

Nicht-invasive Fibrosediagnostik

Dr. Stefan Mauss, Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie, Düsseldorf

Der wesentliche Pathomechanismus chronischer Leberkrankheiten ist die zunehmende Fibrosierung der Leber. Die sukzessive Zerstörung der Architektur des Leberparenchyms und dessen Ersatz durch Bindegewebe unterbinden zunehmend die vitalen Filter- und Speicherfunktionen der Leber. Für die Behandlung und Prognose der Patienten ist daher die präzise Verlaufskontrolle der aktuell bestehenden Leberfunktion von enormer Bedeutung. Verschiedene Methoden zur Fibrosediagnostik stehen zur Verfügung, deren medizinische Aussagekraft und Praxistauglichkeit im Folgenden diskutiert wird.

Biopsie und Bildgebung

Die Leberbiopsie ist seit Jahrzehnten der „Goldstandard“ in der Diagnostik auch des fibrotischen Umbaus der Leber. Trotz niedriger Komplikationsraten ist sie eine invasive Methode, deren insbesondere wiederholte Anwendung zur Verlaufskontrolle, bei Patienten nur auf eingeschränkte Akzeptanz trifft. Darüber hinaus hat die Leberbiopsie auch methodische Probleme bei der präzisen Erfassung des Fibrosegrades. Gründe hierfür sind der „sampling error“ bei der Gewebenentnahme, zu kurze Biopsielängen sowie der Interpretationsspielraum des beurteilenden Pathologen (1, 2) (Bedossa 2003, Poynard 2004). Aus pragmatischer und medizinischer Sicht besteht also Bedarf für präzisere, nicht-invasive Alternativen. Bildgebende Verfahren sind allerdings bisher nicht ausreichend in der Lage, zwischen normalem Lebergewebe und geringgradiger bis mäßiger Fibrose zu unterscheiden. Dies gilt gleichermaßen für die Sonographie, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie. Auch die Duplex-Sonographie erhöht die Sensitivität und Spezifität bei der Abschätzung des fibrotischen Umbaus nicht.

Serologische Fibrosealgorithmen

Serologische Marker zur Einschätzung des fibrotischen Umbaus der Leber sind aus praktischer Sicht hoch attraktiv, deshalb wird seit vielen Jahren danach gesucht. Die prominentesten Tests sind der Fibrotest (3,4) (Poynard 2003, Poynard 2010) und der ELF Test (**e**nanced **l**iver **f**ibrosis test) (5) (Guéchet 2012). Beide sind kommerziell erhältlich und haben sich in Studien als recht sensitiv und spezifisch erwiesen (6) (Friedrich-Rust 2010). Die Ergebnisse werden den verschiedenen Stadien der Leberfibrose zugeordnet.

- Der Fibrotest, beruht auf einem Algorithmus, der neben Alter und Geschlecht des Patienten die Serumproteine α 2-Macroglobulin, Haptoglobin, Bilirubin und ApoA1, sowie die gamma-GT einbezieht.

$$\begin{aligned} \text{Fibrotest} = & 4.467 \times \log [\alpha 2\text{-Macroglobulin(g/l)}] - \\ & 1.357 \times \log [\text{Haptoglobin(g/l)}] \\ & + 1.017 \\ & \times \log [\text{GGT (IU/l)}] + 0.0281 \times \\ & [\text{Alter (Jahre)}] + 1.737 \times \log \\ & [\text{Bilirubin}(\mu\text{mol/l)}] - 1.184 \times \\ & [\text{ApoA1(g/l)}] + 0.301 \times \\ \text{Geschlecht} & (\text{weiblich}=0, \text{männlich}=1) - \\ & 5.540 \end{aligned}$$

- Der ELF Test verwendet für seinen Algorithmus die Laborparameter Hyaluronsäure (HA), den Inhibitor der Matrix Metalloproteinase 1 (TIMP-1) und das Amino-terminale Propeptid des Typ III Kollagens (P3NP).

$$\begin{aligned} \text{Elf Test} = & -7.412 + (\ln (\text{HA}) \times 0.681) + \\ & (\ln (\text{P3NP}) \times \\ & 0.775) + (\ln (\text{TIMP1}) \times 0.494) \\ & + 10 \end{aligned}$$

Weniger komplexe Algorithmen und weniger aufwendige Laborbestimmungen liegen z. B. dem APRI (GOT, Thrombozyten), Fib-4 (GPT, GOT, Thrombozyten, Alter) oder dem Forns-Test (Alter, Thrombozyten, GGT, Cholesterin) zugrunde. Allerdings zeigen diese einfacheren Methoden eine größere Unschärfe bei der gering bis mittelgradig ausgeprägten Leberfibrose.

