

ANDREJ POTTHOFF UND KINAN RIFAI, HANNOVER

# Update – nicht-invasive Fibrose-Bestimmung

Nicht-invasive Fibrose-Messverfahren zeigen in kontrollierten Untersuchungen exzellente Ergebnisse bei der Detektion von fortgeschrittener Leberfibrose und Zirrhose. Die Diskrimination niedriger Fibrosegrade ist allerdings immer noch unzureichend, wobei hier auch die histologische Beurteilung unzuverlässig ist. Die Elastografieverfahren (TE, ARFI) eignen sich bereits jetzt gut zum Screening und zur Verlaufsbeurteilung von chronischen Lebererkrankungen, möglicherweise auch zur Risikoabschätzung der Krankheitsprogression. Trotz hoher Investitionskosten ist die Leber-Elastografie inzwischen in der Hepatologie weit verbreitet.

Die Morbidität und Mortalität von chronischen Lebererkrankungen hängen im Wesentlichen von dem Vorhandensein und dem Ausmaß der Leberfibrose ab. Die Leberbiopsie gilt immer noch als Goldstandard zur Klärung der Ätiologie, zur Quantifizierung der hepatischen Inflammation und zur Einschätzung des Stadiums der Lebererkrankung. Weiterhin wird sie häufig noch zur Verlaufsbeurteilung bei chronischer Lebererkrankung herangezogen. Die Leberbiopsie birgt allerdings Risiken und hat Limitationen. Zu den Komplikationen zählen postinterventionelle Schmerzen, klinisch relevante Blutungen (ca. 0,5%)<sup>1</sup>, Pneu-

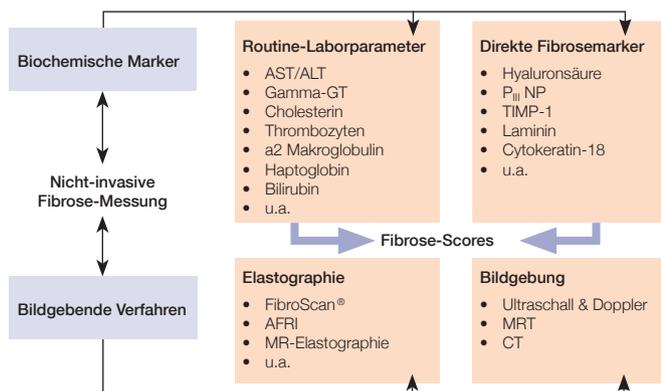
mothorax oder eine biliäre Peritonitis. Limitationen sind intra- oder interindividuelle Varianzen der beurteilenden Pathologen, die begrenzte Repräsentativität der Biopsie [„Sampling error“] sowie die Heterogenität des Lebergewebes. Aus all diesen Gründen ist die Etablierung neuer nicht-invasiver Tests zur Beurteilung der Leberfibrose sinnvoll.

Nicht-invasive Fibrosemessungen sollten komplikationsarm, reproduzierbar durchführbar und ökonomisch vertretbar sein sowie der Leberbiopsie im Hinblick auf die diagnostische Treffsicherheit nicht nachstehen. In den letzten Jahren wurden eine Reihe nicht-invasiver

Testverfahren entwickelt, einerseits biochemische Marker und andererseits bildgebende Verfahren (Elastographie, Sonographie, CT und MRT) (Abb. 1). Ein Großteil der zur Verfügung stehenden nicht-invasiven Methoden haben eine Sensitivität und Spezifität von über 80% bei der Diskriminierung einer fortgeschrittenen Fibrose/Zirrhose gegenüber einer milden Fibrose. Die Kombination einzelner Tests miteinander erhöht meist die diagnostische Treffsicherheit.

