fibrose vs. bestehende Fibrose	21
Tabelle 8: Stoffwechselfparameter	22
Tabelle 9: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse	22
Tabelle 10: Lebensstil-Faktoren und Interventionen anhand des Fibrosegrades	23
Tabelle 11: Relevante Komedikation anhand Diabetesvorerkrankung	24
Tabelle 12: Komedikation anhand des Fibrosegrades.....	25
Tabelle 13: Prädiktionsfaktoren für fortgeschrittene NASH	26
Tabelle 14: Veränderungen des Fibrosegrades	31

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has grown to currently be the leading cause of chronic liver disease globally. NAFLD has a prevalence of 25% worldwide and raises concern in the healthcare sector around the globe. Within this study the disease burden as well as standard of care throughout secondary care in Germany was evaluated.

This study is part of the FLAG study. An observational real-world study was carried out in 507 patients with NAFLD (mean age 53 years, 53% male) at 13 centers (4 academic clinics, 9 office-based practices) throughout Germany. Non-invasive surrogate scores were used to estimate disease severity. Patient data was collected at baseline and 1 year follow up.

The FIB-4 Index was used to classify patients into groups of significant fibrosis, indeterminate/moderate and advanced fibrosis with 58%, 31% and 11%, respectively. Patients with advanced fibrosis were older, had higher waist circumferences and showed higher serum levels of aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transferase and ferritin. Higher prevalence of comorbidities like arterial hypertension, type 2 diabetes, obesity, and the occurrence of cardiovascular events were seen with increasing fibrosis stages. 25% of the patients were given access to nutritional counselling. Only 5% of patients received drug-treatment with either vitamin E, silymarin or ursodeoxycholic acid. Physical exercise >2 times per week was reported in 18%, 18% and 6% of patients with no significant fibroses, moderate fibrosis, and advanced fibrosis, respectively. By using the FAST-score we identified 107 patients (17%) with progressive non-alcoholic steatohepatitis. After one year at follow-up 45% of patients presented with weight loss. Among 15% of these patients the weight loss was larger than 5% of their body weight. Serum levels of alanine aminotransferase were decreased by 16% in patients with weight loss.

This study on NAFLD identified every 10th patient to have advanced fibrosis at baseline in a national secondary-care real-world setting. Standard of care included treatment of comorbidities and lifestyle recommendations. The data emphasize the pressing need for a systematic health agenda in NAFLD patients.

Zusammenfassung

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist mit einer globalen Prävalenz von 25% die führende Ursache für chronische Lebererkrankungen weltweit und eine wachsende Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Krankheitschwere und Darstellung der ambulanten therapeutischen Herangehensweisen von Patient:innen mit NAFLD in Deutschland.

Die vorliegende Arbeit ist Teil der FLAG-Studie. Wir führten eine prospektive klinische Beobachtungsstudie von NAFLD Patient:innen an 13 Standorten deutschlandweit, davon 4 Hochschulambulanzen und 9 Praxen, durch. Die Krankheitschwere wurde mittels nicht-invasiver Surrogatparameter erfasst, die Datenerfassung erfolgte zur Baseline Visite und zum Follow-up nach 12 Monaten.

Es wurden 507 Patient:innen eingeschlossen (mittleres Alter 53 Jahre, 47% Frauen). Anhand des FIB-4 Index erfolgte die Aufteilung je nach Fibroestadium. 58% der Patient:innen hatte keine signifikante Fibrose, 31% eine moderate Fibrose (indeterminata) und 11% eine fortgeschrittene Fibrose. Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose waren älter, hatten höhere Taillenumfänge und höhere Serumspiegel von AST und GGT, sowie Serumferritin. Die Prävalenz von Komorbiditäten wie Adipositas, arterieller Hypertonie, kardiovaskulären Ereignissen und Diabetes Mellitus Typ 2 nahm mit zunehmender Fibrose zu. Zu den therapeutischen Herangehensweisen gehörte körperliche Betätigung > 2x/Woche, dies wurde von jeweils 18% der Patient:innen ohne signifikante und mit moderater Fibrose und 6% mit fortgeschrittener Fibrose umgesetzt. Eine medikamentöse Therapie mit entweder UDCA, Vitamin E oder Silymarin erhielten 5%. 25% der Patient:innen nahmen an einer Ernährungsberatung teil. Nach FibroScan-AST Score sind 17% dieser Patient:innengruppe (n=107) von einer fortschreitenden nichtalkoholischen Steatohepatitis betroffen. Zum 1-Jahres Follow-up (n=158) zeigte sich bei 45% eine Gewichtsabnahme, bei 15% sogar eine Abnahme von mehr als 5% des Körpergewichts. Patient:innen mit Gewichtsabnahme zeigten eine Reduktion der Serum ALT Werte um 16%.

Die Beobachtung dieser real-life NAFLD-Kohorte zeigte jede:n 10. Patient:in mit fortgeschrittener Fibrose zum Einschlusszeitpunkt. Die aktuell geringe Nutzung und Umsetzung der einzig bisher verfügbaren Therapie, Lebensstil-Modifikation, macht deutlich, dass neue Strategien in der öffentlichen Gesundheitsfürsorge notwendig sind.

1. Einleitung

1.1. Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

1.1.1. Allgemein

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (Akronym NAFLD von Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) wurde erstmalig 1980 beschrieben und wird als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms angesehen, muss aber nicht mit diesem korrelieren (1,2).

Die NAFLD ist der Oberbegriff für die Fettlebererkrankungen nichtalkoholische Steatosis hepatis (Non-Alcoholic-Fatty Liver NAFL), nichtalkoholische Fettleberhepatitis (Non-Alcoholic-Steatohepatitis NASH), NASH-Fibrose und NASH-Zirrhose (3).

Die Steatosis hepatis ist definiert durch Einlagerung von Fett in mehr als 5% der Leberzellen. Liegt zusätzlich eine Entzündung und Hepatozytenschädigung vor, spricht man von einer Steatohepatitis (4).

Die NAFLD wird definiert als das Auftreten von einer Steatosis hepatis ohne eine sekundäre Ursache wie schädlicher Alkoholkonsum, besondere Medikamenteneinnahme oder anderweitige zugrunde liegende Lebererkrankungen. Zur Diagnosestellung müssen ein signifikant erhöhter Alkoholkonsum von >20g/d bei Männern und >10g/d bei Frauen als Abgrenzung zur alkoholischen Steatosis hepatis, sowie andere sekundäre Ursachen ausgeschlossen werden, wie beispielsweise Hepatitis C oder Morbus Wilson (5).

Patient:innen mit NAFLD sind zumeist adipös oder zeigen andere Komponenten des metabolischen Syndroms. Ca. 20% sind jedoch normalgewichtig, hier spricht man von einer sogenannten Lean-NAFLD (6). Ein Konsensus-Panel hat 2020 vorgeschlagen, die NAFLD in metabolische Dysfunktion-assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD) umzubenennen (7). Diese Bezeichnung hat sich bisher nicht etabliert und soll laut aktualisierter Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) nicht synonym verwendet werden, da die Lean-NAFLD nicht ausreichend abgebildet ist (5).

Die NASH ist die progrediente Form der NAFLD, die bei einem ungehinderten Fortschreiten zur Leberfibrose und letztendlich zur Leberzirrhose führen kann (8). Die Diagnose NASH kann bisher nur histologisch gestellt werden (9). Sie ist charakterisiert durch eine Verfettung und Zellschwellung (*ballooning*) der Hepatozyten sowie eine entzündliche Infiltration des Leberparenchyms (10). Unabhängig von der Ausprägung der NASH wird bei Leberbiopsien der Fibrosegrad angegeben. Das Fibrosestadium ist der wichtigste prognostische Parameter, der mit erhöhter Gesamt- und leberspezifischer Mortalität einhergeht (11). Man unterteilt in Grad 0 bis 4 (12). In der nachfolgenden Tabelle 1 wird die Einteilung nach Fibrosegrad erläutert. Bisher ist die Biopsie der Goldstandard zur Evaluierung des Fibrosegrades (13). Um nicht jede:n NAFLD-Patient:in dem Risiko einer Leberbiopsie aussetzen zu müssen, wurden nichtinvasive Scoringssysteme und Indizes entwickelt (14). Der *NAFLD fibrosis score* (NFS) und FIB-4 zeigen sich in einer großen Metaanalyse am besten geeignet, um eine fortgeschrittene Fibrose zu detektieren (15) und können laut DGVS Leitlinie angewendet werden um eine solche auszuschließen (5).

Tabelle 1: Einteilung nach Fibrosegrad nach Kleiner et al. (12)

Histologisches Bild	Fibrosegrad
keine Fibrose	F0
milde Fibrose – perisinuoidal oder periportal	F1
moderate Fibrose – perisinuoidal und portal/periportal	F2
hochgradige Fibrose – brückenbildende Fibrose	F3
Zirrhose	F4

1.1.2. Epidemiologie

Die globale Prävalenz der NAFLD wird laut einer Metaanalyse von Younossi et al. aus dem Jahr 2016 auf 25% geschätzt und ist damit die häufigste Form der Lebererkrankung. In Europa ist von einer Prävalenz von 24% auszugehen (16).

Laut einer Analyse aus den Daten der *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) hat sich die Prävalenz der NAFLD in den USA von 1988 bis 2008 verdoppelt. Zwischen 1988 und 1994 machte die NAFLD 46% aller chronischen

Lebererkrankungen aus. Von 2005 bis 2008 war es ein Anteil von 75%. Parallel dazu zeigte sich ebenfalls ein stetiger Anstieg der anderen Manifestationen des metabolischen Syndroms wie Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM), Insulinresistenz und arterielle Hypertonie (AHT) (17). Die Prävalenz der NASH unter NAFLD Patient:innen mit Leberbiopsie wird global auf 59%, in Europa auf 69% geschätzt (16).

Zwischen 2004 und 2013 hat sich die Zahl der Patient:innen mit NASH, die in den USA auf eine Lebertransplantation warten, fast verdreifacht. Seit 2013 ist die NASH nach chronischen Virushepatitiden die zweithäufigste Indikation zur Aufnahme auf die Transplantationswarteliste in den USA (18).

1.1.3. Ätiologie/Risikofaktoren

Als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms ist die NAFLD mit stammbetonter Adipositas, arterieller Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ 2 und Insulinresistenz assoziiert (2,16). Als weitere Risikofaktoren gelten höheres Alter, sowie eine geringe körperliche Aktivität (19). Oddy et al. zeigten außerdem, dass eine westliche Ernährungsweise bei Jugendlichen das Risiko für ein späteres Auftreten einer NAFLD steigert (20).

Die NAFLD weist eine relevante genetische Prädisposition auf. Romeo et al. zeigten, dass ein *single nucleotide polymorphism* (SNP) im PNPLA3 (*patatin-like phospholipase domain containing 3*)-Gen mit einem erhöhten hepatischen Fettgehalt korreliert (21). Dieses SNP im PNPLA3-Gen ist außerdem mit einem erhöhten Risiko für ein Fortschreiten zur Fibrose, Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom (HCC) assoziiert (22).

1.1.4. Therapie

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine zugelassenen medikamentösen Therapiekonzepte für die Krankheitsbilder des Spektrums NAFLD (23). In den aktuellen deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien werden Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung, Erhöhung der körperlichen Aktivität und medikamentöse Therapie der Komorbiditäten zur Senkung des kardiovaskulären Risikos empfohlen, analog zu den Empfehlungen in der Therapie des metabolischen Syndroms (5,9,10).

Trotz fehlender expliziter Empfehlungen in den Leitlinien werden potenziell NAFLD modifizierende Medikamente als sog. Off-Label-Use bei einigen Patient:innen eingesetzt. Zu diesen Medikamenten zählen Vitamin E, Pioglitazon, Ursodexocholsäure (UDCA) und Silymarin (23). Vitamin E und Pioglitazon senken nachweislich den Leberfettgehalt, ohne den Anteil an Fibrose zu reduzieren (24). Durch UDCA konnte eine Reduktion der Transaminasen gezeigt werden (25). Silymarin hat möglicherweise einen positiven Einfluss auf den Fibrosegrad (26).

Aktuell werden international eine Vielzahl von kontrolliert-randomisierten Phase II und III-Studien mit dem Ziel durchgeführt, eine wirksame medikamentöse Therapie für Patient:innen mit fortgeschrittener NASH zu entwickeln (27). Beispielsweise zeigte eine kontrolliert-randomisierte Phase III-Studie in einer Zwischenanalyse nach 18-monatiger Therapie mit dem Farnesoid X-Rezeptoragonisten Obeticholsäure eine signifikante Verbesserung des Fibrosegrades bei Patient:innen mit histologisch gesicherter NASH im Vergleich zur Placebogruppe (28). Die US-amerikanische und europäische Zulassung der Substanz Obeticholsäure für die Indikation NASH steht derzeit noch aus.

1.1.5. Prognose

Die Mortalität von Patient:innen mit NAFLD ist höher als die der Allgemeinbevölkerung (29). Je nach Leberveränderung unterscheidet sich die Mortalität. Patient:innen mit reiner NAFL scheinen eine ähnliche Langzeit-Gesamtmortalität zu haben wie die Allgemeinbevölkerung (30). Dem gegenüber haben Patient:innen mit NASH eine erhöhte Langzeit-Gesamtmortalität (31). Der wichtigste Faktor für die Prognose von NAFLD-Patient:innen ist das Fibrosestadium (11). In einer Meta-Analyse aus fünf Studien mit 1495 Patient:innen mit bioptisch gesicherter NAFLD von Dulai et al. aus dem Jahr 2017 wurde gezeigt, dass diejenigen mit Fibrose gegenüber Patient:innen ohne Fibrose (F0) ein erhöhtes Risiko sowohl für die Gesamt- als auch die leberspezifische Mortalität haben. Die Gesamtmortalität steigt kontinuierlich mit dem Fibrosestadium an, die leberspezifische Mortalität sogar exponentiell mit steigendem Fibrosestadium. Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose (F3) und NASH-Zirrhose (F4) haben das höchste prognostische Risiko für Gesamtmorbidität und -mortalität, sowie leberspezifische Mortalität (32).