Die serologischen Fibrosealgorithmen stehen in direktem Wettbewerb mit der Leberpunktion und nicht-invasiven apparativen Verfahren, deren großer Vorteil die direkte Anwendbarkeit durch den betreuenden Arzt selbst ist. Dabei ist die Elastographiemessung der Leber heute das etablierteste nicht-invasive Verfahren.

Elastographiemessung

Bei der Elastographiemessung handelt es sich um ein Verfahren, das ursprünglich von der Industrie zur Bestimmung des Reifegrades von Käselaibern entwickelt wurde und zunehmend auch in der Medizin zur Abschätzung des Grades einer Leberfibrose zum Einsatz kommt. Die Elastographiemessung der Leber mit dem Fibroscan™ (Firma Echosens) ist eine nicht invasive, Ultraschall-gestützte Methode, stellt aber keine echte Bildgebung dar. Durch einen Stempel in einem speziellen Schallkopf wird eine definierte, mechanische Impulswelle über die rechte Thoraxwand in die Leber abgegeben und deren Ausbreitungsgeschwindigkeit gemessen.

Dies ergibt einen Wert in Kilo-Pascal (kPa), der der Wandergeschwindigkeit des Impulses proportional ist. Je steifer, d.h. fibrotischer das Lebergewebe ist, desto rascher wandert die Stoßwelle und desto größer ist der Resistenzwert in kPa (7) (Sandrin 2003). Studien haben gezeigt, dass die Intra- und Inter-Observervarianz gering ist und die Durchführung schnell erlernt werden kann.

Trotzdem gibt es auch mit dem Fibroscan™ methodische Probleme, die sich aus der Methode per se ableiten. Alles was - ohne auf einer Fibrose zu beruhen - die Steifigkeit der Leber erhöht, beeinflusst das Ergebnis.

Beispiele hierfür sind

- die Leberschwellung bei einer akuten Hepatitis, einem ausgeprägten entzündlichen Schub einer chronischen Hepatitis oder einer deutlichen extrahepatischen Cholestase
- eine deutliche Leberverfettung
- eine Schwangerschaft
- eine Messung innerhalb von zwei Stunden nach einer größeren Mahlzeit, die das Ergebnis im Mittel um 2 kPa erhöht.

Methodische Unwägbarkeiten sind auch zu beachten, wenn patientenbedingte konstituelle oder pathologische Ursachen die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Stoßwelle beeinflussen, z.B. im Falle

- einer ausgeprägten Adipositas aufgrund einer längeren Vorlaufstrecke für die Stoßwelle. Hier bietet der Einsatz einer speziellen XL-Sonde eine apparative Lösung.
- enger Intercostalräume bei Kindern und zierlichen Personen. Hier hilft eine Kindersonde weiter.
- von Aszites und großen Leber- oder Nierenzysten sowie bei einem Lungenemphysem. Diese Erkrankungen können eine valide Messung verhindern.

Spezifität und Sensitivität der Fibrosegradbestimmung mittels Fibroscan™ steigen mit dem Ausmaß der Fibrose an, dies trifft im Übrigen auch auf alle anderen Verfahren einschließlich der Leberbiopsie zu. Allerdings zeigte sich der Fibroscan™ in Studien, die überwiegend mit chronischen Hepatitis C Patienten durchgeführt wurden, bei niedrigen bis mäßigen Fibrosegraden (entsprechend Metavir-Score F2 und F3 *) den serologischen Fibrose-Algorithmen überlegen (6, 8) (Lewin 2006, Friedrich-Rust 2010).