## BIOCHEMISCHE MARKER

Hinweise auf einen fibrotischen Umbau der Leber lassen sich bereits aus den Routinelaborparametern gewinnen. Mit zunehmender Fibrose sinkt die hepatische GPT-Expression, sodass sich der GPT/GOT-Quotient (DeRitis-Quotient) zu Gunsten der GOT verschiebt. Vorwiegend im Rahmen entzündlicher Lebererkrankungen (AIH, HCV, HBV) ist dies ein Hinweis auf einen fortgeschrittenen Leberumbau. Als weitere, nicht leberspezifische Parameter verändern sich auch die Thrombozytenzahl (Thrombopenie) und die  $\gamma$ -Globulin-Fraktion in der Serumelektrophorese (Hypergammaglobulinämie). Gemeinsam ist diesen Parametern, dass sie sich erst im Rahmen eines weit fortgeschrittenen fibrotischen Geschehens verändern und somit frühe Fi-



**Abkürzungen:** : AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase; PIIINP, N-terminale Prokollagen-III-Peptid; TIMP-1, Tissue-Inhibitor-of Metalloproteinases 1; ARFI, Acoustic radiation force impulse imaging; MRT: Magnetresonanztomographie, CT: Computertomographie

Abbildung 1: Übersicht über nicht-invasive Verfahren zur Fibrosemessung

1. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32:477-81.
2. Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53:325-35.
3. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, Gallois Y, Ternisien C, Chevallier A, Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373-81.
4. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, Kench J, Farrell G, McCaughan GW, Jeffrey GP. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51:1867-73.
5. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, Bruguera M, Sanchez-Tapias JM, Rodes J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-92.
6. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pironi L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-75.
7. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, Hubscher S, Roskams T, Pinzani M, Arthur MJ. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-13.
8. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, M SS, 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;43:1317-25.

brosestadien nicht adäquat detektieren. Zudem fehlen die genannten Veränderungen bei einem substanziellen Anteil der Patienten mit Leberzirrhose, sodass bei normalen Laborwerten ein signifikanter Leberschaden nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Alternativ bieten sich Parameter der metabolischen und Entgiftungsfunktion der Leber sowie der hepatischen Synthesefunktion an (zum Beispiel Bilirubin, Ammoniak, Albumin, Cholinesterase, Gerinnungsparameter). Hier finden sich signifikante Veränderungen aber erst in noch weiter fortgeschrittenen Stadien als bei den obigen Parametern. Somit sind die Standardlaborparameter wegen mangelnder Sensitivität und Spezifität nicht als adäquater Ersatz der Leberbiopsie geeignet. Allenfalls bei einem kleinen Teil der Patienten dienen sie dazu, eine fortschrittene Fibrose zu vermuten.

**Direkte Fibrosemarker**

Direkte Fibrosemarker basieren auf Substanzen des Bindegewebsstoffwechsels, von Kollagensynthese oder -abbau, Glykoproteinen und Proteoglykanen der Extrazellulärmatrix sowie matrixmodifizierenden Enzymen und deren Inhibi-

toren<sup>2</sup>. Zu ihnen zählen die Hyaluronsäure, das N-terminale Prokollagen-III-Peptid, verschiedene Metalloproteasen (MMPs) und ihre Inhibitoren (TIMPs). Die Verwendung einzelner direkter Fibrosemarker hat aber besonders bei geringen Fibrosegraden nicht die erwünschte Sensitivität und Spezifität erbracht, da ihre Aktivität sowohl von der Fibrose als auch von der Fibrogenese abhängt. Die Nachweisverfahren sind zudem häufig experimentell. Zur Verbesserung der nichtinvasiven Staging-Diagnostik von Lebererkrankungen wurden daher multiparametrische Scores wie der FibroTest® und der ELF-Score® entwickelt, die eine deutlich bessere Voraussagekraft als die Einzelparameter haben und zum Teil Treffsicherheiten aufweisen, die insbesondere bei fortgeschrittenen Fibrosestadien nahe an der diagnostischen Genauigkeit der Leberbiopsie liegen (Tab. 1)<sup>3-9</sup>.