1.1.6. Krankheitslast

Individuell: Patient:innen mit NAFLD, insbesondere NASH, haben das Risiko der Fibroseprogression bis hin zum Endstadium der Lebererkrankung, der Leberzirrhose. Patient:innen mit fortgeschrittener Leberfibrose und -zirrhose haben ein erhöhtes Risiko an einem HCC zu erkranken. Die Inzidenz für das Auftreten eines HCC als Folge der Grunderkrankung bei Patient:innen mit NAFLD und NASH wird jeweils auf 0,44 pro 1000/Jahr und 5,29 pro 1000/Jahr geschätzt (16). Mit dem Auftreten einer Leberzirrhose entsteht zudem das Risiko für Komplikationen im Rahmen einer hepatischen Dekompensation wie z.B. einer Ösophagusvarizenblutung oder Aszitesbildung. Zusätzlich haben Patient:innen mit NAFLD eine verringerte gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) und sind dadurch in ihrer Fähigkeit, im Alltag zu agieren, eingeschränkt (33).

Gesellschaftlich: Mit steigender Zahl an NAFLD-Erkrankten und Zunahme an Komplikationen steigen die Kosten für das Gesundheitssystem (34). Die jährliche wirtschaftliche Belastung des Gesundheitssystems in den USA und den vier großen europäischen Ländern Frankreich, Deutschland, Italien und Vereinigtes Königreich (UK) wird anhand eines Modells von Younossi et al. auf je 103 Milliarden US-Dollar bzw. 35 Milliarden Euro geschätzt.

In der Annahme, dass die Prävalenz von NAFLD in dem Maße steigt wie die von Adipositas in den letzten 10 Jahren, werden sich die Kosten auf jeweils 1005 Milliarden US-Dollar und 334 Milliarden Euro innerhalb der nächsten 10 Jahre belaufen. In das Modell nicht einbezogen sind die Kosten für die medikamentöse Behandlung der NAFLD, da es bisher keine etablierte Therapie gibt. Wenn in den nächsten Jahren Medikamente verfügbar werden, ist von einer weitaus größeren ökonomischen Belastung auszugehen (35).

1.2. FLAG-Register

1.2.1. Bedeutung von Versorgungsforschung und real-life Kohorten bei NAFLD
Zur Identifikation von NAFLD-Patient:innen mit Risiko der Entwicklung einer fortgeschrittenen Lebererkrankung empfehlen die deutschen und internationalen Leitlinien eine Risikoabschätzung mittels klinischer Parameter, Sonographie,

serologischer Fibrose-Scores, nichtinvasiver Fibrosegrad-Bestimmung sowie ggf. Leberbiopsie (5,9). Es ist jedoch nicht bekannt, inwiefern dies in der ambulanten klinischen Praxis umgesetzt wird und inwieweit Patient:innen davon profitieren.

Darüber hinaus fehlt es bisher an Validierung dieser diagnostischen Maßnahmen in großen prospektiven Kohorten wie Registerstudien. Aktuell sind mehrere randomisiert-kontrollierte klinische Studien für potenzielle Pharmakotherapien der NASH und fortgeschrittenen Fibrose in der Durchführung (36). Wenn in Zukunft neue Medikamente zur Behandlung der NASH und der fortgeschrittenen Fibrose zugelassen werden, könnte dies eine große finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem darstellen.

Der eigentliche Anteil an NAFLD-Patient:innen, die am stärksten von einer Lebensstil-Modifikation und/oder zukünftigen Pharmakotherapien profitieren würden, ist bisher schlecht definiert. In prospektiven randomisiert-kontrollierten Phase III-Studien zu neuen medikamentösen Therapien werden Patient:innen mittels Leberbiopsie eingeschlossen. Aktuell fehlen jedoch weitgehend epidemiologische real-life Daten zu Patient:innen mit NAFLD. In einer deutschen Kohorte, die als Einschlusskriterium ebenfalls eine Leberbiopsie voraussetzte, zeigte sich eine Prävalenz von F3 Fibrose von 15,6% unter allen NAFLD-Patient:innen (37), dies würde bei einer gesamtdeutschen Bevölkerung von 83 Millionen Menschen und einer NAFLD-Prävalenz von 24% ca. 3 Millionen Menschen entsprechen. Dem gegenüber stehen mathematische Modellberechnungen für die deutsche Gesamtbevölkerung von nur 400.000 Patient:innen, die eine F3 Fibrose haben (38).

Daher gilt es, die Patient:innengruppe mit dem größten Risiko eines Fibroseprogresses zu identifizieren. Bis dato existieren nur wenige nationale real-life Kohorten in Europa und den USA, um diese Wissenslücke zu schließen (39). Internationale Expertenpaneele fordern den weiteren Aufbau von nationalen Registern, um herauszufinden, wer von einer künftigen Behandlung profitieren würde, wie man diese Subgruppe identifizieren sollte und wie eine komplexe Behandlung aussehen könnte (40,41).

1.2.2. Ziele des FLAG-Registers und Ziel dieser Arbeit

Das Fatty Liver Assessment Germany (FLAG)-Register ist eine von April 2018 bis September 2020 durchgeführte, prospektive und multizentrische Beobachtungsstudie

an NAFLD-Patient:innen im hepatologischen und gastroenterologischen ambulanten deutschlandweiten Versorgungsbereich. Die Studie wurde durch den Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng) als sog. real-life Kohorte initiiert. Ziel dieser Studie und dieser Arbeit ist eine aktuelle Untersuchung und Darstellung der Charakteristika, der Krankheitsschwere samt Häufigkeiten von günstigen und ungünstigen Lebensstil-Faktoren und der ambulanten therapeutischen Herangehensweisen von Patient:innen mit NAFLD in Deutschland. Zusätzlich erfolgte im Rahmen dieser Dissertation eine Auswertung der bisherigen prospektiven 1-Jahres Follow-up Daten unter bisheriger leitliniengerechter Therapie. Im Rahmen der Dissertation erfolgte die Datenerhebung von 204 Patientendatensätzen an allen Berliner Standorten (5/13). Im Rahmen des FLAG-Registers und dieser Arbeit erfolgte die Pflege der Datenbank inklusive Plausibilitätschecks der Rohdaten sowie die Mithilfe bei der Datenanalyse. Aus der statistischen Auswertung des FLAG-Registers sind die Tabellen 1-5 und Abbildungen 1-3 des vorab publizierten Papers entstanden (42). Für die Erstellung dieser Arbeit erfolgte eine erneute, komplett eigenständige statistische Auswertung, Analyse und Diskussion der Datensätze anhand der FIB-4 Index cut-off Werte von $<1,3$ und $>2,67$ nach der aktuellen Literatur nach Shah et al. (43), eine bisher nicht publizierte, eigenständig durchgeführte Regressionsanalyse (siehe Tabelle 9) sowie die eigenständige statistische Auswertung, Analyse und Diskussion von zuvor nicht analysierten 158 Follow-up Datensätzen.

Im Dezember 2020 wurde in Zusammenarbeit des bng mit der Leberstiftung-GmbH und der Deutschen Leberstiftung e.V. eine Folgestudie unter dem Namen „Deutsches NAFLD Register“ aufgelegt. Im weiteren Verlauf des Deutschen NAFLD Registers sollen Patient:innen identifiziert werden, die ein Risiko für das Fortschreiten der NAFLD haben und damit gegebenenfalls von zukünftigen medikamentösen Therapien profitieren könnten. Ebenfalls soll ein weiterer Nutzen aktueller Lebensstil-Interventionen und off-label-Medikamente untersucht werden.

2. Patient:innen und Methodik

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist Teil der FLAG-Studie. Insgesamt wurden 507 Patient:innen im Erhebungszeitraum von April 2018 bis Oktober 2019 in eine prospektive klinische Beobachtungsstudie eingeschlossen. Daraus resultierte eine Einschussrate von durchschnittlich 28 Patient:innen pro Monat. Die Datenerfassung erfolgte an 13 Standorten deutschlandweit, davon 4 Hochschulambulanzen und 9 Praxen niedergelassener Gastroenterolog:innen und/oder Hepatolog:innen. Die Standorte sind in Abbildung 1 dargestellt. Die Datenerhebung erfolgte elektronisch mittels eines einheitlichen Erfassungsbogens. Im Rahmen der Dissertation erfolgte die Datenerhebung an allen Berliner Standorten (5/13), die Daten der restlichen Standorte wurden durch die dort ansässigen Studienärzt:innen erhoben und später in die statistische Analyse miteinbezogen. Bei 158/507 (31%) der Patient:innen gab es zum Ende des Erhebungszeitraumes bereits Daten einer 1-Jahres-Follow-up Visite.

Eingeschlossen wurden Frauen und Männer im Alter ≥ 18 Jahren mit ultraschallgesicherter Steatosis hepatis und/oder pathologisch erhöhten *controlled attenuation parameter* (CAP)-Werten. Ausschlusskriterien waren andere chronische Lebererkrankungen wie alkoholische Fettlebererkrankung, chronische Hepatitis B und C, Autoimmunhepatitis, cholestatische Leberkrankheiten, Hämochromatose, alpha-1-Antitrypsin-Mangel und Morbus Wilson. Patient:innen mit Einnahme von hepatotoxischen Medikamenten wie Methotrexat, Amiodaron oder dauerhafter NSAR-Einnahme sowie Patient:innen mit Diagnose einer malignen Grunderkrankungen innerhalb der letzten 12 Monate wurden ebenso ausgeschlossen. Ein Alkoholkonsum von $>30\text{g/Tag}$ für Männer und $>20\text{g}$ für Frauen führte ebenfalls zum Ausschluss.

2.2. Ethikstatement

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Berlin genehmigt (Eth-51/16). Es ist konform mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki. Das schriftliche Einverständnis aller Patient:innen wurde vor Einschluss nach ausführlicher Aufklärung eingeholt.

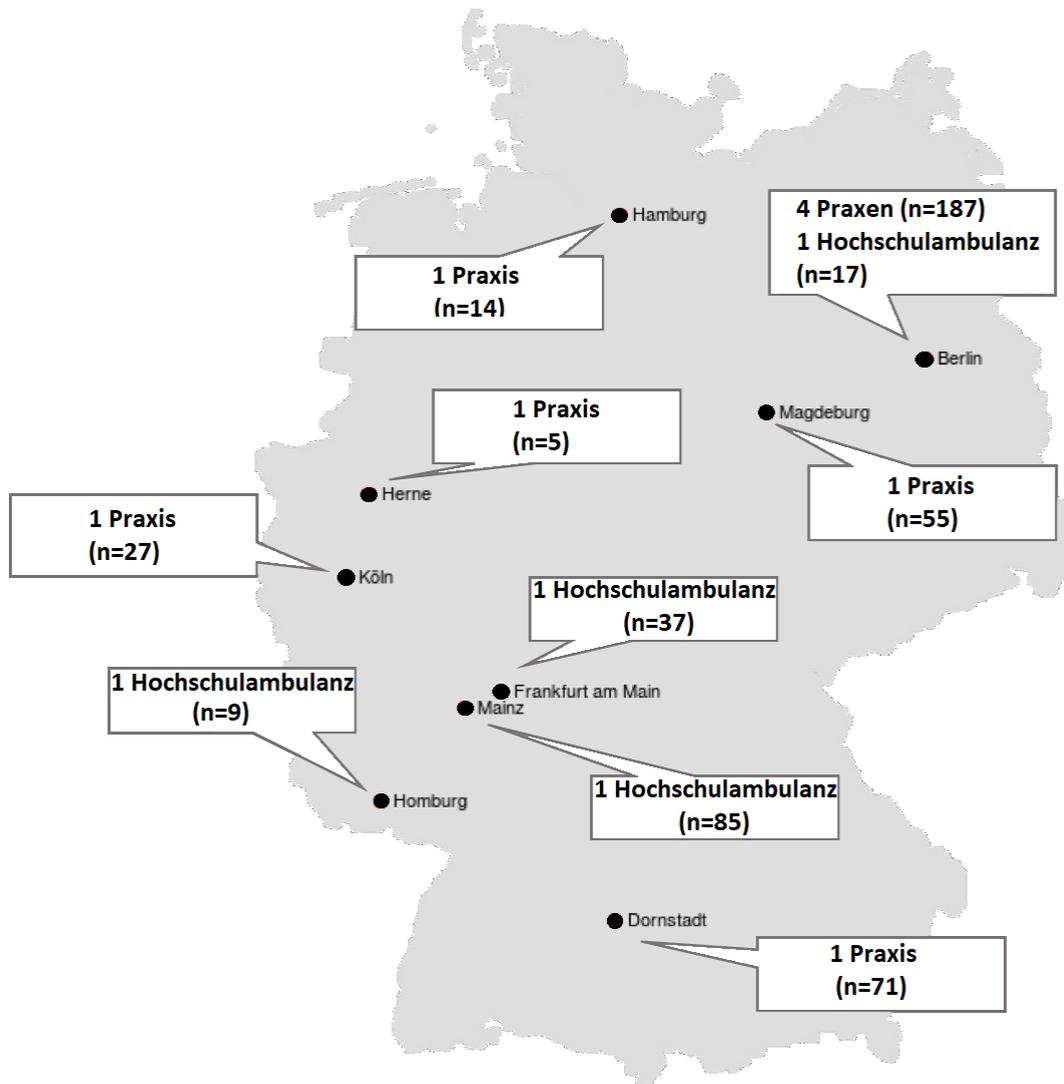


Abbildung 1: Standorte der Zentren, modifiziert nach (42)
Die Abbildung zeigt die Verteilung der Standorte in Deutschland, die Aufteilung in Praxen niedergelassener Gastroenterolog:innen und Hepatolog:innen und Hochschulambulanzen, sowie die Anzahl der rekrutierten Patient:innen je Standort

2.3. Labordiagnostik

Zur Eingangsuntersuchung gehörte eine Blutuntersuchung aller Patient:innen. Es wurden hepatologische Routineparameter wie Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Albumin, Ferritin, Gerinnung mittels International Normalized Ratio (INR) sowie die Thrombozytenzahl bestimmt. Des Weiteren erfolgte die Bestimmung von Serumlipiden wie Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL- und

LDL-Cholesterin. Außerdem wurden das Serumkreatinin, das HbA1c und der Nüchtern-Blutzucker ermittelt.

Laborchemisch erfolgte der Ausschluss von anderen chronischen Lebererkrankungen wie der chronischen viralen Hepatitiden B und C, Morbus Wilson und Autoimmunhepatitis mittels verbreitet genutzter Laborprofile (44).

Im 1-Jahres-Follow-up wurden erneut die hepatologischen Routineparameter sowie die Serumlipide, Nüchtern-Blutzucker und HbA1c bestimmt.

