

DR. STEFAN MAUSS, DÜSSELDORF

Bestimmung des Fibrosegrades der Leber Fibroscan – eine Alternative zur Leberpunktion?

Die Leberbiopsie ist seit Jahrzehnten der „Goldstandard“ in der Diagnostik des fibrotischen Umbaus bei chronischen Lebererkrankungen. Bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie konnten die Biopsie bislang nicht ersetzen. Eine Alternative zur wiederholten Leberbiopsie stellt jedoch neuerdings die Elastographie-Messung der Leber mittels Fibroscan dar.

Die Bestimmung des Schweregrades des fibrotischen Umbaus der Leber ist ein wichtiger Parameter bei vielen chronischen Lebererkrankungen. Insbesondere bei der chronischen Hepatitis B und C ist die Fibrose ein wichtiges Kriterium für die Therapieplanung. Der Therapieerfolg lässt sich ebenfalls anhand des Rückgangs des Fibrosegrades beurteilen. Bei Hepatitis B und C sowie der autoimmunen Hepatitis kann es zum Rückgang des fibrotischen Umbaus der Leber unter oder nach einer erfolgreichen Therapie kommen. Zu einer Einschätzung des Verlaufs der Leberfibrose war bislang stets eine Leberbiopsie erforderlich, die vom Patienten nicht immer akzeptiert wurde.

FIBROTEST

Aus diesem Grunde wird seit vielen Jahren an serologischen Fibrosemarkern gearbeitet. Dazu wurden verschiedene, im Blut bestimmbare Enzyme und Proteine in Algorithmen erfasst. Der prominenteste dieser serologischen Fibroseteste zur Einschätzung des fibrotischen Umbaus der Leber ist der Fibrotest (Poynard et al., Hepatology 2003). Dieser Test berücksichtigt verschiedene Serumproteine und die Gamma-GT (Abb. 1) und wird mittlerweile auch kommerziell angeboten.

Das Problem des Fibrotests wie auch der anderen serologischen Fibroseteste ist eine erhebliche Unschärfe im Bereich der gering bis mittelgradig ausgeprägten Leberfibrose.

BILDGEBENDE VERFAHREN

Bildgebende Verfahren sind ebenfalls nicht in der Lage zwischen einer normalen und einer gering bis mäßiggradig fibrotischen umgebauten Leber zu differenzieren. Dies gilt für die Sonographie, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie. Selbst die Duplex-Sonographie der Venae portae erhöht die Sensitivität und Spezifität bei der Abschätzung eines niedrigen bis mittelgradigen fibrotischen Umbaus der Leber nicht zufrieden stellend.

SCHWÄCHEN DER BIOPSIE

Die Leberbiopsie gilt als Goldstandard in der Diagnostik der Leberfibrose. Hier ist anzumerken, dass auch die Leberbiopsie ungenau sein kann. Sie unterliegt einem erheblichen „sampling error“. Proben aus verschiedenen Bereichen der Leber können komplett unterschiedliche Befunde aufweisen. Aus diesem Grund wurde die Entnahme multipler Leberbiopsien aus dem rechten und linken Leberlappen diskutiert. Dies scheitert jedoch in der Regel an der Akzeptanz der Patienten. Das Gleiche gilt für die Mini-Laparoskopie, die sich nur lokal durchsetzen konnte.

Von entscheidender Bedeutung ist ferner die Größe der entnommenen Gewebeprobe. Die Länge der Biopsiestanze sollte mindestens 2,5 cm, besser sogar 3–4 cm betragen (Abb. 2 a) (Bedossa et al. Hepatology 2003). Dies entspricht aber selbst in spezialisierten Zentren nicht immer der herrschenden Praxis (Abb. 2 b) (Poynard et al.

Clinical Chemistry 2004). Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Erfahrung des Pathologen bei der Beurteilung von Leberbiopsien. Der Befund bezüglich des Fibrosegrades kann allerdings selbst zwischen geübten Spezialisten erheblich differieren.

FIBROSCAN – VALIDIERTES VERFAHREN

Ein relativ neues, nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung des Fibrosegrades der Leber, ist die Elastographie der Leber, der sogenannte Fibroscan. Das Verfahren wurde ursprünglich von der Industrie zur Bestimmung des Reifegrades von Käselaibern entwickelt. Bei dem Verfahren sendet ein spezieller Schallkopf eine mechanische Impulswelle über die Thoraxwand in die Leber. Dann wird die Wandergeschwindigkeit des Impulses gemessen (Abb. 3). Je steifer, d.h. fibrotischer das Lebergewebe ist, desto rascher wandert die Stoßwelle. Die Fibrose entspricht dann einer höheren Resistenz, die in Kilo Pascal (kPa) ausgedrückt wird (Abb. 4) (Sandrin et al. UMB 2003; 12: 1705–13).