Eine kürzlich publizierte prospektive multizentrische Studie verglich die Wertigkeit verschiedener nicht-invasiver biochemischer Scores gegen den Fibroscan® bei 382 Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion<sup>10</sup>. Die AUC-Werte („Area under the curve“) in der ROC-

Analyse lagen beim FibroMeter®, dem FibroTest® und dem HepaScore® bei 0.84-0.86. Durch die Kombination der verschiedenen Tests konnte die Sensitivität und Spezifität in der Unterscheidung „signifikante vs. geringe Fibrose“ von 70-73 % auf 80-83 % gesteigert werden. Das Vorliegen einer Leberzirrhose konnte durch die einzelnen Tests exzellent detektiert werden. Eine Kombination mehrerer Testverfahren erbrachte in der Detektion einer Leberzirrhose keinen Zugewinn.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die multiparametrischen Scores, die ausschließlich auf Routinelabormessgrößen basieren, schlechter zwischen verschiedenen Fibrosestadien diskriminieren als Scores, die direkte Fibrosemarker beinhalten. Dabei erreichen die besten Scores ein Diskriminierungsniveau, welches im Bereich der Leberbiopsie liegt. Der hohen Treffsicherheit bestimmter Scores stehen die hohen Kosten gegenüber. Dennoch sind einzelne Scores auch schon als kommerzielle Assays verfügbar (z. B. FibroTest®, ELF-Test®). Der FibroTest® findet in Frankreich in der klinischen Praxis bereits breitere Anwendung.

**Auswahl an multiparametrischen Scores zum nicht-invasiven Fibrosestaging** (modifiziert nach Martinez et al. Hepatology 2011)

Name	Parameter	Ätiologie	AUC F4 <sup>+</sup>	Autor
Fibro Test®	α <sub>2</sub> - Makroglobulin, Haptoglobulin, Bilirubin, g-GT, Apolipoprotein A1, Alter, Geschlecht	diverse	0.82-0.92	Imbert-Bismuth F et al. Lancet 2001
Forns-Index	Thrombozyten, g-GT, Colesterin, Alter	HCV	-	Forns X et al. Hepatology 2002
APRI-Score	Thrombozyten, GOT	HCV	0.61-0.94	Wai CT et al. Hepatology 2003
Hepa-score	Hyaluronsäure, α <sub>2</sub> - Makroglobulin, Bilirubin, g-GT, Alter, Geschlecht	HCV	0.80-0.94	Adams LA et al. Clin Chem 2005
Fibro Meter®	Hyaluronsäure, α <sub>2</sub> - Makroglobulin, Bilirubin, g-GT, Apolipoprotein A1, Thrombozyten, Quick	diverse	0.94	Cales P et al. Hepatology 2005
ELF-Score®	Hyaluronsäure, TIMP-1, P <sub>III</sub> NP, Alter	diverse	0.87-0.90	Rosenberg WM et al. Gastroenterology 2006

Abkürzungen: HCV, chronische Hepatitis C; AUC, area under the curve, F4, Leberzirrhose; +AUC-Werte beziehen sich auf Studien bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion

**Tabelle 1:** Auswahl an multiparametrischen Scores zum nicht-invasiven Fibrosestaging

9. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26.

10. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, Boisson RC, Bosson JL, Guyader D, Renversez JC, Bronowicki JP, Gelineau MC, Tran A, Trocme C, De Ledinghen V, Lasnier E, Pouljot-Robert A, Ziegler F, Bourliere M, Voitot H, Larrey D, Rosenthal-Allier MA, Fouchard Hubert I, Bailly F, Vaubourdoille M. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* 2012;56:55-62.

11. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13:525-31.

12. Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006;55:1650-60.

13. Huwart L, Sempoux C, Vicaud E, Salameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, ter Beek LC, Rahier J, Sinkus R, Horsmans Y, Van Beers BE. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32-40.

14. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol* 2010;48:289-351.

15. 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.

16. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.