2.4. Patient:innenvorgeschichte

Jede:r Patient:in wurde nach Vorerkrankungen bezüglich des metabolischen Syndroms befragt wie T2DM, AHT und stattgehabtem kardiovaskulären Ereignis (KVE). Es erfolgte eine ausführliche Medikamentenanamnese insbesondere auf eine begleitende Therapie mit Metformin, GLP-1-Agonisten, Insulin, Gliptinen, Statinen, ASS, Silymarin, UDCA, Obeticholsäure, Vitamin E und Vitamin D. Weiterhin wurden körperliche Aktivität (nie, $\leq 2x/Woche$, $>2x/Woche$), Nikotinkonsum (ja, nein), Alkoholkonsum (nie, gelegentlich, regelmäßig) und die Teilnahme an einer Ernährungsberatung (ja, nein) erfasst. Zusätzlich wurden Körpergröße und Gewicht zur Berechnung des *body mass index* (BMI) sowie der Taillenumfang gemessen.

2.5. Nichtinvasive Surrogatparameter zur Gruppeneinteilung

2.5.1. Scores

Nichtinvasive Fibrose-Scores wurden genutzt, um die Patient:innen in verschiedene Gruppen einzuteilen je nach Grad der Fibrose. Es erfolgte die Einteilung in drei Gruppen, jeweils für nicht-signifikante Fibrose (F0 und F1), signifikante bzw. fortgeschrittene Fibrose (F3 und F4) und das dazwischenliegende moderate Stadium der Fibrose (indeterminata, F2).

Anhand der vorliegenden Parameter wurden der APRI (*AST to platelet ratio index*), der *NAFLD fibrosis score* (NFS) und der FIB-4 Index berechnet, siehe Tabelle 2. Der APRI wurde initial zur Klassifizierung von Patient:innen mit chronischer Hepatitis C

entwickelt. Er berechnet sich aus den Transaminasen und der Thrombozytenzahl. Als cut-off Werte für fehlende bzw. vorliegende signifikante Fibrose zählen Werte $\leq 0,50$ und $>1,50$ (45).

Der für die NAFLD entwickelte NFS setzt sich aus 6 verschiedenen Parametern zusammen. Es werden Alter, Diabetes, BMI, Transaminasen, Thrombozytenzahl und Albumin einbezogen. Als cut-off Werte gelten $<-1,455$ und $>0,676$ für fehlende bzw. vorliegende signifikante Fibrose (46).

Der FIB-4 Index wurde initial an Patient:innen mit Hepatitis C und HIV Ko-Infektion etabliert (47), ist mittlerweile aber auch für die NAFLD validiert (15). Er berechnet sich aus den Parametern Alter, Transaminasen und Thrombozytenzahl. Initial wurden cut-off Werte von $<1,45$ und $>3,25$ für fehlende bzw. vorliegende signifikante Fibrose festgelegt, Shah et al. zeigten jedoch, dass zur Einordnung der NAFLD Fibrose cut-off Werte von $<1,3$ und $>2,67$ besser geeignet sind (43). In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Einteilung nach FIB-4 Index zunächst nach beiden Grenzwertpaaren.

Im weiteren Verlauf der Subgruppenanalysen wurde die Einteilung nach FIB-4 Index mit cut-off $>2,67$ verwendet. Für die Berechnung dieses Scores lagen vollständige Daten aller 507 Patienten vor. Laut einer Metaanalyse aus 2017 hat der FIB-4 Index zudem die besten diagnostischen Eigenschaften der nicht-invasiven Tests zur Detektion der fortgeschrittenen Fibrose (15).

Tabelle 2: Nichtinvasive Surrogatparameter

Test	Berechnung	Unterer cut-off	Oberer cut-off
APRI	$[(AST/ULN \text{ AST})/Thrombozyten (*10^9/l)]*100$	0,50	1,50
NFS	$-1,675+0,037*Alter \text{ in Jahren}$ $+0,094*BMI(kg/m^2)+1,13*Diabetes \text{ (ja=1, nein=0)}$ $+0,99*AST/ALT-0,013*Thrombozyten (*10^9/l)$ $-0,66*Albumin \text{ (g/dl)}$	-1,455	0,676
FIB-4 Index	$Alter*AST/Thrombozyten (*10^9/l)*\sqrt{ALT}$	1,45	3,25
		1,3	2,67
FibroScan®	$E=3pV^2$	8,2	9,7

APRI, *AST-to-platelet-ratios-index*; AST, Aspartat-Aminotransferase; ULN, *upper limit of normal*, NFS, *NAFLD fibrosis score*; BMI, *body mass index*; ALT, Alanin-Aminotransferase; E, Steifheit; p, Dichte; V, Fortleitungsgeschwindigkeit

2.5.2. FibroScan®

Der FibroScan® (Echosens, Paris, Frankreich) beruht auf dem Prinzip der transienten Elastographie (TE) und stellt eine Methode zur Messung der Leberelastizität bzw. Lebersteifigkeit (LSM) dar (48). Es ist eine nicht-invasive, ultraschallbasierte Methode, die auf dem Prinzip der unterschiedlich schnellen Fortleitung von Scherwellen in Gewebe, je nach dessen Steifigkeit, beruht. Die Untersuchung findet in Rückenlage mit über dem Kopf gelagertem rechten Arm statt. Die Ultraschallsonde wird auf Höhe des rechten Leberlappens im Interkostalraum platziert und sendet auf Knopfdruck Vibrationswellen aus. Aus der Fortleitungsgeschwindigkeit der Welle (V) und der Dichte des Lebergewebes (p) wird die Steifheit (E) in kPa errechnet. Je höher der Wert in kPa, desto mehr Fibrose in der Leber. Eine Untersuchung ist gültig und kann verwendet werden, wenn 10 erfolgreiche Messungen mit einer Erfolgsrate von 60% pro Patient:in durchgeführt wurden (49).

Die Durchführung des FibroScans® oblag den Verantwortlichen des jeweiligen Studienzentrums. Zur Einteilung der Patient:innen in die verschiedenen Gruppen nach Fibrosegrad wurden folgende cut-off Werte der LSM gewählt: F0/F1 <8,2 kPa, F2 <9,7 kPa und F3 \geq 9,7 kPa (50).

Einige der verwendeten FibroScan®-Geräte verfügten über die Möglichkeit der CAP-Messung. CAP steht für *controlled attenuation parameter* und stellt eine nicht-invasive Möglichkeit dar, die intrahepatische Steatose zu quantifizieren (51). Die CAP-Messung basiert auf der Abschwächung von Ultraschallsignalen durch das Fett in der Leber. Der CAP-Wert wird in dB/min angegeben. Je höher er ist, desto stärker ist die Leber verfettet.

2.6. Vorhersage für fortschreitende NASH

Neben den Scores zur Gruppeneinteilung wurde auch der FibroScan-AST (FAST)-Score berechnet. Dieser Score wurde entwickelt, um Patient:innen mit NASH, signifikanter entzündlicher Leberaktivität und Fibrose zu identifizieren, da diese Patient:innen ein erhöhtes Risiko des Progresses haben und möglicherweise von neuen NASH-Therapeutika profitieren könnten (52). Der FAST-Score setzt sich aus den nichtinvasiven Parametern LSM, CAP und AST anhand folgender Formel

zusammen:

$$FAST = \frac{e^{-1,65 + 1,07 * \ln(LSM) + 2,66 * 10^{-8} * CAP^3 - 63,3 * AST^{-1}}}{1 + e^{-1,65 + 1,07 * \ln(LSM) + 2,66 * 10^{-8} * CAP^3 - 63,3 * AST^{-1}}}$$

Ein oberer cut-off-Wert >0,67 identifiziert Patient:innen mit NASH und fortgeschrittener Fibrose (*rule in* NASH). Ein unterer cut-off-Wert von <0,35 schließt eine NASH aus (*rule out* NASH), dazwischen liegt ein Graubereich (grey zone) (52).

Serra-Buriel et al. schlagen außerdem als weiteren Identifikationsparameter für Risikopatient:innen mit Fibrose $\geq F2$ die LSM mit einem neuen Grenzwert von >9,1 kPa vor (53). Durch Berechnung und Nutzung beider Parameter identifizierten wir Patient:innen, die ein erhöhtes Risiko für einen Progress haben und von künftigen Pharmakotherapien profitieren könnten.

2.7. Follow-up

Es erfolgte im Verlauf eine 1-Jahres Follow-up Visite. Zum Zeitpunkt der Analyse konnten Daten von 158/507 (31%) der Patient:innen erhoben werden. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug $12,6 \pm 2,2$ Monate. Zur Follow-up Visite wurde erneut laborchemische Parameter, Körpermaße und Verlauf der Krankheitsgeschichte erfasst.

2.8. Statistische Analysen

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Abbildungen wurden mittels SPSS Statistics 22 und Microsoft Office erstellt. Die Studienpopulation wurde mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mit dem nicht-parametrischen Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen und dem Kruskal-Wallis Test und Wilcoxon-Test für kontinuierliche Variablen berechnet. Weiterhin erfolgte eine logistische Vorwärts- und Rückwärtsregressionsanalyse zur Identifikation entscheidender Charakteristika zwischen den verschiedenen Fibrosegruppen. Es gilt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Tabelle 3 zeigt gültige und fehlende Werte aller ausgewerteter Parameter. Die tabellarische Ergebnisdarstellung in dieser Arbeit zeigt gültige Prozentangaben, wenn nicht anders angegeben.

Tabelle 3: Gültige und fehlende Werte

Variable	Gültige Werte	Fehlende Werte	Variable	Gültige Werte	Fehlende Werte
Alter	507	0	Ferritin	444	63
Geschlecht	507	0	HBc-Ak	408	99
Ethnizität	501	6	HCV-Ak	419	88
BMI	506	1	ANA	407	100
Taillenumfang	460	47	CAP	108	399
ALT	507	0	T2DM	507	0
AST	507	0	Hypertonus	501	6
GGT	507	0	Früheres KVE	500	7
AP	465	42	ASS	503	4
Bilirubin	493	14	Metformin	503	4
Albumin	379	128	Statin	503	4
INR	450	57	Gliptin	497	10
Thrombozyten	507	0	GLP-1- Analogon	503	4
HbA1c	397	110	Insulin	504	3
Nüchternblutzucker	344	163	UDCA	503	4
Triglyzeride	482	25	Vitamin E	503	4
Cholesterin	482	25	Silymarin	502	5
LDL	377	130	Vitamin D	503	4
HDL	381	126	Obeticholsäure	503	4

BMI, *body mass index*; ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; AP, Alkalische Phosphatase; INR, International normalized ratio; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; HBcAK, Hepatitis B Core Antikörper, HCV-Ak, Hepatitis C Virus Antikörper; ANA, Antinukleäre Antikörper; CAP, *controlled attenuation parameter*; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; KVE, kardiovaskuläres Ereignis; GLP-1, Glucagon-like peptide-1

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

In dieser Arbeit wurde ein Patient:innenkollektiv bestehend aus 507 Patient:innen untersucht. 269 (53%) davon waren Männer, 238 (47%) Frauen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug 53 Jahre. 359 (71%) Patient:innen wurden in 9 verschiedenen hepatologischen und gastroenterologischen Schwerpunktpraxen eingeschlossen, die restlichen 148 (29%) Patient:innen in 4 verschiedenen Hochschulambulanzen. Die Mehrheit der Patient:innen (90%) war kaukasischer Herkunft (Abbildung 2).

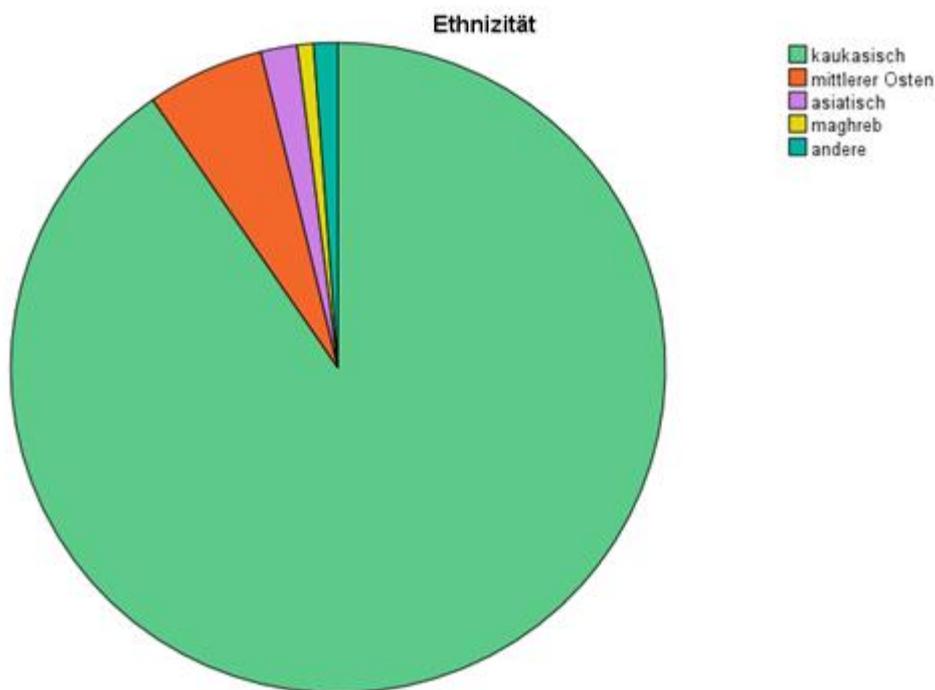


Abbildung 2 Ethnischer Hintergrund der Patient:innen

23 Patient:innen wiesen Hepatitis-B Core Antikörper (HBc-Ak) auf, bei 6 Patient:innen wurden Hepatitis-C Virus Antikörper (HCV-Ak) ohne Hinweis auf eine replizierende Virushepatitis bei negativer HCV-RNA nachgewiesen. Bei 60 Patient:innen waren niedrigtitrige antinukleäre Antikörper (ANA) nachweisbar, jedoch ohne weitere Stigmata einer Autoimmunhepatitis (z.B. normwertige IgG-Serumkonzentration).

297 (59%) aller Patient:innen waren adipös mit einem durchschnittlichen BMI von 31 kg/m². 31% waren an Diabetes Mellitus Typ 2 erkrankt, 53% litten an arterieller Hypertonie. Weitere Baseline Charakteristika der Gesamtpopulation werden in Tabelle 5 gezeigt.