Für die chronische Hepatitis C ist diese Methode inzwischen in größeren Kollektiven vielfältig validiert worden (Abb. 5), (Foucher J et al. GUT 2006 und Ziol et al. Hepatology 2005; 41: 48–54). Die Spezifität und Sensitivität des Fibroscans nimmt, wie auch bei anderen Verfahren einschließlich der Leberbiopsie, mit dem Ausmaß des Fibrosegrades zu. Im Gegensatz zu den anderen Verfahren und zwar insbesondere zu den serologischen Fibrose-Algorithmen, hat der Fibroscan eine bessere Sensitivität und Spezifität bei Fibrosegraden in den Metavirstadien F2 und F3 (Lewin et al. #243 AASLD 2006 und Lalazar et al. # 235 AASLD 2006).

Inzwischen ist die Elastographie-Messung

auch zur Bestimmung des Fibrosegrades bei chronischer Hepatitis B validiert worden. Dabei ergeben sich vergleichbare Resistenzwerte wie für die chronische Hepatitis C. Zusätzlich besteht bei Patienten mit bereits bestehender Leberzirrhose ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Resistenz im Fibroscan und dem Child-Pugh-Stadium bzw. der Entwicklung einer portalen Hypertension (Abb. 6) (Foucher J et al. GUT 2006).

Erste Arbeiten weisen darauf hin, dass die Elastographiemessung mittels Fibroscan auch bei der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH, NAFL) einsetzbar ist. Hierbei ergibt sich jedoch offenbar ein anderes Resistenzprofil. Dabei muss man jedoch berücksichtigen, dass viele Patienten mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis deutliches Übergewicht aufweisen, was die Durchführung der Elastographie-Messung behindert (Takeda et al. AASLD 2006 Boston).

PROBLEME DES FIBROSCAN

Generell sind Limitationen der Elastographie-Messung mittels Fibroscan die Adipositas, die aufgrund einer deutlich längeren Vorlaufstrecke für die Stoßwelle die Reproduzierbarkeit der Messung deutlich einschränken kann. Zusätzlich sind Elastographie-Messungen bei Patienten mit Ascites oder anatomischen Anomalien wie z.B. großen Leber- oder Nierenzysten nicht verwertbar. Auch bei einer akuten Hepatitis können die Resistenzwerte, ohne dass eine Zirrhose vorliegt, deutlich erhöht sein. In unserer Praxis hat sich bei den ersten 500 Messungen mit dem Fibroscan und geschultem Personal lediglich ein Anteil von <2% der Patienten als nicht messbar erwiesen. In der Regel handelte es sich dabei um adipöse Patienten. Die übrigen 98% der Patienten wiesen bei insgesamt mindestens zehnmahligen Messungen, die innerhalb einer Varianz von <5% liegen mussten, ein verwertbares Messergebnis auf. Damit ist die Messung der Leberelastizität mittels Fibroscan in der alltäglichen Praxis zuverlässig durchführbar.

WAS IST BESSER?

Der Konflikt, ob die Leberbiopsie oder die Elastographie-Messung mittels Fibroscan die bessere Methode zur Ermittlung der Leberfibrose ist, dürfte methodisch kaum aufzulösen sein. Der Hintergrund ist, dass die Elastographie-Messung mittels Fibroscan durch die Leberbiopsie als bisheriger „Goldstandard“ validiert werden musste. Damit ist es für die Elastographie-Messung kaum möglich, besser als die Leberbiopsie zu sein, denn es gibt keine weitere unabhängige Referenzgröße. Die Leberbiopsie selbst unterliegt, wie bereits ausgeführt, einem „sampling error“ sowie der subjektiven Interpretation der Pathologen. Es handelt sich also nicht um eine eindeutige, objektive Referenzgröße.