17. Talwalkar JA. Methodologic issues with transfer of ultrasound-based transient elastography into clinical practice. *J Hepatol* 2007;47:301-2.

### ÄTIOLOGIE-SPEZIFISCHE SCORES

Die Mehrzahl der veröffentlichten Studien, in denen die Verwendung von Serum-Markern für die Beurteilung der Leberfibrose herangezogen wurde, ist an Patienten mit chronischer Hepatitis C evaluiert worden<sup>4,5,9</sup>. Bei Hepatitis B-infizierten Patienten ist die Studienlage im Hinblick auf die Verwendung nicht-invasiver Fibrosemessung schlechter. Sebastiani und seine Mitarbeiter untersuchten den Nutzen mehrerer nicht-invasiver Marker in einer Kohorte von 110 Patienten mit chronischer Hepatitis B, die sich einer Leberbiopsie unterzogen hatten. Der FibroTest® und der APRI-Score erreichten die höchste diagnostische Treffsicherheit zur Feststellung einer signifikanten Fibrose. Die Kombination beider Test erreichte eine Genauigkeit von 97 %<sup>11</sup>.

Speziell auf eine Ätiologie beschränkte Scores finden sich bei der nichtalkoholischen Fettleber (NAFLD) und der Steatohepatitis (NASH). Bei Patienten mit NASH korrelierten die fibrotischen Veränderungen direkt mit der Ausprägung des metabolischen Syndroms, weswegen Einflussgrößen wie der Body Mass Index (BMI), die Insulinresistenz oder die Existenz eines Diabetes mellitus in die entsprechenden Scores einfließen (NAFLD-Fibrosis Score und BARD-Score)<sup>12</sup>.

In den letzten Jahren werden zunehmend verschiedene sequentielle Algorithmen untersucht, um der unkritischen Anwendung einzelner Scores entgegenzuwirken. Dabei werden kostengünstige, einfache Scores in der Primärdiagnostik eingesetzt und erst im zweiten Schritt komplexere Scores bei den Patienten eingesetzt, bei denen die Primärdiagnostik kein eindeutiges Ergebnis erzielt hat.

### BILDGEBENDE VERFAHREN

Die klassische Sonographie sowie die konventionelle Kernspin- und Computertomographie eignen sich zur Beurteilung des fibrotischen Leberumbaus nur begrenzt. Mit diesen bildgebenden Verfahren kann man zwar eine Veränderung des Gewebes feststellen, aber eine genaue Bestimmung des Fibrosegrades ist nicht sicher möglich. Erst die Leberzirrhose kann per Ultraschall, MRT oder CT mit einer Sensitivität von >90 % diagnostiziert werden.

Neben den ultraschall-basierten Systemen zur Beurteilung der Lebersteifigkeit existieren auch CT (Fibro-CT)- und MRT-basierte Systeme. Eine Arbeit aus dem Jahre 2008 konnte mit der MR-Elastographie in einer Kohorte von Patienten mit verschiedenen Hepatopathien außerordentlich hohe Treffsicherheiten für das Vorliegen einer signifikanten Fibrose

(AUROC 0,99) und einer Leberzirrhose (AUROC 1,0) nachweisen. Die Ergebnisse lagen über denen der ultraschallbasierten Elastographie<sup>13</sup>. Diese exzellenten Resultate sind allerdings noch an größeren Patientenkollektiven mit definierter Ätiologie zu validieren. Die Nachteile der MR- und CT-basierten Verfahren liegen sicherlich in dem hohen Zeitaufwand, den Kosten und der Strahlenbelastung (CT).