3.2. Nichtinvasive Surrogatparameter

Mithilfe der frei verfügbaren, nichtinvasiven Surrogatparameter APRI Score, NFS und FIB-4 Index wurden die Patient:innen in verschiedene Subgruppen, je nach Fibrosegrad, aufgeteilt. Die Unterteilung erfolgte in die Gruppen „nicht signifikante Fibrose“, „moderate Fibrose/indeterminata“ und „fortgeschrittene Fibrose“ wie dargestellt in Tabelle 4. Der Parameter Albumin, der zur Berechnung des NFS nötig ist, stand nur bei 379 von 507 Patient:innen zur Verfügung. Ebenfalls wurde nur bei 251 von 501 Patient:innen eine Lebersteifigkeitsmessung (LSM) durchgeführt. Der FIB-4 mit originalen cut-off Werten von <1,45 und >3,25 bzw. kürzlich beschriebenen cut-off Werten von <1,3 und >2,67 sowie der APRI-Score konnten jeweils für die Gesamtpopulation berechnet werden. Zur weiteren Subgruppenanalyse wurde der FIB-4 mit cut-off Werten von <1,3 und >2,67 gewählt (43). Demnach wurden 295 (58%) zur Gruppe der nicht signifikanten Fibrose, 159 (31%) zur moderaten Fibrose/indeterminata und 53 (11%) zur fortgeschrittenen Fibrose klassifiziert, bzw. 212 zur Gruppe der Patient:innen mit signifikanter Fibrose (indeterminata und fortgeschritten).

Tabelle 4: Fibrosegrad anhand verschiedener nichtinvasiver Surrogatparameter

	Nicht signifikante Fibrose (F0 und F1)	Moderate Fibrose (F2)	Fortgeschrittene Fibrose (F3 und F4)
FIB-4 (n=507, cut off <1,45 und >3.25)	324 (64%)	143 (28%)	40 (8%)
FIB-4 (n=507, cut off <1,3 und >2.67)	295 (58%)	159 (31%)	53 (11%)
NAFLD Fibrose Score (n=366)	134 (37%)	110 (30%)	122 (33%)
APRI Score (n=507)	360 (71%)	131 (26%)	16 (3%)
LSM (n=251)	166 (66%)	17 (7%)	68 (27%)

APRI, *AST to platelet ratio index*; LSM, *liver stiffness measurement*

Die Verteilung der Patient:innen in Praxen und Hochschulambulanzen zeigt nach FIB-4 Index und LSM keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 5). Die Messung der LSM war jeweils mit 49% und 51% in Praxen und Hochschulambulanzen verfügbar. Die Verfügbarkeit des NFS hingegen zeigt signifikante Unterschiede im niedergelassenen und akademischen Bereich. Für jeweils 65% und 90% standen die nötigen Parameter zur Berechnung des NFS ambulant und in Hochschulambulanzen zur Verfügung. Während im niedergelassenen Bereich mehr als die Hälfte der Patient:innen (53%) keine signifikante Fibrose nach NFS hatten, stellten sich in den Hochschulambulanzen mehr als die Hälfte (59%) mit bereits fortgeschrittener Fibrose vor (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Baseline Charakteristika in Abhängigkeit vom Gesundheitsversorger

	Praxis n=359	Hochschulambulanz n=148	P-Wert
Alter (Jahre)	53 (14)	54 (13)	0,388
Männer (%)	53	53	0,922
BMI (kg/m²)	31 (5)	32 (6)	0,044
ALT (U/L)	64 (33)	65 (52)	0,067
AST (U/L)	45 (23)	45 (28)	0,618
HbA1c (mg%)	6,0 (1,1)	6,1 (1,1)	0,117
T2DM (%)	25	44	<0,001
Adipositas (%)	56	64	0,113
Hypertonus (%)	49	61	0,015
Früheres KVE (%)	4	11	0,002
LSM (kPA, n=251)			0,938
F0/F1 (<8,2 kPa)	116 (66%)	50 (66%)	
F2 (8,2-9,7 kPa)	12 (7%)	5 (7%)	
F3/F4 (>9,7 kPa)	47 (27%)	21 (28%)	
FIB-4 (<1,3 und >2,67, n=507)			0,428
keine signifikante Fibrose	241 (60%)	81 (55%)	
Moderate Fibrose	108 (30%)	51 (34%)	
fortgeschrittene Fibrose	37 (10%)	16 (11%)	
NFS (n=366)			<0,001
keine signifikante Fibrose	123 (53%)	11 (8%)	
Moderate Fibrose	66 (28%)	44 (33%)	
fortgeschrittene Fibrose	44 (19%)	78 (59%)	

Daten werden als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben, es sei denn anders definiert. P-Werte berechnet durch Chi-Quadrat Test für kategorielle Variablen, Man-Whitney Test für kontinuierliche Variablen. BMI, *body mass index*; ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; KVE, kardiovaskuläres Ereignis; LSM, *liver stiffness measurement*

3.3. Patient:innencharakteristika

Zum ersten Erhebungszeitpunkt (Baseline) zeigten sich mehrere signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Fibrorestadien. Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose waren insgesamt älter, eher weiblich und hatten einen

höheren Taillenumfang. Laborchemisch zeigten sich signifikante Erhöhungen der Leberwerte AST und GGT im Vergleich zwischen den drei Fibrosestadien (siehe Tabelle 6) und signifikant erhöhte AP im Vergleich zwischen fehlender Fibrose und signifikanter Fibrose (siehe Tabelle 7). Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose hatten insgesamt einen höheren INR, niedrigere Albuminspiegel, niedrigere Thrombozytenzahlen und höheres Ferritin. LSM waren ebenfalls signifikant erhöht bei Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose, wobei es keine signifikanten Unterschiede in der CAP-Messung gab.

Weiterhin zeigten sich signifikante Unterschiede in der Verteilung der Komorbiditäten. Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose waren vermehrt an arterieller Hypertonie und Diabetes Mellitus Typ 2 erkrankt. Zudem waren gleichermaßen mehr kardiovaskuläre Ereignisse in der Vergangenheit aufgetreten bei Patient:innen mit moderater und fortgeschrittener Fibrose im Vergleich zu Patient:innen ohne Fibrose. Im Vergleich zwischen den drei Gruppen (Tabelle 6) gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich BMI und Adipositas. Im Vergleich zwischen signifikanter Fibrose und nicht signifikanter Fibrose (Tabelle 7) zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied des BMI, jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vorliegens einer Adipositas.

In Tabelle 5 wird deutlich, dass Patient:innen, die in Hochschulambulanzen rekrutiert wurden, signifikant häufiger an T2DM und AHT erkrankt waren und häufiger kardiovaskuläre Ereignisse in ihrer Vorgeschichte hatten. Ebenfalls hatten sie einen signifikant höheren BMI als Patient:innen, die im niedergelassenen Bereich rekrutiert wurden.

Tabelle 8 zeigt Unterschiede der erfassten Stoffwechselfparameter zwischen den unterschiedlichen Fibrosestadien. Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose hatten signifikant niedrigere Cholesterin- und LDL-Spiegel und höhere Nüchternblutzucker und HbA1c passend zu dem vermehrten Auftreten von DMT2 (Vgl. Tabelle 6). Die signifikant erniedrigten Cholesterin- und LDL-Spiegel bei Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose korrelierten mit einem deutlich höheren Einsatz von Statinen in dieser Gruppe von 34% vs. 14% in Patient:innen ohne signifikante Fibrose (Vgl. Tabelle 11).

Tabelle 6: Baseline Charakteristika Gesamtpopulation und anhand des Fibrosestadiums (FIB-4 cut off <1,3 und >2,67)

	Gesamtpopulation	Keine signifikante Fibrose	Moderate Fibrose	Fortgeschrittene Fibrose	P-Wert
	n=507	n=295	n=159	n=53	
Alter (Jahre)	53 (14)	47 (13)	61 (9)	65 (7)	<0,001
Männer (%)	53	58	46	47	0,022
Frauen (%)	47	42	54	53	0,022
BMI (kg/m ²)	31 (5)	30 (5)	32 (6)	31 (5)	0,139
Taillenumfang (cm)	106 (14)	103 (14)	108 (14)	109 (12)	0,003
ALT (U/L)	64 (39)	66 (42)	62 (38)	62 (29)	0,412
AST (U/L)	45 (25)	38 (18)	50(28)	66 (29)	<0,001
GGT (U/L)	111 (107)	88 (72)	119 (109)	213 (177)	<0,001
AP (U/L)	87 (31)	83 (26)	90 (35)	97 (41)	0,055
Bilirubin (mg/dL)	1,27 (4,31)	1,40 (5,50)	1,06 (1,52)	1,21 (1,26)	0,001
Albumin (g/dL)	4,42 (0,42)	4,47 (0,46)	4,38 (0,36)	4,34 (0,43)	0,034
INR	1,01 (0,11)	0,99 (0,11)	1,02 (0,78)	1,09 (0,12)	<0,001
Thrombozyten (/nl)	238 (73)	271 (64)	213 (51)	134 (44)	<0,001
HbA1c (mg%)	6,0 (1,1)	5,8 (0,9)	6,2 (1,1)	6,5 (1,3)	<0,001
Ferritin (mg/dl)	257 (228)	224 (173)	289 (283)	352 (285)	0,013
HBc-Ak (%)	6	5	7	5	0,631
HCV-Ak (%)	1	1	2	0	1
ANA (%)	15	14	16	14	0,915
LSM (kPA)	10,0 (10,2)	6,7 (2,5)	11,0 (10,5)	24,1 (19,0)	<0,001
CAP (db/m)	310 (50)	315 (44)	299 (58)	316 (50)	0,317
Adipositas (%)	59	56	62	64	0,126
T2DM (%)	30	19	41	59	<0,001
Hypertonus (%)	53	41	65	79	<0,001
Früheres KVE (%)	6	2	11	11	<0,001

Daten werden als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben, es sei denn anders definiert. P-Werte berechnet durch Chi-Quadrat Test für kategorielle Variablen, Kruskal-Wallis Test für kontinuierliche Variablen. BMI, *body mass index*; ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; AP, Alkalische Phosphatase; INR, International normalized ratio; HBcAK, Hepatitis B Core Antikörper, HCV-Ak, Hepatitis C Virus Antikörper; ANA, Antinukleäre Antikörper; LSM, *liver stiffness measurement*, CAP, *controlled attenuation parameter*; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; KVE, kardiovaskuläres Ereignis

Tabelle 7: Baseline Charakteristika keine signifikante Fibrose vs. bestehende Fibrose (FIB-4 cut off <1,3)

	Keine signifikante Fibrose n=295	Fibrose (moderat und fortgeschritten) n=212	P-Wert
Alter (Jahre)	47 (13)	62 (9)	<0,001
Männer (%)	58	46	0,011
Frauen (%)	42	54	0,011
BMI (kg/m²)	30 (5)	32 (6)	0,047
Taillenumfang (cm)	103 (14)	109 (14)	0,001
ALT (U/L)	66 (42)	62 (36)	0,287
AST (U/L)	38 (18)	54 (29)	<0,001
GGT (U/L)	88 (72)	143 (135)	<0,001
AP (U/L)	83 (26)	92 (37)	0,021
Bilirubin (mg/dL)	1,40 (5,50)	1,10 (1,46)	0,039
Albumin (g/dL)	4,47 (0,46)	4,36 (0,38)	0,009
INR	0,99 (0,11)	1,03 (0,09)	<0,001
Thrombozyten (/nl)	271 (64)	193 (60)	<0,001
HbA1c (mg%)	5,8 (0,9)	6,3 (1,2)	<0,001
Ferritin (mg/dl)	224 (173)	306 (284)	0,017
anti-HBc-Ak (%)	5	7	0,512
Anti-HCV-Ak (%)	1	2	0,689
ANA (%)	14	16	0,775
LSM (kPA)	6,7 (2,5)	13,8 (13,8)	<0,001
CAP (db/m)	315 (44)	303 (56)	0,225
Adipositas (%)	56	63	0,120
T2DM (%)	19	45	<0,001
Hypertonus (%)	41	69	<0,001
Früheres KVE (%)	2	11	<0,001

Daten werden als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben, es sei denn anders definiert. P-Werte berechnet durch Chi-Quadrat Test für kategorielle Variablen, Man-Whitney Test für kontinuierliche Variablen. BMI, *body mass index*; ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; AP, Alkalische Phosphatase; INR, *International normalized ratio*; HBcAK, Hepatitis B Core Antikörper, HCV-Ak, Hepatitis C Virus Antikörper; ANA, Antinukleäre Antikörper; LSM, *liver stiffness measurement*; CAP, *controlled attenuation parameter*; T2DM, Diabetes Mellitus Typ 2; KVE, kardiovaskuläres Ereignis

Tabelle 8: Stoffwechselfparameter (FIB-4 cut off < 1,3 und >2,67)

	Gesamtpopulation	Keine signifikante Fibrose	Moderate Fibrose	Fortgeschrittene Fibrose	P-Wert
Cholesterin (mg/dl)	206 (49)	212 (49)	202 (50)	188 (43)	<0,001
Triglyzeride (mg/dl)	189 (119)	197 (125)	180 (117)	175 (79)	0,266
HDL (mg/dl)	90 (140)	81 (116)	92 (148)	127 (203)	0,482
LDL (mg/dl)	130 (41)	137 (41)	122 (42)	115 (36)	<0,001
Nüchternblutzucker (mg/dl)	109 (33)	103 (28)	113 (35)	128 (56)	<0,001
HbA1c (%)	6,0 (1,1)	5,8 (0,9)	6,2 (1,1)	6,5 (1,3)	<0,001

Daten werden als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben, es sei denn anders definiert. P-Werte berechnet durch Kruskal-Wallis Test für kontinuierliche Variablen. HDL, *high density* Lipoprotein; LDL, *low density* Lipoprotein

In einer logistischen Regressionsanalyse (mittels Vorwärts- und Rückwärtsanalyse) konnten Variablen identifiziert werden, die mit einem höheren Risiko für fortgeschrittene Fibrose einhergehen. Als korrelierende Parameter zeigten sich hier höheres Alter, vermehrter Taillenumfang, erhöhte GGT und AST, sowie niedrigere Thrombozytenzahl, wie dargestellt in Tabelle 9.