NICHT ERSTATTUNGSFÄHIG

Die Elastographie-Messung mittels Fibroscan stellt bisher keine erstattungsfähige Leistung der gesetzlichen Krankenversicherungsträger dar. Es gibt bisher auch keine durch die GOÄ vorgegebene Ziffer. Aus diesem Grund handelt es sich – zumindest für GKV-versicherte Patienten – um eine Leistung, die der Patient selbst bezahlen muss. Die Kosten für eine Untersuchung variieren z.Z. stark und liegen zwischen € 50 und 150 pro Untersuchung. Die Standorte der Geräte sind entweder über die Homepage des BNG – des Berufsverbandes niedergelassener Gastroenterologen (www.bng-gastro.de) – oder der Leberhilfe (www.leberhilfe.org) in Erfahrung zu bringen.

Dr. med. Stefan Mauss
 Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie
 Grafenberger Allee 128a · 40237 Düsseldorf
 Tel. 0 211-239 552-0 · Fax 0 211-239 552-60
 E-Mail: stefan.mauss@center-duesseldorf.de

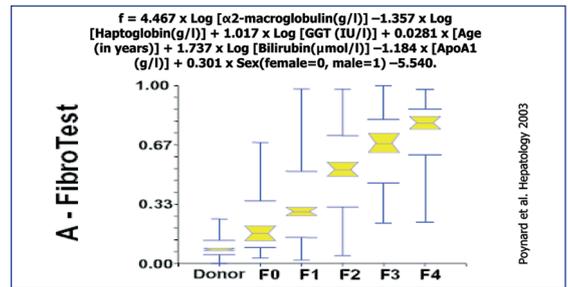


Abb. 1: Serologische Fibroseteste – Fibrotest

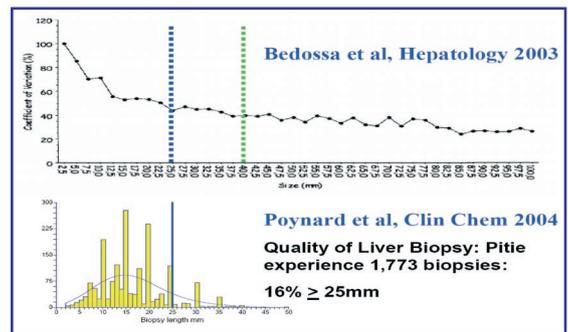


Abb. 2 a und b: „Sampling error“ und Länge der Biopsie

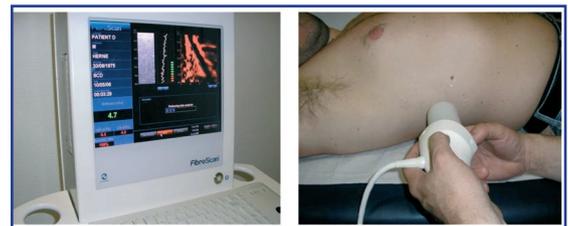


Abb. 3: Diagnostik mit dem FibroScan®

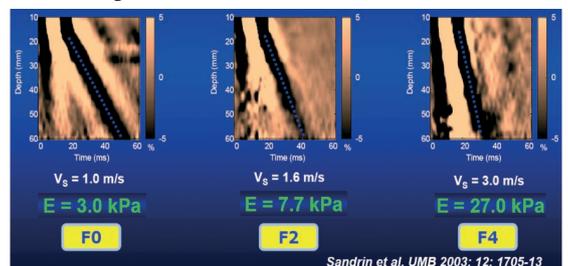


Abb. 4: Diagnostik mit dem FibroScan®

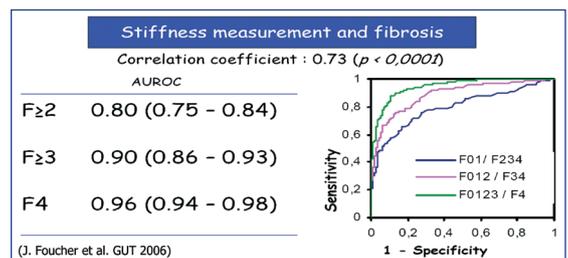


Abb. 5: Fibroscan – Spezifität und Sensitivität

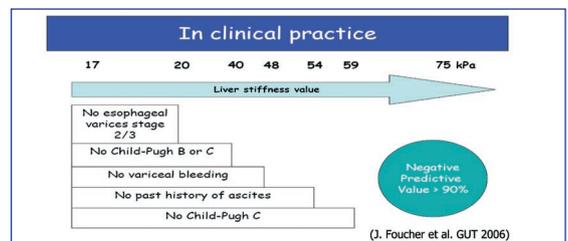


Abb. 6: Fibroscan – klinische Korrelation bei zirrhotischen Patienten