### Elastographie

Die ultraschall-basierte Messung der Lebersteifigkeit (Elastographie) ist bereits in die aktuelle S3-Leitlinie zur Hepatitis-C-Infektion aufgenommen worden<sup>14</sup>. Die transiente dynamische Elastographie (TE) mit mechanischer Scherwellenauslösung (Fibroscan®) ist die am besten untersuchte bildgebende nicht-invasive Methode zur Bestimmung des Leberfibrosegrades<sup>15</sup>. Ein transthorakal applizierter Transducer sendet niederfrequente Vibrationen in das Leberparenchym und aus der Geschwindigkeit der Scherwelle wird die Lebersteifigkeit abgeleitet (Werte in kPa). Die TE wurde in vielen großen Studien getestet

#### A Diagnostische Treffsicherheit des Fibroscans zur Detektion einer Leberfibrose bei 711 Patienten (modifiziert nach Foucher 2006)

Fibro-segrad	AUROC	Cut-off (kPa)	Sensitivität/ Spezifität (%)
F ≥ 2	0,80	7,2	64/85
F ≥ 3	0,90	12,5	65/95
F = 4	0,96	17,6	77/97

#### B Diagnostische Treffsicherheit von ARFI zur Detektion einer Leberfibrose bei 518 Patienten (modifiziert nach Friedrich Rust 2012)

Fibro-segrad	AUROC	Cut-off (m/s)	Sensitivität/ Spezifität (%)
F ≥ 2	0,87	1,34	79/85
F ≥ 3	0,91	1,55	86/86
F = 4	0,93	1,80	92/86

**Abkürzungen:** F: Fibrosegrad nach Metavir; AUROC: Area under the curve; F: Fibroestadium nach Metavir; kPa: kilo Pascal; m/s: Meter pro Sekunde; ARI: Acoustic radiation force impulse imaging

Tabelle 2

18. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, Boddì V, Petrarca A, Laffi G, Marra F, Pinzani M. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-4.

19. Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, Jamoletti C, Elia S, Mattiello M, Zabbialini D, Del Poggio P. Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2012.

20. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermeiren J, Zeuzem S, Sarrazin C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009;252:595-604.

21. Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, Bantel H, Boozari B, Potthoff A, Manns MP, Gebel M. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig Liver Dis* 2011;43:491-7.

22. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticovic 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* 2012;19:e212-9.

23. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2011;56:696-703.

24. Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, Grando-Lemaire V, Trinchet JC, Beaugrand M. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1102-10.

25. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Sato S, Kato N, Kanai F, Sugioka Y, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:839-43.

26. Halfon P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C, Pol S, Cacoub P. Effect of antiviral treatment on serum markers of liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: the Fibrovis 2 Study - ANRS HC02. *Antivir Ther* 2009;14:211-9.



Durchführung einer Leber-Elastographie mit ARFI. **A:** Messung unter Sicht nach Positionierung der „Region of interest (ROI)“. Die Geschwindigkeit der Scherwelle wird in m/s angegeben. **B:** Messung im Interkostalschnitt mit der konvexen Sonde (C4-1).

**Abbildung 2:** Acoustic Radiation Force Impulse imaging (ARFI)

(Tab. 2a), deren Ergebnisse bereits in Meta-Analysen zusammengefasst wurden<sup>16, 17</sup>. Die AUC-Werte der ROC-Analyse lagen dabei je nach detektiertem Fibrosestadium zwischen 0,84-0,94. Die Methode wurde bei verschiedenen Lebererkrankungen getestet und zeigt eine hervorragende Reproduzierbarkeit. Bei hoher hepatischer Inflammation oder intrahepatischer Cholestase ist das Verfahren allerdings nicht sinnvoll einsetzbar, da das Fibrosestadium dann überschätzt wird<sup>18, 19</sup>. Weitere Einschränkungen ergeben sich bei Aszites, deutlicher Verfettung und engen Interkostalräumen.

„Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI)“ ist eine weiter entwickelte Technologie der Elastografie mit der Möglichkeit, die Verformbarkeit des Gewebes direkt zu skalieren und damit zu quantifizieren. Im Gegensatz zur TE kann ARFI während der routinemäßigen Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden, da es in einem konventionellen Ultraschallgerät integriert ist (Abb. 2). Ein weiterer Vorteil ist die Messung unter Sicht, bei welcher der Untersucher den Messort genau definieren kann. Die mit dieser Methode erzeugten transversal verlaufenden Scherwellen stehen im messbaren Verhältnis zur Gewebesteifigkeit (Ergebnisse in m/s). Jüngste Studien zeigen eine gute diagnostische Treffsicherheit zur Beurteilung des Fibrosegrades in der Leber bei

Patienten mit unterschiedlichen Lebererkrankungen<sup>20, 21</sup>. Acht der bislang vorliegenden Studien zu ARFI wurden kürzlich in einer Metaanalyse zusammengefasst (518 Patienten) (Tab. 2b)<sup>22</sup>. Damit ist ARFI der TE ebenbürtig, auch wenn die wissenschaftliche Evaluation noch weniger weit fortgeschritten ist.

### NICHT-INVASIVE FIBROSEMARKER ALS PROGNOSEFAKTOR

Die Steifheit der Leber korreliert signifikant mit klinischen, biologischen und morphologischen Parametern der Lebererkrankung. Obwohl die Höhe der durch den Fibroscan gemessenen Lebersteifigkeit mit dem portalen Druck und dem Grad der Ösophagusvarizen korreliert, reicht unter Berücksichtigung aller Studien das Potential der TE nicht aus, um generell invasive Maßnahmen einzusparen<sup>23</sup>. Ein limitierender Faktor scheint zu sein, dass die Korrelation zwischen portaler Hypertension und Lebersteife abnimmt, wenn der hepatisch-venöse Druckgradient Werte von 12 mmHg überschreitet<sup>24</sup>.

In einer japanischen Arbeit wurde die Risikoabschätzung mittels TE für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) untersucht<sup>25</sup>. Bei insgesamt 866 HCV-positiven Patienten wurde eine TE zu Studienbeginn und regelmäßig über einen mittleren Zeitraum von 3 Jahren durchgeführt. Die „3-Jahres kumula-

tive Wahrscheinlichkeit“ für die Entwicklung eines HCC korrelierte mit dem TE-Wert zu Studienbeginn. Bei Patienten mit Werten  $\leq 10$  kPa lag die HCC-Rate bei 0,4 %, bei Werten  $> 25$  kPa bei 38 %.

Ob nicht-invasive Marker zur Beurteilung des Therapieansprechens herangezogen werden können, wurde sowohl bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion als auch bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten untersucht. Halfon und seine Mitarbeiter untersuchten 114 HIV/HCV-koinfizierte Patienten vor und nach Behandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin und verglichen verschiedene nicht-invasive Fibrosetests mit der Leberhistologie.<sup>26</sup> Bei den Patienten mit virologischem Ansprechen (SVR 25 %) sanken der Forns-Score, der FibroTest®, der FIB-4, der FibroMeter® und der APRI deutlich nach Virusclearance und korrelierten sowohl mit der histologisch bestätigten Nekroinflammation als auch mit dem Fibrosegrad. In Zukunft könnten daher Fibrosemarker bei der Überwachung von antifibrotischen Therapien hilfreich sein.

Obwohl die genaue Bedeutung nicht-invasiver Fibrosemarker als Prognosefaktor bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen noch unklar ist, ergeben sich aus den hier dargestellten Studien interessante Ansätze für die Zukunft. Die nicht-invasive Fibrosemessung könnte eventuell zur Verlaufskontrolle herangezogen werden, allerdings sind alle Verfahren zur Verlaufskontrolle nicht Evidenz-basiert. Prinzipiell wäre abhängig vom Fibrosegrad eine Kontrolle alle 1-2 Jahre ausreichend.

Dr. med. Andrej Potthoff  
PD Dr. med. Kinan Rifai  
Klinik für Gastroenterologie  
Hepatologie und Endokrinologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
[potthoff.Andrej@mh-hannover.de](mailto:potthoff.Andrej@mh-hannover.de)