Tabelle 9: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald	P-Wert	Odds Ratio	CI 95%	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	0,245	0,003	54,174	<0,001	1,290	1,211	1,374
AST	0,094	0,014	44,919	<0,001	1,012	1,073	1,133
GGT	0,006	0,003	4,372	0,037	1,006	1,000	1,012
Taillenumfang	0,030	0,016	3,399	0,065	1,029	0,997	1,061
Thrombozyten	-0,046	0,006	60,784	<0,001	0,953	0,943	0,964

AST, Aspartat-Aminotransferas; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; CI 95%, Konfidenzintervall 95%

3.4. Lebensstil-Faktoren und Interventionen

Es wurden verschiedene Parameter des Lebensstils der Patient:innen semiquantitativ erfasst. Tabelle 10 zeigt Baselinedaten der Gesamtpopulation und der einzelnen Fibrosestadien bezüglich Nikotin- und Alkoholkonsum, körperlicher Aktivität und stattgehabter Ernährungsberatung. 33% der Patient:innen gaben an, keinen Alkohol zu trinken, 55% konsumierten gelegentlich Alkohol und 12% regelmäßig, wobei ein

Alkoholkonsum über 20g/d für Frauen und 30g/d für Männer gemäß Studienprotokoll zu einem Ausschluss aus der Studie führte. Hinsichtlich Nikotin- und Alkoholkonsum gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Fibrosegruppen. Mehr als die Hälfte der Patient:innen (51%) verneinte jegliche sportliche Aktivität, ein Drittel (33%) gab an, bis zu zweimal wöchentlich körperlich aktiv zu sein und nur 16% der Befragten hatten ein körperliches Aktivitätslevel von mehr als zweimal pro Woche. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,037$) zwischen den Fibrosestadien: Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose hatten im Vergleich zu Patient:innen mit moderater oder nicht signifikanter Fibrose ein niedrigeres Aktivitätslevel. Weiterhin hatte nur ein Viertel zum Befragungszeitpunkt eine Ernährungsberatung hinsichtlich der Ernährung bei NAFLD erhalten. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Fibrosegruppen.

Tabelle 10: Lebensstil-Faktoren und Interventionen anhand des Fibrosegrades (FIB-4 cut off < 1,3 und >2,67)

	Gesamtpopulation	Keine signifikante Fibrose	Moderate Fibrose	Fortgeschrittene Fibrose	P-Wert
Nikotinabusus	93 (20%)	65 (24%)	20 (14%)	8 (16%)	0,055
Alkoholkonsum					0,35
Kein Alkohol	161 (33%)	86 (30%)	55 (36%)	20 (39%)	
Gelegentlich	271 (55%)	168 (59%)	77 (50%)	26 (50%)	
regelmäßig	60 (12%)	33 (12%)	21 (14%)	6 (12%)	
Körperliche Aktivität					0,037
keine	238 (51%)	127 (47%)	82 (56%)	29 (57%)	
<= 2 pro Woche	155 (33%)	98 (26%)	38 (26%)	19 (37%)	
> 2 pro Woche	77 (16%)	48 (18%)	48 (18%)	3 (6%)	
Ernährungsberatung	121 (25%)	72 (25%)	35 (23%)	14 (28%)	1

P-Werte berechnet durch Chi-Quadrat Test für kategorielle Variablen.

3.5. Potenziell wirksame medikamentöse Therapie

Die Tabellen 11 und 12 zeigen die erfasste Komedikation inklusive angewendeter Medikamente, die einen möglichen Einfluss auf die NAFLD haben (23), obwohl laut aktuellen Leitlinien keine Pharmakotherapie empfohlen wird, sondern lediglich Diät, Gewichtsreduktion und sportliche Betätigung (5). Die Darstellung der Medikamente erfolgt einerseits anhand der Komorbidität Diabetes und andererseits anhand der verschiedenen Fibrosegrade. Diese Darstellung wurde gewählt, da zum einen das

orale Antidiabetikum Liraglutid (ein GLP-1 Agonist) in einer randomisiert kontrollierten Phase II-Studie antifibrotische Effekte bei NAFLD-Patient:innen zeigt (54) und als unterstützendes Medikament zur Gewichtsreduktion bei adipösen Patient:innen ohne T2DM angewendet wird (55); zum anderen wurde in einer Studie gezeigt, dass Vitamin E und Pioglitazon (Insulin-Sensitizer) bei nicht-diabetischen Patient:innen den Leberfettgehalt reduzieren (24). Tabelle 11 zeigt, dass lediglich 7 (1%) der Patient:innen ein GLP-1 Analogon erhielten, wobei 6/7 aus der Diabetesgruppe waren.

Tabelle 11: Relevante Komedikation anhand Diabetesvorerkrankung

	Gesamtpopulation n=507	Diabetes n=154	Kein Diabetes n=353	P-Wert
ASS	55 (11%)	32 (21%)	23 (7%)	<0,001
Metformin	95 (19%)	89 (58%)	6 (2%)	<0,001
Statin	101 (20%)	60 (39%)	41 (12%)	<0,001
Gliptin	26 (5%)	25 (17%)	1 (0,3%)	<0,001
GLP-1- Analogon	7 (1%)	6 (4%)	1 (0,3%)	0,004
Insulin	42 (8%)	42 (28%)	0	<0,001
UDCA	9 (2 %)	4 (3%)	5 (1%)	0,464
Vitamin E	5 (1%)	1 (0,7%)	4 (1%)	0,688
Silymarin	12 (2%)	1 (0,7%)	11 (3%)	0,118
Obeticholsäure	0	0	0	-
Vitamin D	81 (16%)	31 (20%)	50 (14%)	0,113

P-Werte berechnet durch Chi-Quadrat Test für kategorielle Variablen.

Tabelle 12: Komedikation anhand des Fibrosegrades (FIB-4 cut off < 1,3 und >2,67)

	Keine signifikante Fibrose	Moderate Fibrose	Fortgeschrittene Fibrose	P-Wert
ASS	12 (4%)	32 (20%)	11 (21%)	<0,001
Metformin	39 (13%)	34 (22%)	22 (42%)	<0,001
Statin	40 (13,7%)	43 (27%)	18 (34%)	<0,001
Gliptin	6 (2%)	14 (9%)	6 (12%)	<0,001
GLP-1- Analogon	2 (1%)	3 (2%)	2 (4%)	0,086
Insulin	11 (4%)	21 (13%)	10 (19%)	<0,001
UDCA	2 (1%)	3 (2%)	4 (8%)	0,004
Vitamin E	4 (1%)	1 (1%)	0	0,358
Silymarin	5 (2%)	5 (3%)	2 (4%)	0,281
Vitamin D	42 (14%)	27 (17%)	12 (23%)	0,153

P-Werte berechnet durch Chi-Quadrat Test für kategorielle Variablen.

Nur 5 Patient:innen (1%) erhielten Vitamin E, davon 4/5 ohne Diabetes. 2% der Patient:innen ohne nachgewiesenen Diabetes erhielten eine Therapie mit Metformin, 1 Patient:in ohne Diabetes eine Therapie mit einem Gliptin. Signifikant mehr Patient:innen mit Diabetes erhielten ASS und Statine. 9 Patient:innen wurden mit UDCA, 12 mit Silymarin und 81 (16%) mit Vitamin D behandelt, wobei 11/12 Patient:innen mit Silymarin keinen Diabetes hatten. Insgesamt zeigt dies, dass die Behandlung mit potenziell wirksamer Komedikation in Deutschland nicht weit verbreitet ist. Tabelle 12 zeigt die Unterschiede der Komedikation anhand der Fibrotestadien. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der häufigeren Therapie mit ASS, Metformin, Gliptinen, Insulin und UDCA bei Patient:innen mit moderater und fortgeschrittener Fibrose. 8% der Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose wurden mit UDCA behandelt, gegenüber nur 1% der Patient:innen mit nicht-signifikanter Fibrose.

3.6. Prädiktoren fortgeschrittener NASH

Mithilfe des FAST-Scores und der LSM >9,1 kPa konnte für jeweils 107 und 251 Patient:innen, bei denen alle zur Berechnung notwendigen Messwerte vorlagen, die

Risikowahrscheinlichkeit für eine fortgeschrittene NASH vorausgesagt werden und daraus eine Subgruppe an Patient:innen identifiziert werden, die von einer möglichen zukünftigen Pharmakotherapie profitieren würden (*population to treat*). Dies wird in Tabelle 13 dargestellt. Anhand des FAST-Scores mit cut-off $>0,67$ (*rule in* NASH) wurden 16,8% der Patient:innen als von fortgeschrittener NASH betroffen identifiziert. 63,6% der Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose nach FIB-4 Index mit cut-off Werten $<1,3$ und $>2,67$ sind laut FAST-Score von einer fortgeschrittenen NASH betroffen. Knapp die Hälfte aller Patient:innen hätte laut FAST-Score mit cut-off $<0,35$ (*rule out* NASH) aktuell kein Risiko einer fortgeschrittenen NASH. Lediglich 18,2% der Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose nach FIB-4 zeigten kein aktuelles Risiko für fortgeschrittene NASH.

Tabelle 13: Prädiktionsfaktoren für fortgeschrittene NASH und mögliche *population to treat* in der Gesamtpopulation und anhand des Fibrosegrades (FIB-4 cut off $<1,3$ und $>2,67$)

	Alle Patienten	Nicht signifikante Fibrose (F0 und F1)	Moderate Fibrose (F2)	Fortgeschrittene Fibrose (F3 und F4)
FAST Score (n=107)				
Rule out NASH	48,6 %	57,6 %	43,2 %	18,2 %
Graue Zone	34,6 %	37,3 %	35,1 %	18,2 %
Rule in NASH	16,8 %	5,1 %	21,6 %	63,6 %
LSM $\geq 9,1$ kPA (n=251)				
Population to treat ($\geq F2$)	29,1 %	16,4 %	32,6 %	84,0 %

FAST, FibroScan-AST score mit unterem cut-off 0,67 (*rule in* NASH) nach Newsome et al (52); NASH, Nichtalkoholische Steatohepatitis; kPA, Kilopascal; LSM, *Liver stiffness measurement* mit cut-off 9,1 für F2 Fibrose nach Serra-Buriel et al. (53).

Mehr als die Hälfte der Patient:innen, für die die Berechnung des FAST-Scores möglich war (60 von 107), wurde in Praxen niedergelassener Gastroenterolog:innen und Hepatolog:innen eingeschlossen.

Mithilfe des LSM mit cut-off $\geq 9,1$ kPa wurden 29,1% aller Patient:innen und 84% der Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose nach FIB-4 als mögliche *population to treat* identifiziert.

3.7. 1-Jahres Follow-up

Zum Zeitpunkt der aktuellen Datenerhebung gab es Follow-up Daten von 158/507 (31%) der Patient:innen nach der ersten Follow-up Visite. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug $12,6 \pm 2,2$ Monate. Es wurden erneut Gewicht, BMI, Taillenumfang, laborchemische Leberfunktionsparameter, Komorbiditäten, Lebensstil und LSM erhoben. Der Großteil der nachverfolgten Patient:innen (148/158) stammte aus Praxen niedergelassener Gastroenterolog:innen und Hepatolog:innen. Von den nachverfolgten Patient:innen konnten 18% ihr Gewicht halten, 37% nahmen zu und bei 45% kam es zu einer Gewichtsreduktion. Abbildung 3 zeigt die Gewichtsveränderung in kg Körpergewicht in 5% Intervallen. Patient:innen, die während des Beobachtungszeitraumes ihr Gewicht reduzierten, hatten einen signifikant höheren zugrundeliegenden BMI zu Baseline (siehe Abbildung 4).

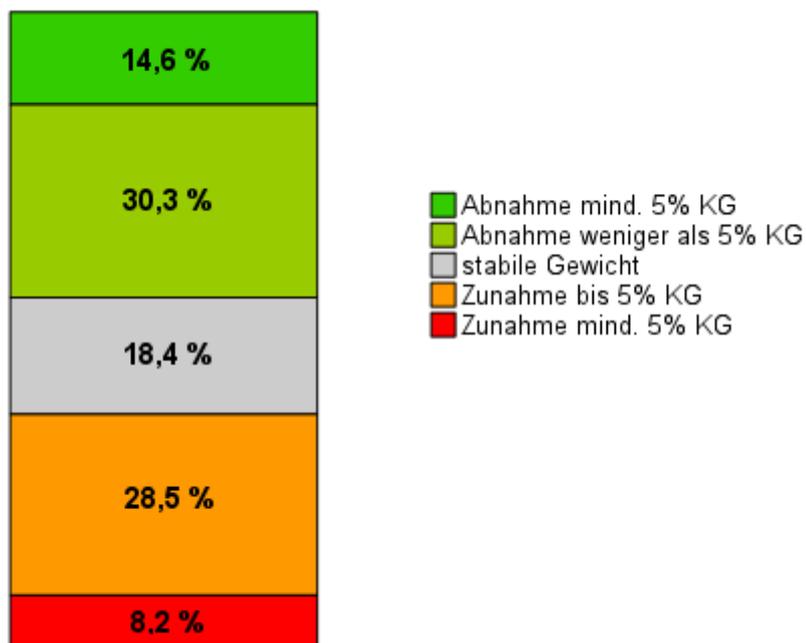


Abbildung 3 Gewichtsänderung in Kilogramm Körpergewicht dargestellt in 5% Intervallen, (Baseline vs. Follow-up; Mittelwert [Standardabweichung] 12,6 [2,2] in Monaten) bei 158 Patient:innen. KG, Körpergewicht