Für die Abgrenzung der verschiedenen Fibrosestadien bei chronischer Hepatitis B und C weisen die meisten Arbeiten vergleichbare Resistenzwerte auf. Auch für andere chronische Lebererkrankungen liegen inzwischen validierte Erkenntnisse von größeren Kollektiven vor. Dabei variiert die Zuordnung der Resistenzfenster zu den entsprechenden Leberfibrosegraden etwas (9, 10) (Foucher 2006, Ziol 2005). Die Untersuchungsergebnisse bei der nicht-alkoholischen Steato-Hepatitis

(umgangssprachlich Fettleber-Hepatitis) lieferten z.B. höhere Resistenzwerte, was durch die vermehrte Lebersteifigkeit in Folge der Verfettung erklärbar ist (11) (Takeda 2006). Hier kann eine neuentwickelte Software zur Abschätzung des Ausmaßes der Leberverfettung unterstützen (12) (De Lédinghen 2012).

Bei Patienten mit bestehender Leberzirrhose korreliert das Ausmaß der mittels Fibroscan™ ermittelten Steifheit mit dem Child-Pugh-Stadium** und der Schwere der portalen Hypertension (9) (Foucher 2006). Insofern scheint sich die Elastographiemessung auch in diesen Fällen zur Verlaufskontrolle anzubieten, um mögliche Komplikationen (Ösophagusvarizen, hepatische Dekompensation) frühzeitiger vorherzusagen. Weiterhin sprechen sehr hohe Resistenzwerte eher gegen eine Rückbildung der Zirrhose, trotz Beseitigung der Ursache.

Fazit und Ausblick

Sowohl serologische Fibrosealgorithmen als auch die Elastographiemessung mit Fibroscan™ sind ernst zu nehmende Alternativen zur Leberbiopsie für die Diagnostik des Fibrosegrades bei bekannter chronischer Lebererkrankung und deren Verlaufskontrolle. Leider ist die Verbreitung beider Verfahren derzeit durch die fehlende Kostenerstattung eingeschränkt.

- Der EBM sieht eine Honorierung der Fibrosegradberechnung nicht vor. Die Kostenerstattung beschränkt sich somit auf die Durchführung der Laboranalysen.
- Auch die Elastographiemessung wird von der gesetzlichen Krankenversicherung nicht erstattet. Die meisten privaten Krankenversicherungen übernehmen die Honorierung als Zusatzleistung zur Ultraschalldiagnostik.

Einige weitere apparative, nicht invasive Verfahren aus Ultraschall-Basis befinden sich in Entwicklung. Am weitesten fortgeschritten ist ARFI (**a**coustic **r**adiation **f**orce **i**maging), das den Fibrosegrad in einer umschriebenen Region erfasst. Bisher ist die Methode allerdings nur an kleinen Kollektiven validiert (13, 14) (Friedrich-Rust 2012, Sporea 2012).

***Metavir Score:** Histologisches 5-Punkte System (Einteilung F0-4) zur Quantifizierung einer Leberfibrose über das Entzündungsausmaß aus bioptischem Material.

**** Child-Pugh-Score:** Punkte-System aus Laborwerten und klinischen Befunden zur Stadieneinteilung einer Leberzirrhose und zur Abschätzung der Prognose des Patienten.

Literatur

- 1) Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:1449-57.
- 2) Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004; 50:1344-55.

- 3) Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003; 38:481-92.
- 4) Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Massard J, Moussalli J et al. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir Ther* 2010; 15:617-31.
- 5) Guéchet J, Trocmé C, Renversez JC, Sturm N, Zarski JP; ANRS HC EP 23 Fibrostar Study Group. Independent validation of the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score in the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort of patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50:693-9.
- 6) Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2010; 10:103.
- 7) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:1705-13.
- 8) Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle PY, Wendum D, Lasnier E, Hoeffel C et al. Diffusion-weighted MR imaging for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis c. *Hepatology* 2007; 46: 658-65.
- 9) Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55:403-8.
- 10) Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41:48-54.
- 11) Takeda T, Yasuda T, Kimura M, Nakaya M, Fujii H, Nakayama Y et al. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis using elastometry. *Hepatology* 2006; 44 (suppl. 1): 652A.
- 12) De Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012; 32:911-8.
- 13) Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2012e212-9.
- 14) Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirlir R, Tanaka H, Iijima H et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: An international multicenter study. *Eur J Radiol.* 2012 Sep 20. Epub ahead of print.

Korrespondenzadresse

Dr. Stefan Mauss
Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie
Grafenbergerallee 128a
40237 Düsseldorf
Tel. 0211-23955255
Fax 0211-23955260