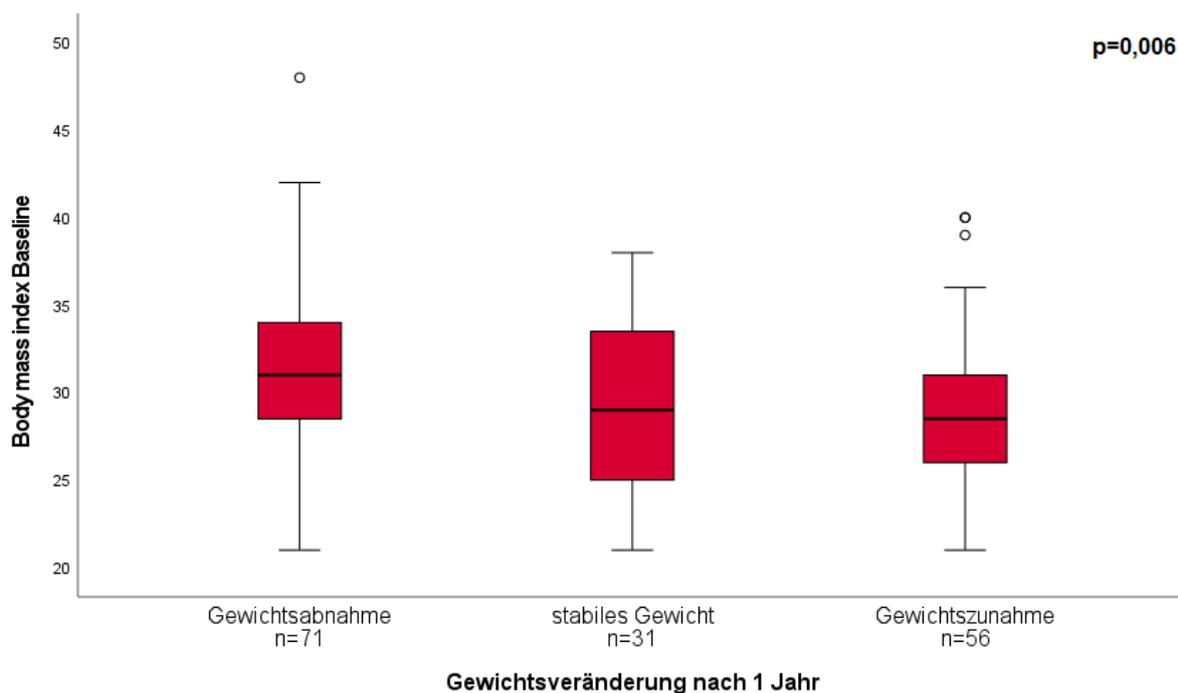
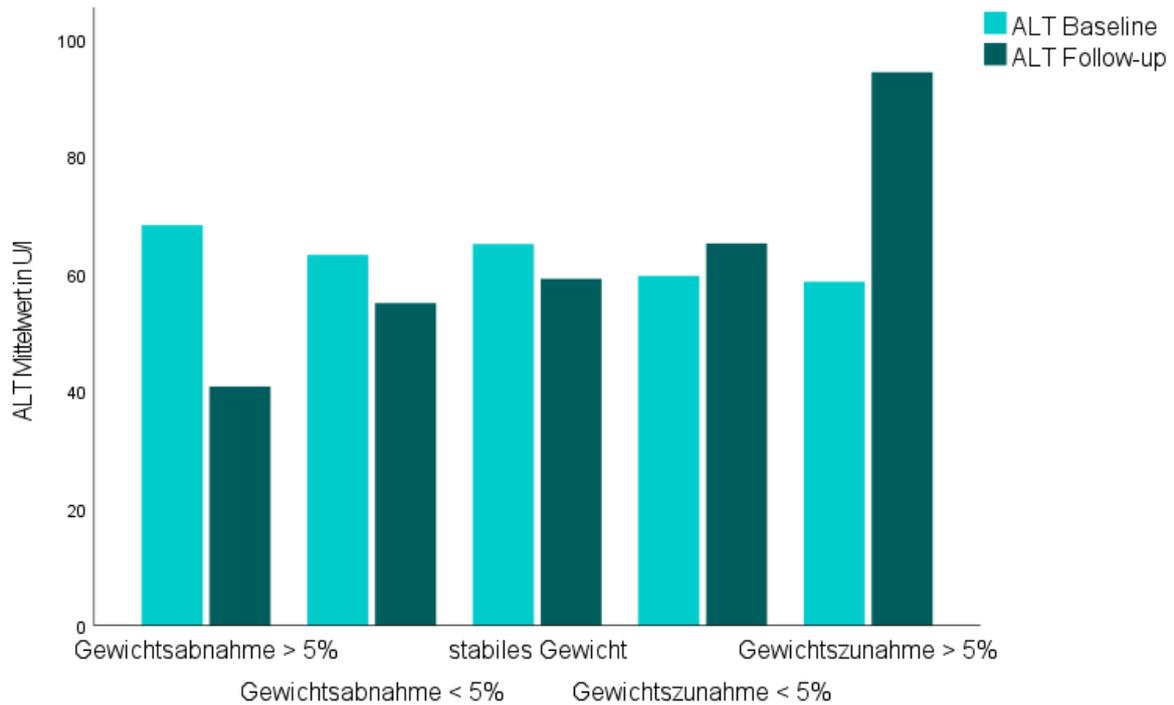


Abbildung 4 Gewichtsveränderung nach 1 Jahr (Baseline vs. Follow-up; Mittelwert [Standardabweichung] 12,6 [2,2] in Monaten) anhand des Baseline *body mass index* bei 158 Patient:innen. Unterschiede zwischen den Gruppen: $p=0,006$ (Kruskall-Wallis Test).

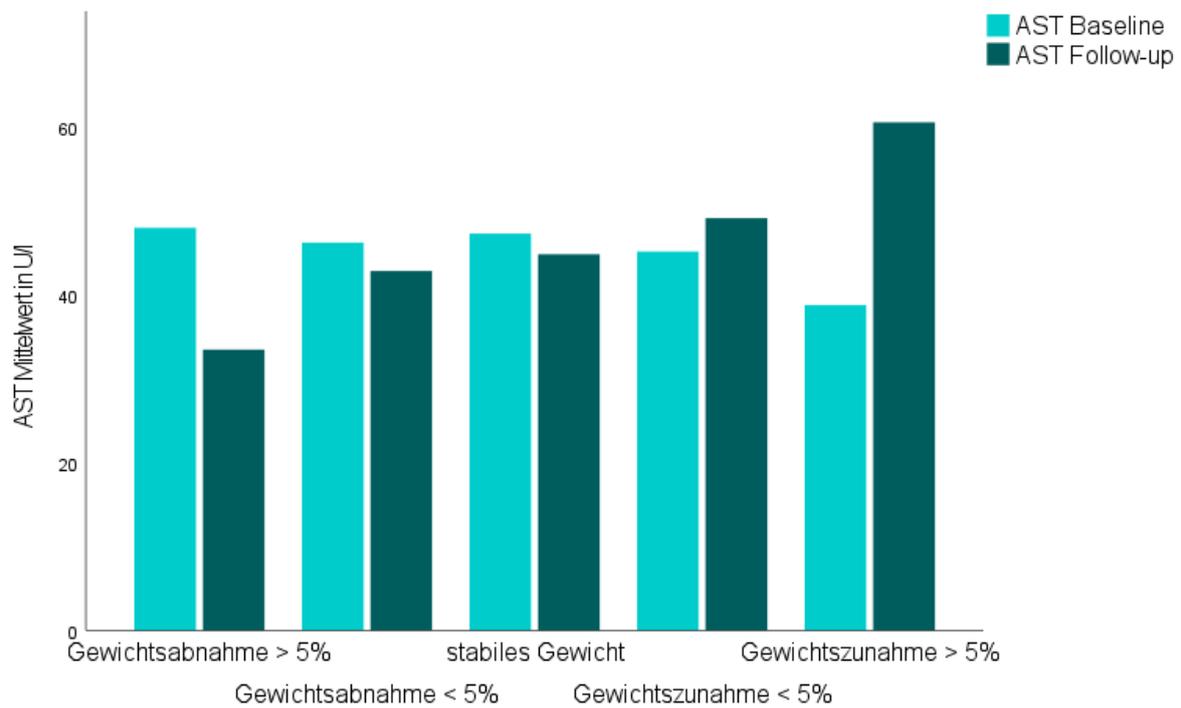
Weiterhin zeigten sich signifikante Veränderungen der Leberwerte AST, ALT und GGT in Abhängigkeit von Gewichtszunahme oder -abnahme. Patient:innen mit Gewichtszunahme zeigten einen Anstieg von AST, ALT und GGT um je 24%, 26% und 22%. Patient:innen mit einer Gewichtsreduktion innerhalb des Jahres zeigten ein Abfallen der AST, ALT und GGT um je 6%, 16% und 9%. Für alle genannten Veränderungen konnten signifikante Unterschiede gezeigt werden. Je nach AST, ALT und GGT mit p-Werten 0,004, <0,001 und 0,003 berechnet mit dem Kruskal-Wallis Test. Abbildung 5 zeigt die Veränderungen der durchschnittlichen Leberwerte bei Baseline und bei 1-Jahres-Follow-up Erhebung anhand von 5%-Intervallen der Gewichtsveränderung. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Gewichtsveränderung und Veränderung der Lebersteifigkeit und auch keine Veränderungen des HbA1c bezogen auf das Körpergewicht. 38% der Patient:innen mit Gewichtsverlust versus 35,7% der Patient:innen mit Gewichtszunahme gaben bei der 1-Jahres-Follow-up Visite an, eine Ernährungsberatung erhalten zu haben. Dies ist kein signifikanter Unterschied. Jeweils 19,7% und 42,3% der Patient:innen mit Abnahme versus 12,5% und 46,4% der Patient:innen mit Zunahme gaben an, mehr als zwei Mal wöchentlich bzw. gar nicht körperlich aktiv zu sein. Auch dies ist statistisch

nicht signifikant. Bezüglich neuer Komorbiditäten zeigten sich nur geringe Veränderungen in der relativ kleinen Follow-up Kohorte. Fünf Patient:innen entwickelten einen T2DM, bei 6 Patient:innen wurde eine AHT diagnostiziert und es kam zu 3 neuen kardiovaskulären Ereignissen.

A



B



C

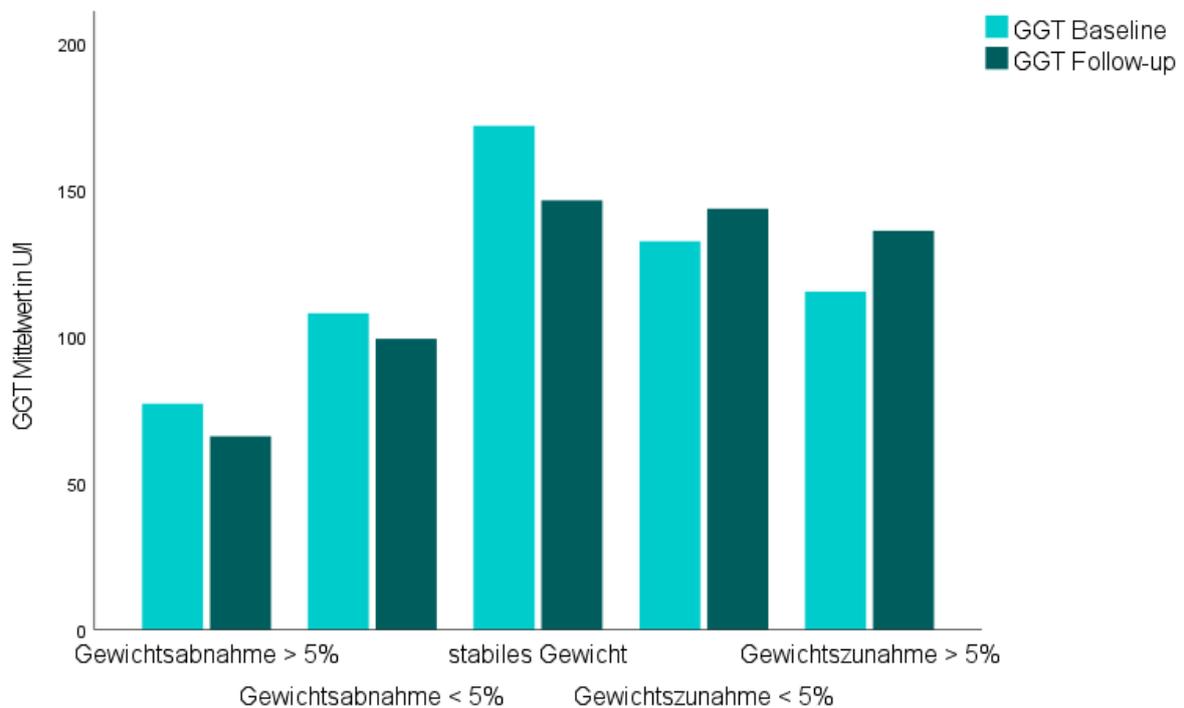


Abbildung 5 A-C: Veränderung der Leberwerte anhand des Gewichtsverlaufes Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT), Gammaglutamyltransferase (GGT), Mittelwerte in U/l während Baseline und Follow-up anhand von 5% Intervallen der Gewichtsveränderung. Daten von 158/507 Patient:innen.

Anhand der Einteilung der Schwere des Fibrosegrades nach FIB-4 Index mit cut-off $<1,3$ und $>2,67$ zeigten sich Veränderungen zwischen Baseline Erhebung und Follow-up Visite (siehe Tabelle 14). 15/83 Patient:innen mit initialer Einteilung als nicht-signifikante Fibrose verschlechterten sich hin zu moderater Fibrose. 8/51 Patient:innen verbesserten sich von moderater Fibrose hin zu nicht signifikanter Fibrose, jedoch verschlechterten sich 14/51 Patient:innen von moderater zu signifikanter Fibrose. Nur 3/24 Patient:innen mit signifikanter Fibrose zeigten eine Verbesserung hin zu moderater Fibrose.

Tabelle 14: Veränderungen des Fibrosegrades anhand FIB4 Index cut-off $<1,3$ $>2,67$

		Einteilung nach FIB4 $<1,3$ und $>2,67$ bei Follow-up			
		Keine signifikante Fibrose	Moderate Fibrose	Fortgeschrittene Fibrose	
Einteilung nach FIB4 $<1,3$ und $>2,67$ bei Baseline	Keine signifikante Fibrose	68	15	0	P-Wert $<0,001$
	Moderate Fibrose	8	29	14	
	Fortgeschrittene Fibrose	0	3	21	

Daten von 158/507 Patient:innen, Berechnung p-Wert nach Chi-Quadrat-Test

4. Diskussion

Aktuellen Daten zufolge leiden 24% der europäischen und 25% der weltweiten Bevölkerung an einer NAFLD (16). Die Erkrankung NAFLD bietet ein breites Spektrum von einfacher Steatosis hepatis bis hin zur fortgeschrittenen NASH, die mit hohem Risiko eines Fortschreitens zur Zirrhose und daraus folgenden Komplikationen wie Entwicklung eines HCC und hepatischer Dekompensation assoziiert ist (56). Die bisherige empfohlene Therapie besteht aus Lebensstil-Modifikationen wie körperliche Betätigung, Gewichtsreduktion und Ernährungsumstellung (5). Die Zulassung von medikamentösen Therapien für das Erkrankungsspektrum NAFLD wird in naher Zukunft erwartet, welche Patient:innen von diesen Therapiemöglichkeiten am stärksten profitieren werden bleibt jedoch bisher nicht klar definiert (57). Die bisher verfügbaren real-world Daten zum Patient:innenmanagement bei NAFLD stammen aus retrospektiven Datenanalysen, Expertenmeinungen und Umfragen (23). In dieser Arbeit wurde eine prospektive real-world Datenerhebung von insgesamt 507 Patient:innen aus dem Spektrum NAFLD deutschlandweit durchgeführt.

Der bisherige Goldstandard, die Leberhistologie mittels Biopsie, wird in klinischen Studien genutzt, um primäre Endpunkte zu definieren. Der Großteil an Patient:innen mit NAFLD wird jedoch im klinischen Alltag nicht biopsiert, da die Biopsie als invasive Maßnahme mit einer, zwar geringen, Morbidität und Mortalität einhergeht. Laut einer prospektiven multizentrischen Studie der DEGUM kam es bei 0,5% der Interventionen zu klinisch relevanten Blutungen nach Leberbiopsie (58). Aus diesem Grund werden validierte Scores zur Bestimmung der Krankheitsschwere verwendet. Die Verwendung dieser Scores wurde an großen Kollektiven von Patient:innen mit NAFLD ausführlich untersucht. Die transiente Elastographie als nichtinvasives Verfahren sowie die Berechnung vom NFS und FIB-4 Index zeigen sich anderen Scores gegenüber überlegen (15,53).

Cut-off Werte eines Scores zum Ausschluss einer signifikanten Fibrose können sich je nach Population und chronischer Lebererkrankung unterscheiden (43). Mittels FIB-4 Index mit neuen cut-off Werten ($>2,67$ und $<1,3$ für fortgeschrittene und nicht-signifikante Fibrose) wurde die hier untersuchte Kohorte zu 58%, 31% und 11% in nicht-signifikante, moderate und fortgeschrittene Fibrose eingeteilt (43). Durch die geringe Patient:innenanzahl ($n=507$) und schmale Altersverteilung in unserer Kohorte

entschieden wir uns gegen eine Altersadaptierung des FIB-4 Index für Patient:innen über 65 Jahren, wie in der Literatur vorgeschrieben (59). In der 2020 publizierten Arbeit zum FLAG-Register wurde der FIB-4 Index mit unterem cut-off von $<1,45$ und oberem cut-off von $>2,67$ verwendet. Daher unterscheiden sich die Gruppengrößen und Ergebnisse der Subanalysen leicht von den hier angegebenen (42).

Nach mathematischen Berechnungen von Estes et al. liegt die Prävalenz für NAFLD in der deutschen Gesamtbevölkerung bei 23%, davon befindet sich jedoch nur ein geringer Teil von 600.000 Patient:innen in fortgeschrittenem Stadium (F3 und F4), das entspricht 3,3% aller NAFLD Fälle (38). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse aus einer Untersuchung an NAFLD-Patient:innen an der Universitätsklinik Mainz. Hier machten allein Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose (F3) 16% aller Patient:innen aus (37). In unserer Kohorte waren 11% der Patient:innen von einer F3/F4 Fibrose betroffen. Ob eine Verzerrung unseres Patient:innenkollektivs zugunsten fortgeschrittener Krankheitslast im Vergleich zu mathematischen Modellen vorliegt und, ob das untersuchte Patient:innenkollektiv eine realistische Abbildung der Gesamtkohorte an NAFLD-Erkrankten in Deutschland abbildet, ist bei unbekannter Zuweisungsrate nicht eindeutig feststellbar. Die Überweisungs- und Zuweisungsrate von NAFLD-Patient:innen von Hausärzt:innen zu niedergelassenen Fachärzt:innen oder an Hochschulambulanzen ist in Deutschland weitestgehend unbekannt. Die Zuweisungsrate von Hausärzt:innen an Spezialist:innen zeigt in anderen Ländern große Unterschiede. Es wird von einer Breite von 10% bis zu 80% berichtet (60,61). Verglichen mit reinen Patient:innenkollektiven von akademischen Zentren zeigt sich in unserer Kohorte ein breiteres Spektrum von NAFLD Stadien (37).

Innerhalb unserer Kohorte zeigen sich anhand des NAFLD Fibrose Scores ebenfalls Unterschiede zwischen niedergelassenen Fachärzt:innen und Hochschulambulanzen von 19% vs. 59% Anteil an fortgeschrittener Fibrose. Diese Unterschiede zeigen sich jedoch nicht bei Einteilung nach FIB-4 Index und LSM. Der Unterschied kann am ehesten durch die fast verdoppelte Prävalenz von Diabetes Mellitus Typ 2 innerhalb des Hochschulambulanzkollektivs erklärt werden, da das Vorhandensein eines T2DM in die Berechnung des Scores mit einfließt. Ob die Nutzung des NFS in solch heterogenen Patient:innenkollektiven geeignet ist, bleibt zu klären. Zur Berechnung des NAFLD Fibrose Scores ist außerdem die Bestimmung von Serumalbumin notwendig. Dies wurde nur in 379/507 Patient:innen bestimmt. Eine Orientierung

anhand des NFS scheint daher im niedergelassenen Bereich in Deutschland eher ungeeignet zu sein. Eine Einteilung nach LSM konnte bei ca. der Hälfte der Patient:innen vorgenommen werden. Bisher wird die Nutzung der Transienten Elastographie jedoch von den gesetzlichen Krankenkassen nicht refinanziert. Eine breite Anwendung außerhalb von Studien ist daher noch nicht etabliert.

Im Vergleich zu vorigen Studien sahen wir einen Anteil an Patient:innen mit Adipositas in 56-64% der Fälle über alle Fibrosestadien hinweg (37). Patient:innen mit signifikanter Fibrose (moderat und fortgeschritten) waren älter und hatten einen größeren Taillenumfang, stellvertretend für abdominelle Adipositas, verglichen mit denen ohne signifikante Fibrose. Andere Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus Typ 2 und kardiovaskuläres Ereignis zeigten sich verstärkt in der Gruppe der fortgeschrittenen Fibrose, übereinstimmend mit publizierten Studien weltweit (16,37). In Blutuntersuchungen zeigten sich signifikante Erhöhungen von Parametern wie GGT, AST und Ferritin in Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose. Es wurde bereits in vorigen, Leberbiopsie-gestützten Studien gezeigt, dass Ferritin als eigenständiger Marker für eine fortgeschrittene Fibrose herangezogen werden kann (62).

Die Angaben zu Konsum von Alkohol und Nikotin wurden semiquantitativ erhoben. Patient:innen mit alkoholtoxischer Genese der Fettleber wurden so ausgeschlossen. Eine nähere Untersuchung bezüglich des Einflusses eines geringen Konsums auf den Schweregrad und Verlauf der NAFLD lässt sich mit den hier erhobenen Daten nicht durchführen. Zwischen den Fibrosestadien zeigte sich kein Unterschied im Konsum von Alkohol und Nikotin.

Die in der Leitlinie empfohlene körperliche Betätigung von mindestens zwei Mal wöchentlich wurde am wenigsten von Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose umgesetzt (6%). Mehr als die Hälfte der Gesamtkohorte betätigte sich in keiner Weise sportlich. Außerdem erhielt nur ein Viertel der Patient:innen eine Ernährungsberatung im Rahmen der NAFLD Diagnose oder im Rahmen einer Diabetesberatung (5). Diese Daten machen die Dringlichkeit einer erweiterten Gesundheitsfürsorge zur Unterstützung der Patient:innen bei der Umsetzung von Lebensstil-Modifikationen im ambulanten Bereich deutlich. In der bisherigen ambulanten Versorgung fehlt es an notwendigen Strategien zur langfristigen Lebensstil-Modifikation (63–66).

In unserem Patient:innenkollektiv erhielt nur ein geringer Anteil eine potenziell NAFLD-modifizierende Medikation. Die Verordnung von Vitamin E, Silymarin und UDCA lag bei 0,9-2,3%. Diese fällt im Vergleich zu Studien aus anderen westlichen Ländern deutlich niedriger aus, wird jedoch in den aktuellen deutschen Leitlinien nicht empfohlen (5,67). In Umfragen unter Gastroenterolog:innen und Hepatolog:innen in Frankreich, Rumänien und den USA wurde der Einsatz von potenziell NAFLD-modifizierender Medikation ermittelt (23). In Frankreich erhielten laut Umfragen 28% der Patient:innen eine, unabhängig von Komorbiditäten, allein auf die Leber abzielende Medikation vor allem mit Metformin, UDCA, Glitazonen und Vitamin E (61). In unserer Kohorte erhielten Patient:innen mit T2DM häufiger GLP-1 Agonisten, Statine, Vitamin D und ASS verglichen mit der Subgruppe ohne T2DM.

Für die Zukunft wird die Zulassung von neuen NASH-Therapeutika erwartet. Der Anteil der NAFLD-Patient:innen, die von einer NASH-Therapie am meisten profitieren würden, ist allerdings noch nicht fest definiert und wird in randomisiert-kontrollierten Phase III Studien über längere Zeiträume untersucht (68). Bisher werden als Endpunkte für Medikamentenzulassungsstudien der Rückgang von NASH ohne Verschlechterung der Fibrose und/oder die Verbesserung der Fibrose ohne Verschlechterung von NASH, gemessen anhand von Leberbiopsien, akzeptiert. Aufgrund der Invasivität der Leberbiopsie ist die Akzeptanz dieser diagnostischen Maßnahme auf Patient:innen- und Ärzt:innenseite niedrig. Daher wurden neue, nichtinvasive Scores, wie der FAST-Score, entwickelt um Patient:innen, die ein erhöhtes Risiko einer fortschreitenden Erkrankung haben, zu identifizieren und sie damit gegebenenfalls in Studien einschließen und neuen Therapien zuführen zu können (52). Der FAST-Score berechnet sich aus den Parametern LSM, CAP und AST und prädiziert das Vorhandensein einer NASH. In unserer Subkohorte aus 107 Patient:innen, bei denen die notwendigen Parameter zur Berechnung des FAST-Score zur Verfügung standen, werden 16,8% als von fortschreitender NASH betroffen identifiziert und bei 48,6% wird eine NASH ausgeschlossen. Demnach würde ein Sechstel der Patient:innen für zukünftige Pharmakotherapien in Betracht kommen.

Ein Ziel dieser Arbeit war die Beobachtung der FLAG-Kohorte in einem real-world Setting über den Zeitraum eines Jahres. Von den 507 eingeschlossenen Patient:innen konnte bei 158 eine 1-Jahres Follow-up Visite erfolgen. Jeweils 18%, 37%, bzw. 45% der Patient:innen konnten ihr Gewicht halten, nahmen zu, bzw. nahmen ab.

Patient:innen mit Gewichtsabnahme hatten durchschnittlich einen höheren BMI am Anfang der Studie als die Patient:innen mit stabilem Gewicht oder Gewichtszunahme. In früheren interventionellen Studien zur Gewichtsreduktion bei NAFLD-Patient:innen mittels intensiver Lebensstil-Modifikationen zeigte sich ein Gewichtsverlust >5% des Ausgangsgewichts bei 30% der Fälle (64). In einer anderen interventionellen Arbeit zu Gewichtsverlust in NAFLD-Patient:innen mittels Lebensstil-Veränderung in Italien zeigte sich ein Gewichtsverlust von 10% des Ausgangsgewichtes in 15-20% der Patient:innen (69). In unserer Kohorte konnten 14,6% der Patient:innen einen Gewichtsverlust >5% erreichen. Patient:innen mit Gewichtsverlust zeigten ebenfalls eine Reduktion von AST, ALT, bzw. GGT um jeweils 6%, 16%, bzw. 9% des Ausgangswertes. In einer 2018 erschienenen Arbeit zur Gewichtsreduktion mittels GLP-1 Analogon Semaglutid zeigten sich ALT-Reduktionen zwischen 6-21% der Patient:innen mit Adipositas und/oder DMT2 (70).

Die Ergebnisse dieser Arbeit heben die Notwendigkeit einer Etablierung einheitlicher diagnostischer Algorithmen für die Zuweisung der Vielzahl und Vielfalt an NAFLD-Patient:innen von Hausärzt:innen zu ambulanten Gastroenterolog:innen und/oder Hepatolog:innen hervor. Die größte Limitierung der erhobenen Daten ist das Nichtvorhandensein von Leberbiopsien und damit fehlenden histopathologischen Befunden, dem bisherigen Goldstandard. So kann mit diesen Daten die Krankheitslast lediglich anhand der genutzten nichtinvasiven Scoring Systeme bestimmt und nicht per Histologie validiert werden. Eine Studie aus dem Vereinigten Königreich zur hausärztlichen Nutzung des FIB-4 Index zeigt, dass einfache Zuweisungsalgorithmen die Anzahl an Zuweisungen von NAFLD-Patient:innen um 80% reduzieren und Patient:innen mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose besser und schneller identifiziert werden können (71). Die Verfügbarkeit und Benutzung von nichtinvasiven Scores wie dem FIB-4 Index könnte somit gerade im hausärztlichen Bereich ein schneller und einfacher Weg werden, um Patient:innen für die weitere fachärztliche Versorgung zu identifizieren und weiter zu überweisen. In der aktuellen DGVS-Leitlinie werden Behandlungspfade für die ambulante Diagnostik und Führung von Patient:innen von Hausärzt:innen zu Fachärzt:innen aufgezeigt (5).

In dem hier untersuchten Patient:innenkollektiv zeigte sich eine relativ große Anzahl von Patient:innen ohne Hinweis auf fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose sowohl im niedergelassenen Bereich in den Praxen der ambulanten Gastroenterolog:innen und

Hepatolog:innen als auch in den Hochschulambulanzen der Universitätskliniken. Die Etablierung einfacher diagnostischer Algorithmen und Zuweisungswege im hausärztlichen Setting könnte unnötige oder wiederholte Diagnostik bei Patient:innen ohne Risiko für eine fortgeschrittene Fibrose reduzieren und somit gegebenenfalls die Kosten für das Gesundheitssystem senken. Aktuelle Empfehlungen beinhalten Intervalle zur Surveillance von NAFLD-Patient:innen, je nach Komorbiditäten und Ausprägung der Lebererkrankung, alle 6 Monate, jährlich oder alle 2-3 Jahre anzustreben (5).

Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Beobachtungsstudie real-world Daten einer deutschlandweiten NAFLD-Kohorte aus der niedergelassenen gastroenterologischen und hepatologischen Versorgung präsentiert. 11% dieser Patient:innen präsentieren sich mit fortgeschrittener Fibrose und jede:r 6. Patient:in könnte zukünftig für eine Therapie mit NAFLD spezifischen Medikamenten in Frage kommen. Die aktuell geringe Nutzung und Umsetzung der einzig bisher verfügbaren Therapie, Lebensstil-Modifikation, macht deutlich, dass neue Strategien in der öffentlichen Gesundheitsfürsorge notwendig sind und besonders die Prävention bei NAFLD-Patient:innen ein breiter Ansatz sein sollte (40).

5. Literaturverzeichnis

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434–8.
2. Della Corte C, Liccardo D, Mosca A, Vania A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease: A Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes.* 2001;50(8):1844–50.
3. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221–1231.
4. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 2021;184(10):2537–64.
5. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, Denzer, UW, Geier, A, Hofmann WP, Hudert C, Karlas T, Krawczyk M, Longerich T, Luedde T, Roden M, Schattenberg JM, Sterneck M, Tannapfel A, Lorenz P, Tacke F. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) April 2022 - AWMF-Registernummer: 021-025. 2022; Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/06/LL-NAFLD_deutsch_final_08.06.22.pdf
6. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, Yang H, Liu C, Kam LY, Tan XXE, Chien N, Trinh S, Henry L, Stave CD, Hosaka T, Cheung RC, Nguyen MH. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug;5(8):739–52.
7. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–9.
8. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2005;33:68–71.
9. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, Tilg H, Roden M, Gastaldelli A, Yki-Jarvinen H, Schick F, Vettor R, Fruhbeck G, Mathus-Vliegen L. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1592–

609.

11. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389–97.
12. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21.
13. Contos MJ, Choudhury J, Mills AS, Sanyal AJ. The histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004;8(3):481–500.
14. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018;68(2):305–15.
15. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486–501.
16. 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.
17. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):524–30.
18. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547–55.
19. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Birerdinc A, Stepanova M, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: A population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(8):772–81.
20. Oddy WH, Herbison C, Jacoby P, Ambrosini GL, O’Sullivan TA, Ayonrinde O, Olynyk JK, Black LJ, Beilin LJ, Mori TA, Hands B, Adams LA. The Western dietary pattern is prospectively associated with non-alcoholic fatty liver disease in adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):778–85.
21. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC,

- Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40(12):1461–5.
22. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2011;53(6):1883–94.
23. Serfaty L. Management of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in real life. *Liver Int.* 2018;38(1):52–5.
24. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V., McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Natta M Van, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675–85.
25. Ratziu V, De Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Sogni P, Maynard M, Larrey D, Serfaty L, Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Rivi re M, Sp nard J. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54(5):1011–9.
26. Wah Kheong C, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(12):1940–9.
27. Zhang C, Yang M. Current options and future directions for nafld and nash treatment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14).
28. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, Bedossa P, Geier A, Beckebaum S, Newsome PN, Sheridan D, Sheikh MY, Trotter J, Knapple W, Lawitz E, Abdelmalek MF, Kowdley KV, Montano-Loza AJ, Boursier J, Mathurin P, Bugianesi E, Mazzella G, Oliveira A, Cortez-Pinto H, Graupera I, Orr D, Gluud L, Dufour J, Shapiro D, Campagna J, Zaru L, MacConell L, Shringarpure SH, Sanyal AJ. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394:2184–96.
29. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129(1):113–21.
30. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(10):1236–43.
31. Ekstedt M, Franz n LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.*

2006;44(4):865–73.

32. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, Sebastiani G, Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Stal P, Wong VW, Kechagias S, Hultcrantz R, Loomba R. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557–65.
33. Golabi P, Otgonsuren M, Cable R, Felix S, Koenig A, Sayiner M, Younossi ZM. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is associated with impairment of Health Related Quality of Life (HRQOL). *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(18).
34. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11–20.
35. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, Hunt S, Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577–86.
36. Jahn D, Rau M, Wohlfahrt J, Hermanns HM, Geier A. Non-Alcoholic Steatohepatitis: From Pathophysiology to Novel Therapies. *Dig Dis*. 2016;34(4):356–63.
37. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, Nagel M, Ruckes C, Straub BK, Galle PR, Wörns MA, Anstee QM, Schuppan D, Schattenberg JM. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1109–16.
38. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns M P, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69:896–904.
39. Barritt AS, Gitlin N, Klein S, Lok AS, Loomba R, Malahias L, Powell M, Vos MB, Weiss LM, Cusi K, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal A. Design and rationale for a real-world observational cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease: The TARGET-NASH study. *Contemp Clin Trials*. 2017;61:33–8.
40. Lazarus J V., Ekstedt M, Marchesini G, Mullen J, Novak K, Pericàs JM, Roel E, Romero-Gómez M, Ratziu V, Tacke F, Cortez-Pinto H, Anstee QM. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. *J Hepatol*. 2019;72:14–24.
41. Labenz C, Schattenberg JM. Prime time for medical therapy in NASH? | NASH - Ist die Zeit für eine medikamentöse Therapie gekommen? *Z Gastroenterol*. 2017;55:83–4.

42. Hofmann WP, Buggisch P, Schubert L, Dikopoulos N, Schwenzer J, Muche M, Felten G, Heyne R, Ingiliz P, Schmidt A, Stein K, Wedemeyer H, Berg T, Wiegand J, Lammert F, Zeuzem S, Schattenberg JM. The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care. *JHEP Reports*. 2020;2(6):100168.
43. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, Clinical N. Use of the Fib4 Index for Non-Invasive Evaluation of Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104–12.
44. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1266–71.
45. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok ASF. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518–26.
46. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–54.
47. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski MS, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25.
48. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705–13.
49. Friedrich-Rust M, Zeuzem S. Nicht invasive Beurteilung des Leberfibrosestadiums mit der transienten Elastografie (FibroScan): Aktueller Stand und Perspektiven. *Z Gastroenterol*. 2007;45(5):387–94.
50. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, Guha IN, Cobbold JF, Deeks JJ, Paradis V, Bedossa P, Newsome PN. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717–30.
51. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V. Controlled attenuation parameter (CAP): A novel VCTETM guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: Preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(11):1825–35.

52. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, Yilmaz, Yusuf, Czernichow S, Zheng MH, Wong VWS, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan DA, Eddowes, PJ, Guha IN, Cobbold JF, Paradis V, Bedossa P, Miette V, Fournier-Poizat C, Sandrin L, Harrison SA. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):362–73.
53. Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, Thiele M, Roulot D, Wai-Sun Wong V, Neil Guha I, Fabrellas N, Arslanow A, Expósito C, Hernández R, Lai-Hung Wong G, Harman D, Darwish Murad S, Krag A, Pera G, Angeli P, Galle P, Aithal GP, Caballeria L, Castera L, Ginès P, Lammert F. Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol.* 2019;71(6):1141–51.
54. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679–90.
55. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DCW, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JPH. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11–22.
56. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(1):22–7.
57. Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) – Current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol.* 2019;57(4):508–17.
58. Strobel D, Bernatik T, Blank W, Will U, Reichel A, Wüstner M, Keim V, Schacherer D, Barreiros AP, Kunze G, Nürnberg D, Ignee A, Burmester E, Bunk AA, Friedrich-Rust M, Froehlich E, Schuler A, Jenssen C, Bohle W, Mauch M, Dirks K, Kaemmer J, Pachmann C, Stock J, Hocke M, Kendel A, Schmidt C, Jakobeit C, Kinkel H, Heinz W, Hübner G, Pichler M, Müller T. Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intraabdominal diagnostic and therapeutic interventions - Results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study). *Ultraschall der Medizin.* 2015;36(2):122–31.
59. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, Oliveira CP, Francque S, Van Gaal L, Schattenberg JM, Tiniakos D, Burt A, Bugianesi E, Ratziu V, Day CP, Anstee QM. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):740–51.

60. Sheridan DA, Aithal G, Alazawi W, Allison M, Anstee Q, Cobbold J, Khan S, Fowell A, McPherson S, Newsome PN, Oben J, Tomlinson J, Tsochatzis E. Care standards for non-alcoholic fatty liver disease in the United Kingdom 2016: A cross-sectional survey. *Frontline Gastroenterol.* 2017;8(4):252–9.
61. Ratziu V, Cadranel JF, Serfaty L, Denis J, Renou C, Delassalle P, Bernhardt C, Perlemuter G. A survey of patterns of practice and perception of NAFLD in a large sample of practicing gastroenterologists in France. *J Hepatol.* 2012;57(2):376–83.
62. Kowdley K V., Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, Sanyal AJ, Nelson JE. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55(1):77–85.
63. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology.* 2016;63(6):2032–43.
64. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-378.e5.
65. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: New developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation.* 2012;125(9):1157–70.
66. Huber Y, Pfirrmann D, Gebhardt I, Labenz C, Gehrke N, Straub BK, Ruckes C, Bantel H, Belda E, Clément K, Leeming DJ, Karsdal MA, Galle PR, Simon P, Schattenberg JM. Improvement of non-invasive markers of NAFLD from an individualised, web-based exercise program. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:930–9.
67. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, Chalasani N. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology.* 2020;71(2):495–509.
68. Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic Landscape for NAFLD in 2020. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1984-1998.e3.
69. Mazzotti A, Caletti MT, Brodosi L, Di Domizio S, Forchielli ML, Petta S, Bugianesi E, Bianchi G, Marchesini G. An internet-based approach for lifestyle changes in patients with NAFLD: Two-year effects on weight loss and surrogate markers. *J Hepatol.* 2018;69(5):1155–63.
70. Newsome P, Francque S, Harrison S, Ratziu V, Van Gaal L, Calanna S, Hansen M, Linder M, Sanyal A. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):193–203.

71. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, Suri D, Thorburn D, Sennett K, Morgan S, Tsochatzis EA, Rosenberg W. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2019;71(2):371–8.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Schubert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Charakterisierung der Versorgung von Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung in der ambulanten Medizin in Deutschland; Characterization of patient care in non-alcoholic fatty liver disease in secondary care in Germany selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lisa Schubert: Charakterisierung der Versorgung von Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung in der ambulanten Medizin in Deutschland: Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

7. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Lisa Schubert hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Wolf Peter Hofmann, Peter Buggisch, Lisa Schubert, Nektarios Dikopoulos, Jeannette Schwenzer, Marion Muche, Gisela Felten, Renate Heyne, Patrick Ingiliz, Anna Schmidt, Kerstin Stein, Heiner Wedemeyer, Thomas Berg, Johannes Wiegand, Frank Lammert, Stefan Zeuzem, Jörn M. Schattenberg;

The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care;

JHEP Reports; 2020.

Beitrag im Einzelnen:

- Datenerhebung von 204 Patientendatensätzen an allen Berliner Zentren
- Pflege der Datenbank (Plausibilitätschecks der Rohdaten)
- Mithilfe bei der Datenanalyse. Aus der statistischen Auswertung sind die Tabellen 1-5 und Abbildungen 1-3 entstanden.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Komplette Publikationsliste

- Hofmann WP, Buggisch P, Schubert L, Dikopoulos N, Schwenger J, Muche M, Felten G, Heyne R, Ingiliz P, Schmidt A, Stein K, Wedemeyer H, Berg T, Wiegand J, Lammert F, Zeuzem S, Schattenberg JM. The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care. *JHEP Reports*. 2020;2(6):100168. doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100168
- Hofmann WP, Schattenberg J, Schubert L, Dikopoulos N, Schwenger J, Muche M, Felten G, Heyne R, Ingiliz P, Schmidt A, Stein K, Manns M, Zeuzem S, Lammert F, Buggisch P. Low frequencies of lifestyle interventions and liver-specific medications in a multicentric prospective real world NAFLD cohort: The fatty liver assessment in Germany (FLAG) study. *Z Gastroenterol*. 2019;57(09):e279. doi.org/10.1055/s-0039-1695348
- Hofmann WP, Schattenberg JM, Weber SN, Heintz L, Schubert L, Dikopoulos N, Schwenger J, Muche M, Heyne R, Ingiliz P, Schmidt A, Stein K, Krawczyk M, Roeb E, Manns M, Zeuzem S, Lammert F, Buggisch P. Baseline patient characteristics of the German multicentric prospective real-world NAFLD cohort: The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) study. *Z Gastroenterol*. 2019; 57(01): e34. doi.org/10.1055/s-0038-1677131

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen herzlich bedanken, die mich in diesen spannenden und herausfordernden Jahren bei der Erstellung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben. Ich bedanke mich bei allen Patient:innen, die sich für diese Arbeit zur Verfügung gestellt haben sowie allen Studienärzt:innen, die mir ihre Räumlichkeiten und Patient:innen überlassen haben.

Ich bedanke mich bei Britta Siegmund für die Erstbetreuung, ihre konstruktive Kritik und Unterstützung sowie die wertvollen Anregungen. Wolf Peter Hofmann, dem Zweitbetreuenden dieser Arbeit, gilt mein besonderer Dank. Von der Überlassung des Themas bis hin zur stetigen Unterstützung bei meiner Dissertation konnte ich mich immer auf ihn und sein offenes Ohr verlassen. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht entstanden, danke für das entgegengebrachte Vertrauen.

Weiterhin gilt mein Dank meinen Freundinnen Nina und Natalie. Durch sie war die Zeit abseits der Dissertation durchweg lebenswert, sie motivierten mich stets weiterzumachen und bereichern mich und mein Leben in allen Aspekten.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mit ihrer Erziehung und zuverlässigen Unterstützung meinen Weg geebnet haben und mein Studium und diese Arbeit überhaupt erst möglich machten.

11. Bescheinigung über die statistische Beratung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Name, Vorname: Schubert, Lisa
Emailadresse: lisa.schubert@charite.de
Matrikelnummer: 218532
PromotionsbetreuerIn: Britta Siegmund
Promotionsinstitution/ Klinik: CBF, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
Frank.konietzschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Lisa Schubert innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu ihrem Promotionsvorhaben „Charakterisierung der Versorgung von Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung in der ambulanten Medizin in Deutschland“ wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 08.12.2020
- Termin 2: 15.03.2021
- Termin 3: 22.03.2021
- Termin 4: 13.04.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung zur adäquaten Deskription der Patientengruppen mittels geeigneter statistischer Parameter und Grafiken je nach Skalierungs- und Verteilungseigenschaften der analysierten Merkmale
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung geeigneter univariater statistischer Tests in Abhängigkeit von den Fragestellungen (Chi-Quadrat-Test, t-Test bzw. Mann-Whitney-/Kruskal-Wallis-Test, Wilcoxon-Test)
- Empfehlung zur Adjustierung bzgl. potenzieller Confounder und zur Identifikation möglicher unabhängiger Prädiktoren für moderate bzw. fortgeschrittene Fibrose mittels multipler logistischer Regressionsmodelle mit Rückwärts-/Vorwärtsselektion
- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse

- Hinweis darauf, dass die im explorativen Teil dieser Arbeit gefundenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen und dass auf Grund des explorativen Charakters der Arbeit keine Adjustierung bzgl. multiplen Testens durchgeführt wurde

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 29.11.2022

Name des Beraters/ der Beraterin:

A. Stroux

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin