

23. bis 25. November 2017 in Hamburg

# 12. Kursus der klinischen Hepatologie



Foto: [www.mediaserver.hamburg.de](http://www.mediaserver.hamburg.de) / Thies Raetzke

Leitung:

Prof. Dr. G. Gerken | Prof. Dr. A. W. Lohse | Prof. Dr. M. P. Manns | Prof. Dr. C. Schramm

**Herausgeber:**

**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

**I. Medizinische Klinik und Poliklinik**

**Martinstraße 52**

**20246 Hamburg**

**[www.uke.de](http://www.uke.de)**

## Fibroscan und MRT wann einsetzen?

Prof. Dr. Michael Trauner

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Das Fibroscastadium einer Lebererkrankung bietet wichtige prognostische Informationen und sollte somit möglichst früh (z. B. bereits im Rahmen der Evaluation chronisch erhöhter Leberwerte) erhoben werden. Da ca. 7% der Gesamtbevölkerung eine relevante Leberfibrose aufweisen (vorwiegend NAFLD), schlagen rezente Initiativen sogar ein nicht-invasives Leberfibrose-Screening vor, dieses könnte das vielerorts praktizierte Screening auf erhöhte Leberwerte ersetzen. Trotz der prognostischen Relevanz von erhöhten Leberwerten (z. B. ALT, GGT) für die Gesamtmortalität und Leber-bezogene Mortalität, ist ihre isolierte Aussagekraft für die individuelle Prognose im klinischen Alltag oft limitiert (Ausnahme ALP bei PBC, insbes. bei Verwendung als Teil des GLOBE Scores). Zudem weist ein beträchtlicher Anteil der PateintInnen trotz aktiver/fortgeschrittener Lebererkrankung oft nur geringgradig erhöhte oder (hoch)normale Leberwerte auf (z. B. NASH, Hepatitis C, nach neuesten Daten auch PSC).

Die transiente Elastographie (TE; Fibroscan<sup>R</sup>) kommt zusammen mit anderen ultraschallbasierten Verfahren wie der Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI; Virtual touch tissue quantification<sup>R</sup> bzw. Elastography point quantification, ElastPQ<sup>R</sup>) und der 2D-shear wave elastography (2D-SWE; Aixplorer<sup>R</sup>) zur Evaluation der Lebersteifigkeit (LS) als Surrogatparameter für die Leberfibrose zum Einsatz. Diese können mit nicht-invasiven, vorwiegend kommerziellen Serum-Fibrosetests kombiniert bzw. auch durch diese ersetzt werden, wobei LS Messungen den Vorteil der sofortigen Verfügbarkeit bieten und relativ effizient in den Untersuchungsablauf integriert werden können. Die LS Messungen weisen Erkrankungs-/Ätiologiespezifische Normwerten/Cut-offs für den jeweiligen Fibrosegrad (F0–4) auf und sind für die verschiedenen Lebererkrankungen unterschiedlich gut evaluiert (am besten für die Virushepatitis, gefolgt von NAFLD/NASH, ALD und PBC/PSC). Neben dem Fibrosegrad, haben auch die entzündliche Aktivität (insbesondere bei der AIH), Cholestase, intrazelluläre Einschlüsse, extrazelluläre Ablagerungen wie bei der Amyloidose, kardiale Stauung und auch der postprandiale Status sowie die physikalische Aktivität einen wichtigen Einfluß (potentielle Pitfalls!). Die Kombination der TE mit Bestimmung des Steatosgrades mittels Controlled Attenuation Parameter (CAP) bietet insbesondere bei NAFLD/NASH wichtige Zusatzinformationen, durch die Verwendung von XL- statt M-Sonden (jeweils eigene Normwerte!) kann bei adipösen PateintInnen die technische Erfolgsrate deutlich gesteigert werden. Über den Fibrosegrad hat die LS Messung auch eine gute Aussagekraft zum Pfortaderdruck, wobei die Scherwellenelastographie (2d-SWE) der Milz eine noch genauere Aussagen/ Korrelation erlauben dürfte. Der Stellenwert der LS Messungen liegt somit in einer raschen Prognoseeinschätzung, Hilfestellung bei Therapieindikationen (z. B. HCV) und Weichenstellung für weitere Untersuchungen (z. B. Screening auf Ö-Varizen bei compensated advanced chronic liver disease (cACLD) definiert durch TE > 15 kPa). Neben dem Ausgangswert haben auch Veränderungen in der LS über die Zeit eine wichtige prognostische Aussagekraft. Somit ist es nachvollziehbar, dass sich in den gängigen Leitlinien (EASL, EFSUMB) die Empfehlung zur Durchführung einer LS Messung bereits bei Erstevaluation und im weiteren Verlauf zur Risikostratifizierung findet. Insbesondere bei der Volkserkrankung NAFLD ist es zuletzt zu einem wichtigen Paradigmenwechsel mit Aufwertung des Fibrosegrades und Abwertung der (nur

histologisch möglichen) Differenzierung von Steatose versus NASH hinsichtlich prognostischer Relevanz gekommen.

In der bildgebenden Diagnostik kommt primär der Ultraschall (US; nicht-invasiv, keine Strahlenbelastung, sofort verfügbar, kostengünstig) zum Einsatz. Hierbei kann eine biliäre Obstruktion in der Regel bestätigt oder ausgeschlossen werden (Nachweis von Cholangiektasien) und oft die Ursache der Obstruktion (z. B. Choledocholithiasis, Raumforderungen) nachgewiesen werden. Eine Dilatation der Gallenwege kann bei gleichzeitigem Vorliegen einer Leberzirrhose oder bei einem nur intermittierend vorliegendem Verschluss (z. B. Ventilstein) fehlen. Weiters können Hinweise auf eine chronische Lebererkrankung (erhöhte Echogenität des Leberparenchyms, Steatose) und deren Komplikationen (z. B. Zirrhose, Zeichen der portalen Hypertonie) identifiziert und die vaskulären Strukturen der Leber (Pfortader, A. hepatica propria, Lebervenen) auf Ihre Durchgängigkeit und einen regulären Fluss untersucht werden. Je nach Klinik, Labor und Ultraschall können weitere bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)/Magnetresonanztomographie-Cholangiopancreatographie (MRCP), Endoskopischer Ultraschall (EUS) zum Einsatz kommen.

Die multi-parametrische MRT der Leber hat aufgrund ihres hohen Weichgewebekontrastes als nicht-invasives Standardverfahren zur klinischen Abklärung fokaler Leberläsionen und von Erkrankungen der Gallenwege einen hohen Stellenwert. Bei sonographisch erweiterten Gallenwegen sollte primär eine MRCP zur weiteren Abklärung durchgeführt werden, eine ERCP sollte zu rein diagnostischen Zwecken als primäre Untersuchung nicht mehr bzw. nur in ausgewählten Problemfällen eingesetzt werden. EUS und MRCP sind bei der Detektion extrahepatischer mechanischer Ursachen eines Gallenwegsverschlusses als gleichwertig zu betrachten, wobei der EUS den Vorteil hat, dass die Darstellung der Gallengangswand Zusatzinformationen bringen kann und kleinere präpapilläre Konkremente oft besser zur Darstellung kommen. Bei entsprechendem klinischen Verdacht kann eine MRCP auch ohne Auffälligkeiten in Labor und Ultraschall indiziert sein (z. B. PSC-Verdacht bei langjähriger CED, nach rezenten Daten in bis zu 65% noch normale Leberwerte möglich).

Weiters hat die MRT auch in der Evaluation parenchymatöser Lebererkrankungen (z. B. NASH) unter Einsatz spezieller Sequenzen (z. B. MR-PDFF oder Chemical Shift Imaging für Steatose, Diffusions-gewichtete Sequenzen für Entzündung/Fibrose, hepatospezifischen Phase mit Gadoxetsäure (Primovist<sup>R</sup>) einen Stellenwert. Die MRT erlaubt auch die nicht-invasive Bestimmung des Eisengehalts in der Hämo-chromatosedagnostik, zumal hepatales Eisen die Relaxationszeiten verringert. Mittels MR-Elastographie (MRE) ist auch die Evaluierung des Fibrosestadiums möglich, wie beim Fibroscan kann diese auch hier die Milz inkludiert werden. Rezente Studien haben eine leichte Überlegenheit der MRE im Vergleich zur TE bezüglich Evaluation des Fibrosegrades, sowie der MR-PDFF Sequenzen versus CAP zur Evaluation des Steatosegrades gezeigt, jedoch ist der zeitliche, logistische und ökonomische Aufwand deutlich größer und die Umsetzung im klinischen Alltag noch limitiert (mögliche Zukunftsvision „one stop MR liver shopping“?).

Zusammenfassend ist die TE gemeinsam mit dem US bereits fixer Bestandteil in der Evaluation und Risikostratifizierung chronischer Lebererkrankungen geworden, die Rolle der MRT liegt in erster Linie in der weiteren (dem US nachgeschalteten) Abklärung möglicher Gallengangsveränderungen und Raumforderungen.

## Literaturempfehlungen:

1. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, de Knegt R, de Ledingham V, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med.* 2017;38(4):377–94.
2. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237–64.
3. Ginès P, Graupera I, Lammert F, Angeli P, Caballeria L, Krag A, Guha IN, Murad SD, Castera L. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):256–60.
4. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(7):402–11.
5. Wibmer A, Nolz R, Trauner M, Ba-Ssalamah A. Functional MR imaging of the liver. *Radiologe.* 2015;55(12):1057–66.

## Genetische Testungen bei Leberkrankheiten

Prof. Dr. Frank Lammert

Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Genetische Tests können in drei Gruppen eingeteilt werden: (1) Diagnostische Tests bei monogenen Leberkrankheiten; (2) Präventive Tests bei hereditären Leberkrankheiten; und (3) Genomische Suszeptibilitätstests zur Abschätzung einer genetischen Prädisposition bei polygenen (multifaktoriellen) Leberkrankheiten. Als Methoden werden (A) Genotypisierungen bekannter Mutationen, (B) Exom-Sequenzierungen von einzelnen Genen oder Genpanels und (C) *Whole genome*-Sequenzierung individueller Patienten eingesetzt. In der Praxis etablierte Gentests für **monogene Leberkrankheiten** umfassen die hereditäre Hämochromatose und den  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel (Tab. 1). Bei V. a. auf Morbus Wilson, lysosomale Speicherkrankheiten und progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) kann genetische Testung aufwändige und invasive diagnostische Diagnose-algorithmen substituieren. **Präventive Tests** für Leberkrankheiten haben sich aufgrund von Kosten-Nutzen-Analysen nicht durchgesetzt, obgleich sie beispielsweise bei der Hämochromatose von den getesteten Personen meist als hilfreich und positiv bewertet werden. **Prädisponierende Genvarianten** erhöhen das Risiko, bei Exposition gegenüber exogenen Risikofaktoren wie Alkohol oder Medikamenten eine Leberkrankheit zu entwickeln. Beispiele sind die häufige Mutation p.I148M der Triacylglycerolhydrolase PNPLA3, die zur Fettleberkrankheit prädisponiert, und die mit medikamentös-induzierten Hepatopathien assoziierten *HLA*-Genotypen A\*33:01 oder DRB1\*57:01, die einen hohen negativen prädiktiven Wert haben.

**Tab. 1:** Leitfaden für Gentests in der Hepatologie

Leberkrankheit	Gene	Screening-Tests	Gentest
Hämochromatose	<i>HFE</i>	Ferritin, Transferrinssättigung	p.C282Y
$\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel	<i>SERPINA1</i>	$\alpha_1$ -Antitrypsin	p.E364K (PiZ), p.E264V (PiS)
Morbus Wilson	<i>ATP7B</i>	Coeruloplasmin	Sequenzierung
Morbus Gaucher	<i>GBA1</i>	Chitotriosidase	Sequenzierung
Lysosomale saure Lipase-Defizienz	<i>LIPA</i>	Chitotriosidase	Sequenzierung
PFIC, ABCB4-Defizienz	<i>ATP8B1</i> , <i>ABCB11</i> , <i>ABCB4</i> u.a.	$\gamma$ -GT, ALT, Gallensäuren	Sequenzierung (Genpanel)
Fettleberkrankheit	<i>PNPLA3</i> , <i>MBOAT7</i> , <i>TM6SF2</i> , <i>GCKR</i>		<i>PNPLA3</i> p.I148M
DILI	<i>HLA</i>		<i>HLA</i> - Typisierung

## Leberbiopsie: wann und wie?

Prof. Dr. Guido Gerken

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen

Auch im Zeitalter der Etablierung der nicht-invasiven bildgebenden Verfahren (Ultraschall, CT, MRT, Elastographie) und der Etablierung molekularer Marker der Diagnostik (Virusserologie, Antikörper, Gen-Diagnostik) stellt die Gewinnung der Leberhistologie weiterhin eine wichtige, vielfach entscheidende Rolle bei der Diagnostik, Prognosebeurteilung und Therapiesteuerung dar. Insbesondere dient die bioptische Diagnostik der Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading), der Bestimmung des Fibroseausmasses (Staging) und der Aussage zur Ätiologie, insbesondere Co-Morbidität. Besonders bei der unklaren chronischen Hepatitis ist die Beurteilung der Leberbiopsie nach wie vor der Goldstandard. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose muss dagegen eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, da ein erhöhtes Interventionsrisiko besteht und eine Therapieindikation aus dem klinischen Befund der Zirrhose abgeleitet werden kann. Hierbei sollten auch nicht-invasive Parameter ausgeschöpft werden, um das Risiko – unter anderem einer Blutung – abschätzen zu können.

Bei der Beurteilung der Ätiologie ist, insbesondere bei unklaren oder negativen serologischen Parametern, in Bezug auf relevante Begleiterkrankungen die Leberbiopsie von entscheidender Bedeutung. Der Wert, der Leberbiopsie steigt noch dadurch, dass standardmäßig auch eine Immunhistologie und eine Molekularpathologie durchgeführt werden. In Zukunft lassen sich noch besser prognostische Marker, genetische Mutationen und therapeutische Zielstrukturen diagnostizieren. Nicht wegzudenken ist die Leberhistologie auch in der heutigen modernen Transplantationsdiagnostik, wo sie in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung ist: In der Evaluation der zugrunde liegenden Lebererkrankung, der Beurteilung der zu implantierenden Leber und in der Posttransplantationsdiagnostik, insbesondere Differentialdiagnostik der Abstoßungsproblematik und virale Co-Infektionen (z. B. CMV). Auch in der Unterscheidung von geringer und fortgeschrittener Leberfibrose ist die Leberhistologie noch den nicht-invasiven Verfahren bei einzelnen Krankheitsbildern deutlich überlegen.

Die perkutane Leberbiopsie ist das Standardverfahren zur Biopsiegewinnung. Alternativ stehen in Abhängigkeit von Indikation, bestehender Kontraindikationen und lokaler Expertise weitere Punktionsverfahren wie die transjuguläre Biopsie und die laparoskopische Biopsie zur Verfügung. Die gezielte Feinnadelbiopsie kann unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle zur Abklärung von Leberraumforderungen unklarer Dignität erfolgen.

Die wichtigste Kontraindikation für eine perkutane Leberbiopsie ist und bleibt das erhöhte Blutungsrisiko bei eingeschränkten Gerinnungsfunktionen. Hier kann heute zusätzlich die ROTEM-basierte Gerinnungsdiagnostik das Risiko noch genauer quantifizieren. Die minilaparoskopisch durchgeführte gezielte Biopsie ist besonders vorteilhaft, da sie die visuelle und die histologische Beurteilung optimal verbindet und auch bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko sicher durchgeführt werden kann, da auch eine direkt gesteuerte interventionelle Therapie einer Blutung unter Sicht erfolgen kann.

Als Fazit für die differenzierte, fachspezifische klinische Praxis bleibt, dass die Beurteilung der Leberhistologie weiterhin ein wichtiger, unverzichtbarer Bestandteil in der Diagnostik und Steuerung unklarer und chronischer Lebererkrankungen darstellt.

## Substanzklassenwechsel: Indikationen?

Dr. Marcial Sebode  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Medikamenten-induzierte Leberschäden (drug-induced liver injury, DILI) sind schwierig zu diagnostizieren. Wenn das auslösende Medikament schließlich identifiziert und abgesetzt wurde und sich der Leberschaden erholt hat, stellt sich die Frage, wie die medikamentöse Therapie, die den Leberschaden hervorgerufen hat, fortgeführt werden soll. Neben dem vollständigen Verzicht auf die Therapie kommen zwei Alternativen in Frage: Re-Exposition gegenüber dem gleichen Präparat oder ein Wechsel des Medikamentes, wobei dieser Wechsel innerhalb oder außerhalb der Substanzklasse möglich ist. Grundsätzlich sollten zunächst die Indikation und Notwendigkeit zur Therapie und mögliche Alternativen geprüft werden. Hoch ist die Notwendigkeit zur Therapie beispielsweise bei onkologischer, tuberkulostatischer oder antiretroviraler Therapie. Die Entscheidung für einen Re-Expositionsversuch sollte dann gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden, da das Risiko einer erneuten Hepatitis, ggfs. mit schwerem Verlauf, erhöht ist und der Patient sich in der Anfangszeit der Re-Exposition häufiger zu laborchemischen Kontrollen vorstellen muss.

Eine Re-Exposition gegenüber dem gleichen Medikament der ersten DILI-Episode ist mit einer Mortalität bzw. Notwendigkeit einer Lebertransplantation in bis zu ca. 13% der Fälle verbunden. Ein positiver Re-Expositionstest wird definiert als ein Anstieg der ALT ab dem drei- bis fünffachen der Norm. Das Risiko für eine zweite DILI-Episode bei Re-Exposition ist erhöht, wenn sich bei der ersten Episode Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (Exanthem, Eosinophilie) zeigten, wenn initial ein hepatisches Labormuster vorlag und für Medikamente, die in einer Mindest-Tagesdosis von 50 mg eingenommen wurden. Ob die Schwere der initialen Episode das Risiko für eine zweite DILI-Episode bei Re-Exposition erhöht, ist umstritten. Wenn die initiale DILI-Episode aber ikterisch und mit einem ALT-Anstieg auf über das Fünffache der Norm verlaufen ist, sollte der Re-Expositionstest gut abgewogen werden. In der Regel ist die Latenz des Leberwertanstieges nach Einnahme des Medikamentes bei einem Re-Expositionsversuch kürzer als bei der ersten Episode. In der Anfangszeit eines Re-Expositionsversuches werden wöchentliche Leberwertkontrollen empfohlen. Ob das Risiko einer zweiten DILI-Episode durch Dosisreduktion gesenkt werden kann, ist bisher nicht gut untersucht. Medikamente mit einem erhöhten Risiko für eine zweite DILI-Episode bei Re-Exposition sind vorrangig Halothan, Lapatinib, Tolvaptan, Tacrin, INH, Rifampicin, Pyrazinamid, Azathioprin, Lamivudin, Zidovudin und Amoxicillin/Clavulansäure. Insbesondere für Tuberkulostatika liegen Studien mit erfolgreicher Re-Exposition vor, bei denen es nur zu milden und transienten Leberwerterhöhungen nach Wiederaufnahme der Medikation gekommen ist und die Therapie fortgeführt werden konnte.

Alternativ zu einem Re-Expositionsversuch kann ein Präparatwechsel durchgeführt werden. Hier stellt sich die Frage, ob auch für Medikamente aus derselben Substanzklasse ein erhöhtes Risiko für eine zweite DILI-Episode besteht. Zu diesem Aspekt liegen nur wenige Fallberichte vor. Für Trizyklische Antidepressiva, ACE-Hemmer, NSAR, Salicylate, Sulfonamide, Makrolide und Glitazone wurde ein Substanzklasseneffekt für DILI beschrieben. Für Statine und Azole ergaben sich hingegen keine Hinweise für einen Substanzklasseneffekt.



## DILI – Steroide: ja? nein? wann?

PD Dr. Beate Appenrodt

Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Das Medikamentös-induzierte Leberversagen (DILI) ist eine der häufigsten Ursachen für das akute Leberversagen. Neben der entscheidenden Therapie des Absetzens des verdächtigen Medikamentes gibt es nur wenige spezifische Therapien wie z. B. die Gabe von N-Acetylcystein bei Paracetamol- oder L-Carnitin bei Valproat-Überdosierung.

Der Einsatz von Cortison in der Behandlung des DILI hat eine begrenzte Rolle. Die Cortison-Therapie findet vor allem ihren Einsatz in der Gruppe des immun-vermittelten DILI oder der medikamentös-induzierten Autoimmunhepatitis (DIAIH).

Das entscheidende Problem ist die Differenzierung zwischen DILI und einer medikamentös-induzierten AIH (DIAIH). Tabelle 1 versucht eine histologische und klinische Differenzierung zu geben (1).

Typische Medikamente, die ein DIAIH auslösen können, sind die antibakterielle Substanzen Nitrofurantoin oder Minocyclin (1).

In der Gruppe der DIAIH kann eine frühzeitige, hochdosierte Cortisontherapie lebensrettend sein. Im Gegensatz zu der „typischen“ AIH ist jedoch in den meisten Fällen der DIAIH keine langfristige immunsuppressive Therapie notwendig (2). Die Dauer sollte sich nach dem Verlauf der Leberwerte richten. Ein Absetzen der immunsuppressiven Therapie kann versucht werden bei Normalisierung der Aminotransferasen. Sollte es nach Absetzen dann zu einem Relaps mit einem Wiederanstieg der Aminotransferasen kommen, ist von einer Autoimmunhepatitis auszugehen und erfordert eine Remissions-erhaltende Therapie.

Weiterhin konnte für einige antibakterielle Medikamente wie Flucloxacillin oder Amoxicillin/Clavulansäure HLA-Assoziationen für eine Prädisposition zum medikamentös-induzierten Leberschaden gefunden werden (3). Dies könnte möglicherweise zukünftig eine zusätzliche Hilfe für die Entscheidung einer Cortison-Therapie geben.

	Idiosynkratisches DILI	Medikamentös-induzierte AIH (DIAIH)	Idiopathische AIH
Histologie	Portale Neutrophile, intrazelluläre Cholestase	Interphase-Hepatitis, Plasmazellen	Interphase-Hepatitis, Plasmazellen
Therapieantwort auf Steroide	-	+	+
Relaps nach Steroid-Stop	-	+/-	+
IgG-Erhöhung	-	+/-	+
ANA / SMA pos.	-	+/-	+/-

Tabelle 1: Differenzierung zwischen DILI, DIAIH und AIH

Zusammenfassend gibt es die Gruppe medikamentös-induzierten Autoimmunhepatitiden (DIAIH), die von einer frühzeitigen, zeitlich begrenzten Cortison-Therapie profitiert. Für die Diagnose und Therapieentscheidung und vor allem für die Differenzierung zwischen DILI und DIAIH gibt es lediglich Hinweise, wie z. B. bestimmte HLA-Assoziationen, eine eher AIH-typische Leberhistologie bei DIAIH, Seropositivität und ggf. einer Eosinophilie bei DIAIH.

## Literatur:

1. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M, Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010;51(6):2040–8.
2. Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011;55(4):747–9.
3. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology*. 2011;141(1):338–47.

## Checkpointinhibitoren und Biologika

Prof. Dr. Christian P. Strassburg  
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn

Biologika, vor allem anti-TNF $\alpha$  Antikörper, werden mit Hepatotoxizität in Verbindung gebracht, auch wenn dies gemessen an ihrem breiten Einsatz sehr selten auftritt. Eine TNF $\alpha$ -Blockade kann einerseits dazu führen, dass die Suszeptibilität für virale Infektionen mit Hepatitis C, Hepatitis B, Cytomegalovirus oder Herpesviren erhöht wird oder latente Infektionen exazerbieren, andererseits können immunvermittelte Erkrankungen ausgelöst werden, die im Falle der Leber einer autoimmunen Hepatitis entsprechen können, von dieser aber schwer zu diskriminieren sind.

Klinisch zeigen sich ein Anstieg der Aminotransferasen und oft eine Erhöhung des Immunglobulins G sowie die Ausbildung von antinukleären Autoantikörpern. Dies erfüllt Kernkriterien der Diagnose einer autoimmunen Hepatitis. Die durch Medikamente induzierte Leberschädigung (DILI) wird in publizierten Berichten zu Nebenwirkungen von anti-TNF $\alpha$ -Wirkstoffen in 79% mit Infliximab, 15% mit Adalimumab und in 6% mit Etanercept assoziiert. Vom Therapiebeginn bis zum Auftreten einer Hepatotoxizität ist eine Latenz von 2 Wochen bis 2 Jahren, im Mittel von 16 Wochen, beschrieben, was die Erkennung erschwert. Die TNF $\alpha$ -assoziierte DILI spricht gut auf Steroide an und führt selten zu Rezidiven nach Steroidausschleichen, was zusätzlich diagnostisch gegen eine genuine autoimmune Hepatitis spricht. Ein Wiederauftreten bei Re-exposition wird beschrieben. Diese kann auch dann auftreten, wenn die Klasse des Antikörpers gewechselt wird. Eine engmaschige Überwachung ist in diesen Fällen notwendig. Anti-TNF $\alpha$ -Blocker sollten bei Patienten mit bereits vorhandener „Hepatitis“ nicht gegeben werden.

Insbesondere die in der Krebstherapie eingesetzten Checkpointinhibitoren Ipilimumab (anti-CTLA-4) und Nivolumab (anti-PD1) sind mit sogenannten immune-related adverse events (irAE) assoziiert. IrAE können endokrine Organe wie Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren und Pankreas betreffen und immunologisch-bedingte teils irreversible Funktionsausfälle induzieren. Sie können aber auch gastrointestinale Nebenwirkungen entfalten, die insbesondere Darm und Leber betreffen.

Erhöhungen der Aminotransferasen wurde in Studien mit CTLA-4-Blockade bei ca. 10%, in Studien mit PD-1-Blockade in unter 5% beobachtet. Oft kommt es nur zu Laborveränderungen, allerdings ist vielfach Fieber ein typisches Begleitsymptom. Während ein Hautausschlag und Pruritus bei Checkpointinhibitor Nebenwirkungen oft nach 3 Wochen beginnt kann manifestiert sich die Hepatitis im Mittel nach 8 bis 12 Wochen. Auch hier ist eine längere Latenz möglich. Für die DILI sind radiologische Befunde unspezifisch, können aber ein periportales Ödem, eine Hepatomegalie und eine Lymphadenopathie im Leberhilus beinhalten. Bioptisch zeigt sich oft eine schwere panlobuläre Hepatitis mit perivenulären Infiltraten mit Endothelialitis, was einer akuten Organabstoßungsreaktion ähneln kann. Im Falle einer cholestatischen Manifestation werden auch mononukleäre biliäre Infiltrate in den Portalfeldern beobachtet.

Bei Auftreten einer durch CTLA-4- oder PD-1-Blockade induzierten DILI müssen Aminotransferasen und Bilirubin vor jeder Gabe bestimmt und überwacht werden. Bei Auftreten einer Hepatitis spricht diese meist prompt auf Steroide an. In refraktären Fällen, wenn selbst hohe Dosen keine Wirkung auf die Höhe der Aminotransferasen zeigen, sind erfolgreiche Therapieversuche mit Mycophenolat Mofetil und anti-Thymozytenglobulin berichtet worden. Die Aminotransferasen-Erhöpfung persistiert oft über mehrere Wochen, in denen eine Therapie notwendig ist. Fälle mit mehreren Ausschleichversuchen bis zur Resolution sind beschrieben. Bei vorgeschädigter Leber

oder bereit vorhandener Leberentzündung ist der Einsatz von Checkpointinhibitoren mit einem erheblichen Risiko verbunden.

Bei beiden Substanzgruppen ist eine erhöhte Aufmerksamkeit für DILI, eine bioptische Sicherung und eine prompte therapeutische Intervention mit Steroiden indiziert. Zu beachten ist die Latenz, die ein Erkennen erschweren kann.

## Public Health im Zeitalter der HCV-Therapie

Prof. Dr. Heiner Wedemeyer

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

Das Ziel der Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektionen ist es, Patienten mit möglichst wenigen Nebenwirkungen zu heilen. Diesem Ziel sind wir mittlerweile sehr nahe kommen. Dreizehn neue direkt antivirale Substanzen („DAAs“) sind zwischen Januar 2014 und August 2017 zur Therapie der Hepatitis C zugelassen worden. Grundsätzlich können die neuen DAAs in 4 Klassen unterteilt werden, die jeweils verschiedene Zielstrukturen im HCV Lebenszyklus angreifen: die HCV Protease, das HCV NS5-Protein und die HCV Polymerase, wobei hier ähnlich wie bei HIV nukleos(t)ische und nicht-nukleosidische Polymeraseinhibitoren unterschieden werden.

Die Therapie der Hepatitis C wird in der Regel zwischen 8 und 12 Wochen durchgeführt. Hervorzuheben ist, dass die HCV-Infektion heilbar ist, d.h. es wird eine Eradikation des Virus erreicht und es kommt zu keinen Spät rückfällen. Eine Ausheilung der HCV Infektion ist eindeutig mit einer Verbesserung der Prognose der Lebererkrankung assoziiert und reduziert das Risiko, an einer Leberdekomensation zu versterben oder ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Wie sich das Risiko für HCC-Rezidive unter einer DAA-Therapie verändert, wird aktuell kontrovers diskutiert.

Die therapeutischen Möglichkeiten haben sich somit für Patienten mit chronischer Hepatitis C dramatisch verbessert. Allerdings haben sich zahlreiche neue Fragen ergeben, die in prospektiven klinischen Studien oder mit Analysen von Patientenregistern beantwortet werden müssen:

- Die optimale Therapiedauer für einzelne Therapieregime unterscheidet sich je nach Patientengruppe und die Zulassungstexte und Leitlinienempfehlungen basieren zum Teil auf sehr kleinen Patientengruppen. Inwieweit hier die Virulast oder das Vorliegen von HCV-Resistenzen berücksichtigt werden müssen, ist nicht für alle Regime abschließend geklärt.
- Der klinische Nutzen von Resistenztestungen ist für die verschiedenen Therapieregime zu evaluieren. Es sind Varianten des HCV für alle DAA-Klassen identifiziert worden, bei diese sehr unterschiedlich häufig auftreten. Grundsätzlich ist vor einer Erstbehandlung mit neuen DAA i.d.R. keine Resistenztestung erforderlich (Ausnahme: Genotyp 3 und Leberzirrhose). Falls sich jedoch ein Therapieversagen einstellt, sollte vor einer erneuten Therapie eine Resistenztestung durchgeführt werden, die von mehreren Laboren in Deutschland im Rahmen von wissenschaftlichen Projekten kostenfrei angeboten wird.
- Für die Therapie von Patienten mit Niereninsuffizienz und Dialyse-Patienten stehen mittlerweile neue Substanzen zur Verfügung. Während Sofosbuvir bei einer Kreatininclearance von < 30 ml/min nicht oder nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollte, ist dies für die andere Substanzen in der Regel möglich.
- Inwieweit sich die Lebersynthese- und -entgiftungsfunktion bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose beim Einsatz von Interferon-freien Therapien verbessert, muss ebenfalls in größeren Registeranalysen untersucht werden. Erste Hinweise scheinen in der Tat zu bestätigen, dass Albumin, Bilirubin und INR-Werte sich im Verlauf und nach einer Therapie deutlich verbessern können. Allerdings scheinen nicht alle Patienten mit dekompensierter Zirrhose von einer Virusausheilung auch klinisch mit einer Rekompensation zu profitieren.

- Das Risiko für Re-Infektionen nach DAA-induzierter Ausheilung einer chronischen Hepatitis C ist noch nicht ausreichend definiert. Grundsätzlich sind Reinfektionen möglich. Das Prinzip „Treatment-as-prevention“ von Risikogruppen ist in verschiedenen Modellrechnungen evaluiert worden. Die Umsetzung im klinischen Alltag erfordert aber interdisziplinäre Konzepte, insbesondere müssen Suchtmediziner hier einbezogen werden.

Viele dieser klinisch wichtigen Fragen werden durch die Analyse von Registerdaten zu beantworten sein. Für Deutschland wird das „Deutsche Hepatitis C-Register“ (DHR) die umfassendsten Daten generieren. Mehr als 300 Kliniken und Ärzte beteiligen sich mittlerweile an dem Register, das seit Ende November 2014 Daten dokumentiert. Mittlerweile sind mehr als 11.000 Patienten eingeschlossen worden.

## Andere Virushepatitiden / Reiserückkehrer

PD Dr. Sven Pischke

I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Wenn innerhalb von 3 Monaten vor Auftreten einer Hepatitis eine Auslandsreise erfolgte, sollte man dem Verdacht auf eine reiseassoziierte Hepatitis nachgehen. Neben den klassischen Hepatitis-Viren A–E gibt es zahlreiche andere Viren, die eine Hepatitis oder Begleithepatitis auslösen können.

Als erstes sollte man anamnestisch bei einem Patienten mit V.a. importierte Hepatitis abklären, wo der Patient gewesen ist, welche Reisebedingungen vorherrschten (Rucksacktourismus oder 5 Sterne Hotel), ob weitere Symptome bestehen (insbesondere Fieber oder Arthralgien) und ob eventuell auch andere Mitreisende betroffen sind (z. B. Familie).

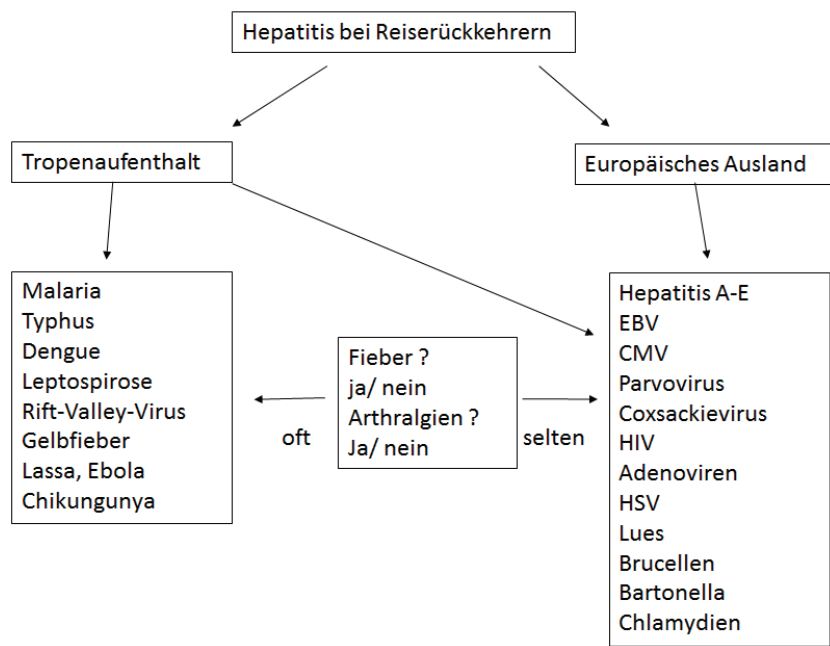
Bei den klassischen Virushepatitiden ist zu bedenken, dass importierte HAV und HEV Infektionen in der Regel schwerwiegender Verlaufen als in Deutschland erworbene Fälle.

Auch HIV, HBV oder HCV können im Rahmen einer Auslandsreise, je nach Risikoverhalten erworben werden und sind in vielen Reiseländern häufiger als in Deutschland.

Sollte nach Tropenaufenthalt Fieber als führende Symptomatik bestehen und die Hepatopathie nur im Sinne einer Begleithepatitis vorliegen, so sind unbedingt zeitnah Malaria und Typhus auszuschließen und ggf. Dengue. Über Expositionsrisiko in den einzelnen Ländern informiert die Internetseite [www.crm.de](http://www.crm.de). Auch eine Leptospirose ist eine relevante Differentialdiagnose, auch wenn das Krankheitsbild sehr variabel sein kann. Je nach Klinik, z. B. ob Arthralgien vorliegen oder nicht, kommen diverse weitere Tropenkrankheiten in Frage, doch sicherlich muss man diese nicht alle umgehend sofort ausschließen, sondern sollte sich auf die wahrscheinlichsten Diagnosen fokussieren (Abbildung).

In vielen tropischen Ländern macht es Sinn, einen wirksamen HAV und HBV Impftiter zu haben, so dass vor Reiseantritt dies berücksichtigt werden sollte.

# Differentialdiagnose bei Reiserückkehrern mit Hepatitis





## HCV-Eradikation und HCC-Risiko

Prof. Dr. Jörg Petersen  
IFI Institut, Asklepios Klinik Hamburg

Seit dem Leberkongress der EASL 2016 wird in den einschlägigen hepatologischen Journalen eine Beobachtung kontrovers diskutiert: Zwei Studien aus Spanien und Italien (1, 2) zeigten, dass Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose und zuvor therapierten HCCs nach erfolgreichen Therapien mit den neuen, seit 2014 verfügbaren direkt antiviral wirkenden HCV-Substanzen (DAA) frühzeitig erneut HCCs erlitten. In der Studie von Buonfiglioli et al (2) wurden sechs Monate nach Therapieende auch neu aufgetretene HCCs bei 3% der Patienten detektiert. In beiden Studien zeigte sich dieses Risiko auch nach HCV Eradikation.

Im Interferonzeitalter war das Leberkrebsrisiko nach HCV-Heilung, vermutlich auch durch die immunmodulatorische und in weitestem Sinne antikanzerogene IFN Wirkung, deutlich erniedrigt. Jedoch ist eine direkt kanzerogene Wirkung der nur kurzfristig eingesetzten neuen DAAs nicht bekannt. Auch sind alle DAA Therapien als Klasseneffekt genannt, die Patienten in den genannten Studien erhielten sehr verschiedene Therapieregime. Erklärungsansätze gehen in die Richtung von Immunescape Mechanismen von Tumorzellen: nach rascher Elimination des HCV Virus und starken Regenerations- und Proliferationsreizen in der bereits sehr vorgeschädigten Leber fehlen gleichzeitig ausreichende immuninduzierte Zelltodsignale. Weitere mögliche Ansätze betreffen genetische Faktoren, zudem müssen nicht-Zirrhose bedingte unabhängige Risikofaktoren für die HCC-Entstehung wie Diabetes mellitus von den genannten Beobachtungen eindeutig getrennt werden.

Wir werden in den nächsten Jahren vermutlich mehr Patienten mit Zirrhose-bedingten Komplikationen (Child B/C) incl. HCC in den Statistiken „erfolgreich“ therapierter HCV Patienten finden, da es wohl einen noch genauer zu definierenden „point-of-no-return“ für Patienten mit dekompensierter Zirrhose gibt, hinter dem ein Gesamtbenefit für den individuellen Patienten fraglich erscheint (3). Interessanterweise zeigen andere publizierte Studien keinen Anhalt für eine erhöhte HCC Rate bei Patienten mit fortgeschrittener oder dekompensierter Zirrhose (4, 5). Dementsprechend hat auch die Europäische Arzneimittelagentur EMA im April 2016 diese divergenten Beobachtungen aufgegriffen und eine systematische Untersuchung dieser HCC Fälle für alle DAAs angeordnet (6). Auch auf dem Leberkongress der EASL 2017 wurde diese kontroverse Diskussion bislang ohne eindeutige neue Erkenntnisse fortgesetzt.

### Literatur:

1. Reig M et al. J Hepatol 2016; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008>
2. Buonfiglioli F et al. J Hepatol. 2016;64:S215;Abstract LBP506.
3. Foster GR et al. J Hepatol. 2016;64:1224–31.
4. Cheung MC et al. J Hepatol. 2016; doi: [10.1016/j.jhep.2016.06.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.019).
5. Pol S. J Hepatol 2016; doi: [10.1016/j.jhep.2016.05.045](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.045).
6. European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 10 May 2016 EMA/PRAC/319149/2016 Procedure Management and Committees Support Division, pp. 13–14.

## **Betablocker und Zirrhose**

P. Buggisch

IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin, Asklepios-Klinik St. Georg, Hamburg

# Gerinnungstests und reales Blutungsrisiko

Dr. Johannes Kluwe

I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und Leberzirrhose weisen häufig abnormale Gerinnungstests und erniedrigte Thrombozytenzahlen auf. Gleichzeitig stellen gastrointestinale Blutungen aus gastroösophagealen Varizen oder portalhypertensiver Gastropathie schwerwiegende, potentiell lebensbedrohliche und häufige Komplikationen der Leberzirrhose dar. In der Vergangenheit sind vor diesem Hintergrund häufig erhöhte INR-Werte und erniedrigte Thrombozytenzahlen zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten mit Leberzirrhose herangezogen und Gefrierplasma oder Thrombozytenkonzentrate zur Blutungsprophylaxe substituiert worden<sup>1</sup>. Die Auffassung ist weit verbreitet, dass Patienten mit Leberzirrhose generell ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Zunehmend setzt sich aber das Verständnis durch, dass bei Leberzirrhose das im Gesunden redundant balancierte Gleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Faktoren destabilisiert ist und durch das Überwiegen pro-koagulatorischer Faktoren (z. B. Faktor VIII erhöht, Protein C erniedrigt) durchaus ein pro-thrombotischer Zustand entstehen kann<sup>1-5</sup>. Klinische Evidenz zeigt, dass eine aufgrund einer Leberzirrhose erhöhte INR keine protektive Autoantikoagulation bewirkt<sup>6,7</sup>, sondern dass im Gegenteil durchaus ein erhöhtes Risiko für periphere venöse und portalvenöse Thrombosen vorliegen kann<sup>8,9</sup>. Eine kleine, randomisierte Studie zeigte, dass Antikoagulation mit Enoxaparin bei Patienten mit Leberzirrhose die Inzidenz von Pfortaderthrombosen reduzierte und die Prognose verbesserte<sup>10</sup>.

Die Datenlage zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Leberzirrhose anhand von Laborparametern ist unsicher: So ist bei Zirrhosepatienten die Blutungszeit nicht prädiktiv für das Auftreten gastrointestinaler Blutungen<sup>11</sup> und eine Verkürzung der Blutungszeit durch Desmopressin verbesserte nicht die primäre Hämostase<sup>12</sup>. Auch die INR ist insgesamt kein zuverlässiger Prädiktor für das Blutungsrisiko bei Leberzirrhose<sup>1</sup>. So zeigten Leberzirrhosepatienten mit erhöhter INR und/oder erniedrigten Thrombozyten kein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen nach Varizenligatur<sup>13</sup>. Bei kritisch kranken Leberzirrhosepatienten konnten in einer retrospektiven Studie Thrombozyten  $< 30 \times 10^9/l$ , ein niedriges Fibrinogen  $< 60 \text{ mg/dl}$  und ein erhöhte aPTT  $> 100 \text{ s}$  als Prädiktoren für relevante Blutungen identifiziert werden<sup>14</sup>, eine weitere Untersuchung deutete darauf hin, dass die Hypofibrinogenämie mit erhöhter Blutungssterblichkeit assoziiert ist<sup>15</sup>.

Vielversprechend erscheint der Einsatz von Thrombelastographie/-metrie zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Leberzirrhose, jedoch muss dieses Verfahren erst noch in zukünftigen Studien weiter validiert werden<sup>1</sup>.

## Literatur:

1. Tripodi, A., Primignani, M., Mannucci, P.M. & Caldwell, S.H. Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 112, 274–281, doi:10.1038/ajg.2016.498 (2017).
2. Tripodi, A., Primignani, M., Chantarangkul, V. & Mannucci, P.M. Pro-coagulant imbalance in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 53, 586–587, doi:10.1016/j.jhep.2010.03.031 (2010).

3. Tripodi, A. et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 137, 2105–2111, doi:10.1053/j.gastro.2009.08.045 (2009).
4. Tripodi, A. et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 61, 148–154, doi:10.1016/j.jhep.2014.03.013 (2014).
5. Tripodi, A., Primignani, M., Lemma, L., Chantarangkul, V. & Mannucci, P.M. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 59, 265–270, doi:10.1016/j.jhep.2013.03.036 (2013).
6. Northup, P.G. et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 101, 1524–1528; quiz 1680, doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00588.x (2006).
7. Dabbagh, O., Oza, A., Prakash, S., Sunna, R. & Saettele, T.M. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 137, 1145–1149, doi:10.1378/chest.09-2177 (2010).
8. Sogaard, K.K. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 104, 96–101, doi:10.1038/ajg.2008.34 (2009).
9. Trebicka, J. & Strassburg, C.P. Etiology and Complications of Portal Vein Thrombosis. *Viszeralmedizin* 30, 375–380, doi:10.1159/000369987 (2014).
10. Villa, E. et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 143, 1253–1260 e1251–1254, doi:10.1053/j.gastro.2012.07.018 (2012).
11. Basili, S. et al. Bleeding time does not predict gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. The CALC Group. Coagulation Abnormalities in Liver Cirrhosis. *J Hepatol* 24, 574–580 (1996).
12. Arshad, F. et al. Infusion of DDAVP does not improve primary hemostasis in patients with cirrhosis. *Liver Int* 35, 1809–1815, doi:10.1111/liv.12765 (2015).
13. Vieira da Rocha, E.C. et al. A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7, 988–993, doi:10.1016/j.cgh.2009.04.019 (2009).
14. Drolz, A. et al. Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 64, 556–568, doi:10.1002/hep.28628 (2016).
15. Desborough, M. J., Kahan, B. C., Stanworth, S. J. & Jairath, V. Fibrinogen as an independent predictor of mortality in decompensated cirrhosis and bleeding. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 65, 1079–1080, doi:10.1002/hep.28915 (2017).

## Listung zur Lebertransplantation, Sonderpunkte

Prof. Dr. Martina Sterneck

Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie,  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

### Standardkriterien für die Vergabe eines Match-MELD Scores

Bei speziellen Erkrankungen, zum Beispiel Stoffwechselerkrankungen oder einem Hepatozellulärem Karzinom, kann die Dringlichkeit einer Transplantation nicht durch den labMELD, in den ja lediglich die drei Laborparameter Bilirubin, Kreatinin und INR einfließen, adäquat reflektiert werden. Patienten mit solchen Erkrankungen kann ein sogenannter Match-MELD zugewiesen werden. Letzterer soll die Dringlichkeit und Erfolgsaussicht für vergleichbare Patienten mit einer Leberzirrhose reflektieren.

Nur Patienten, die bestimmte spezifische Standardkriterien erfüllen, die von der Bundesärztekammer exakt definiert wurden, können einen Match-MELD zugewiesen bekommen. Welche Erkrankungen hierunter fallen und welche Bedingungen gestellt werden, damit diese Patienten einen Match-MELD erhalten können, ist in den Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 des DTG für Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation festgelegt und kann im Internet unter [www.bundesärztekammer.de](http://www.bundesärztekammer.de) recherchiert werden.

In den meisten Fällen wird ein initialer Match-MELD vergeben, der sich alle drei Monate nach erfolgter Re-Zertifizierung und erneuter Überprüfung der Kriterien erhöht, so dass die Patienten de facto Wartezeit sammeln. Dieses gilt beispielsweise für das Hepatozelluläre Karzinom, für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, Patienten mit adulter polyzystischer Degeneration der Leber, familiärer amyloidotischer Polyneuropathie, Zystischer Fibrose, Patienten mit hepato-pulmonalem Syndrom oder porto-pulmonaler Hypertension, Morbus Osler, PSC, hepatischem Hämangioendotheliom. Bei Patienten mit biliärer Sepsis dagegen erhalten die Patienten zusätzlich Punkte zu dem labMELD.

### „Non-standard-Exceptions“

Erfüllt in Ausnahmefällen die Erkrankung des Patienten keine von der Ärztekammer spezifizierten Standardkriterien, kann ein Transplantationszentrum auch einen Antrag an die Vermittlungsstelle für die Zuweisung von sogenannten non-standard-exceptional-MELD-Punkten stellen. Auch hierbei muss alle drei Monate eine Re-Zertifizierung erfolgen, wobei sich die Match-MELD-Punkte dann erhöhen. Entschieden wird hierüber durch eine definierte Auditgruppe auf der Basis von mindestens 2 Gutachten.

Sollte ein Patient somit eine seltene Erkrankung aufweisen oder eine besonders seltene Komplikation der Lebererkrankung aufgetreten sein, die eine schnelle Transplantation rechtfertigt, sollte er auf jeden Fall in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um zu diskutieren, ob der Patient Sonder-MELD-Punkte erhalten kann.

# Akutes Leberversagen und akut-auf-chronisches Leberversagen

PD Dr. Valentin Fuhrmann

Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Mit juveniler Leidenschaft kann das akute Leberversagen (ALV) als Orchidee unter den Lebererkrankungen an der Intensivstation betrachtet werden: unglaublich faszinierend, aber auch unglaublich selten. Rund 2–6 Personen pro einer Million Einwohner sind in unseren Breiten pro Jahr davon betroffen. Abzugrenzen ist das ALV vom akut-auf-chronischen Leberversagen (ACLV). (1)

Das ALV ist eines der schwerwiegendsten Krankheitsbilder, mit denen Ärzte an Intensivstationen konfrontiert sind. In Folge der massiven Beeinträchtigung oder des Ausfalls der Leberfunktion kommt es zu einer konsekutiven Beeinträchtigung verschiedenster Organfunktionen (Gerinnungsstörung, hepatische Enzephalopathie etc.) bis hin zur Entwicklung eines Multiorganversagens. Definitionsgemäß wird die Diagnose des ALV gestellt bei Patienten ohne Leberzirrhose (Ausnahme Autoimmunhepatitis mit einer Krankheitsdauer von < 6 Monaten, vertikal erworbener Hepatitis B und M. Wilson) mit einer eingeschränkten Lebersyntheseleistung (INR > 1,5) sowie dem Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie bei einer Krankheitsdauer von weniger als 3–6 Monaten (1–3). Im Laufe der letzten Jahrzehnte konnte durch verschiedene Maßnahmen (u.a. Einsatz von N-Acetylcystein, Lebertransplantation, intensivmedizinische Maßnahmen etc.) die Mortalität dieses schwerwiegenden Krankheitsbildes von über 80% auf rund 25% gesenkt werden (4).

Im Gegensatz dazu ist das ACLV definiert als akute Verschlechterung einer vorbestehenden chronischen Lebererkrankung, die üblicherweise im Zusammenhang mit einem auslösenden Ereignis steht und aufgrund eines Multiorganversagens mit erhöhter 3-Monats-Letalität verbunden ist. (5, 6) Der Fokus dieses Krankheitsbildes liegt hierbei auf dem zumeist bestehendem Mehrorganversagen, dessen Graduierung auch hinsichtlich der Prognose von zentraler Bedeutung ist. (6, 7) Die Grundlage für eine effektive Behandlung eines ACLF besteht in der frühzeitigen Diagnose der Erkrankung und, sofern möglich, Identifikation und Beseitigung seiner auslösenden Faktoren, um einen Progress des Organversagens zu verhindern. Neben der frühzeitigen Identifikation und Beseitigung auslösender Faktoren steht die hohe Vigilanz für die mannigfaltigen Komplikationen der Erkrankung und deren Behandlung im Vordergrund der medizinischen Maßnahmen. Betroffene Patienten sollten insbesondere in fortgeschrittenen Stadien frühzeitig intensivmedizinisch behandelt und gegebenenfalls bezüglich einer potenziellen Eignung als Lebertransplantationskandidaten evaluiert werden.

## Zitate:

1. EASL Clinical practice guideline on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66:1047–81.
2. Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology.* 2008;47:1401–15.
3. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013;369:2525–34.

4. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol.* 2013;59:74–80.
5. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin HC, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology.* 2014;147:4–10
6. Hübener P, Braun G, Fuhrmann V. Acute-on-chronic liver failure: a diagnostic and therapeutic challenge for intensive care. *Med Klinik Intensivmed Notfmed* 2017, in press
7. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144:1426–37.

## Zirrhose und Infektionsrisiko auf der Intensivstation

Dr. Peter Hübener

I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Bakterielle Infektionen sind häufige Komplikationen der Leberzirrhose und verantwortlich für ca. 30–50% aller Todesfälle in diesem Patientenkollektiv. Die häufigsten Infektionen stellen die spontan-bakterielle Peritonitis (SBP), Harnwegsinfektionen, Pneumonien, Haut- und Weichteilinfektionen sowie Bakteriämien ohne ersichtlichen Fokus dar. Zirrhotiker sind hierbei nicht nur besonders anfällig für Infektionen, sondern weisen auch übersteigerte inflammatorische Reaktionen auf Pathogene auf. Diese Entzündungsexzesse prädisponieren zusammen mit der meist vorbestehenden hämodynamischen Dysfunktion im Rahmen der Zirrhose für das Auftreten gravierender Komplikationen wie Schock, akut-auf-chronisches Leberversagen und Tod. Angesichts dieser Bedrohungslage besteht bei Patienten mit Leberzirrhose für prophylaktische Antibiotikastrategien in Hochrisikosituationen (obere gastrointestinale Blutung, fortgeschrittene Zirrhose mit niedrigem Aszitesproteingehalt, Sekundärprophylaxe nach stattgehabter SBP) mittlerweile gute Evidenz.

Im klinischen Alltag ist eine hohe Vigilanz für Infektkomplikationen bei Zirrhotikern von fundamentaler Bedeutung, auch weil sich die klinische Präsentation schwerer Infektionen bei Zirrhotikern von anderen Patientenkollektiven unterscheidet und gängige Sepsis-scores häufig versagen. Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer Infektion sollte frühzeitig eine breit kalkulierte Antibiotikatherapie eingeleitet werden, die neben dem vermuteten Fokus den Schweregrad der Infektion, die lokale Resistenzlage sowie etwaige Vortherapien berücksichtigt. Nach Eingrenzung des Keimspektrums oder Identifikation des auslösenden Erregers sowie -sofern möglich- Sanierung des Infektherds sollte die Initialtherapie konsequent antibiogrammgerecht umgestellt werden. Bei entsprechendem klinischem Anhalt sowie bei Nichtansprechen einer kalkulierten Breitspektrumantibiose müssen auch Pilzinfektionen in Betracht gezogen werden.

Mit der Anzahl an Krankenhausaufenthalten, Antibiotikatherapien und invasiven Prozeduren steigt naturgemäß das Risiko für Kolonisationen und Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE). Ein wiederholtes screening hospitalisierter Zirrhotiker ist daher dringend erforderlich und muss bei der Auswahl perioperativer Prophylaxemaßnahmen, bei kalkulierten Antibiotikastrategien bei Infektionsverdacht sowie bei der Festlegung etwaiger Eradikationsmaßnahmen berücksichtigt werden. Bei Diarrhoen (auch unter Lactulosetherapie) erscheinen im Zweifelsfall Untersuchungen auf *C. difficile* ratsam.

Spätestens mit Eintreten eines Ein- oder Mehrorganversagens sollten Zirrhotiker auf einer Überwachungs- oder Intensivstation behandelt werden, um hier fokussierte diagnostische und supportive Maßnahmen einzuleiten, die sich gegen ein Fortschreiten des Organversagens richten. Alle Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollten kritisch auf die Möglichkeit einer orthotopen Lebertransplantation (OLT) überprüft und gegebenenfalls in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Während unkontrollierte Infektionen oder septischer Schock Kontraindikationen gegen eine OLT darstellen, sind die optimale Dauer von Antibiotikatherapien bzw. der günstigste Zeitpunkt für eine OLT nach Infektion bei Zirrhotikern unklar. Das schlechtere post-Transplant-Überleben von Zirrhotikern mit Infektionen muss dabei gegen die äußerst schlechte Prognose dieser Patienten ohne Transplantation abgewogen werden.



# Akute Alkoholhepatitis

Dr. Markus Busch

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

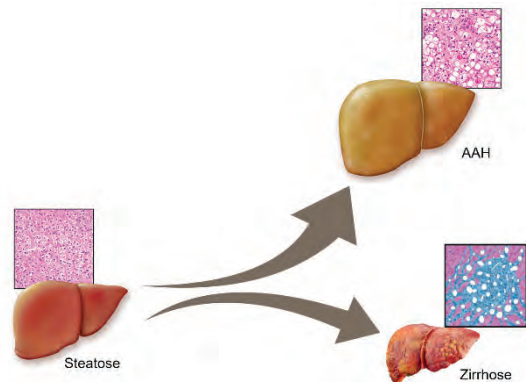
## Einordnung

Die akute Alkoholhepatitis (AAH) gehört zu den alkoholischen Lebererkrankungen - Steatose, Alkoholhepatitis und Zirrhose. Die Genese wird mit der sog. „**Two-Hit**“-Hypothese erklärt: First Hit ist die Steatose, die bei fast jedem auftritt, der übermäßig Alkohol konsumiert, und die erste Stufe der Leberschädigung darstellt. Second Hit ist eine zusätzliche entzündliche Komponente. Ob und wie diese abläuft, scheint abhängig von Genetik und Trinkverhalten zu sein. Herrscht ein Gleichgewicht zwischen Zelluntergang und Vernarbung, resultiert eher eine Fibrose oder Zirrhose. Die Alkoholhepatitis ist demgegenüber selten. Bei ihr kippt nach einer subletalen Alkoholdosis dieses Gleichgewicht und Zelluntergang sowie heftige Entzündung beherrschen das Bild.

## Diagnose

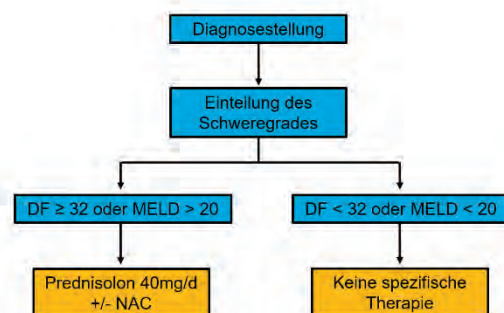
Bei der akuten Alkoholhepatitis überwiegt also das Organversagen, bei der Zirrhose dagegen die Regeneration. Das klinische Kardinalsymptom ist der **rasch auftretende, progrediente Ikterus**. Das Organ ist **deutlich vergrößert**, während es bei der Zirrhose klein ist.  $AST > ALT$ , also **hoher De-Ritis-Quotient**, wobei die AST meist nicht höher als 500 U/l ist. Die Patienten haben

meist eine **ausgeprägte Leukozytose** mit Neutrophilie und je höher die Leukozyten, desto schlechter ist die Prognose. Zeichen der portalen Hypertension sind eher selten und es gibt die klassische Anamnese, bei der die Patienten **in den 4–6 Wochen vor der Krankenhausaufnahme heftig getrunken** haben. Die schwere Alkoholhepatitis ist bislang nur durch Scores definiert. Bei der Alkoholhepatitis kommt der sog. **Maddrey-Score** zum Tragen. Alternativ kann auch der MELD angewendet werden.



## Therapie

Am wichtigsten ist die Abstinenz. Bei der leichten Alkoholhepatitis gibt es sonst keine spezifische Therapie, bei der schweren Alkoholhepatitis kommt es meist zur hepatischen Enzephalopathie oder zum hepatorenenalen Syndrom Typ 1, die behandelt werden müssen. Zur Wirksamkeit von Kortison fehlen eindeutige Belege, zuletzt wurde es im **STOPAH-Trial** untersucht. Will man es trotzdem anwenden, so sollte die Behandlung im Verlauf mittels **Lille-Score** evaluiert und Kortison bei fehlender Besserung auch wieder abgesetzt werden. Die Richtlinien zur Organtransplantation mit der



6-Monats-Abstinenzregel gelten für Patienten mit alkoholischer Zirrhose und nicht für die alkoholische Hepatitis. Die Möglichkeit der Transplantation dieser Patienten wurde von Mathurin et al. (NEJM 2011) untersucht.

## Pruritus therapie, Differenzialdiagnostik

Dr. Dr. Andreas Kremer

Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen

Chronischer Juckreiz ist ein häufiges und quälendes Symptom zahlreicher dermatologischer und internistischer Erkrankungen. Die zugrundeliegende Erkrankung des chronischen Pruritus zu identifizieren, ist vor allem bei älteren oder solchen mit mehreren Erkrankungen und Medikamenten eine Herausforderung. Entsteht Juckreiz auf primär veränderter Haut, handelt es sich meist um eine dermatologische Ursache. Liegt dagegen Juckreiz auf primär unveränderter Haut vor, muss von einer internistischen, neurologischen oder psychiatrischen Ursache ausgegangen werden. Bei Patienten mit sekundären Hautveränderungen, die durch chronisches Kratzen entstehen, wie etwa Exkoriationen und Prurigo nodularis ist diese Unterscheidung teils schwierig. Hierbei hilft eine genaue Inspektion des gesamten Integuments: zeigt sich auf dem Rücken eine Aussparung ist dies ein Hinweis darauf, dass keine primäre Dermato se vorliegt, sondern ein generalisierter Pruritus, der durch Kratzen zu Verletzungen der Haut führt. Zu den häufigsten internistischen Differenzialdiagnosen zählen Medikamentennebenwirkungen, chronische Niereninsuffizienz sowie hepato biliäre und hämatologische Erkrankungen. Seltener sind endokrine oder metabolische Ursachen, solide Tumoren oder ein Eisenmangel für chronischen Pruritus verantwortlich.

Ein charakteristisches Merkmal des Juckreizes bei Lebererkrankungen ist seine zirkadiane Rhythmik, wobei die stärkste Intensität in den Abendstunden und frühen Nachtstunden angegeben wird. Ein weiteres Merkmal für diese Form des Juckreizes ist die Lokalisation an den Extremitäten, insbesondere an Handinnenflächen und Fußsohlen, allerdings tritt der Pruritus häufig auch generalisiert auf.<sup>1</sup> Cholestatischer Juckreiz ist unabhängig vom Ausmaß der Cholestase. Interessanterweise tritt der Pruritus häufig bereits in frühen Krankheitsstadien auf und kann die Lebensqualität ernsthaft einschränken.<sup>1</sup>

Die Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich auf wenige Evidenz-basierte und einige experimentelle medikamentöse und interventionelle Therapien. Primär sollten Therapieansätze auf die adäquate Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung fokussieren, da sich hierdurch der Pruritus meist rasch zurückbildet. So lässt sich Juckreiz aufgrund einer extrahepatischen Obstruktion des Gallengangssystems effektiv mittels einer endoskopischen Dilatation gegebenenfalls mit Stentimplantation, transkutanen oder nasobiliären Drainage behandeln. Juckreiz aufgrund einer intrahepatischen Cholestase kann dagegen in einigen Patienten eine therapeutische Herausforderung darstellen.

Trotz seiner positiven anti-cholestatischen Eigenschaften konnte UDCA in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien in PBC- und PSC-Patienten nicht überzeugend die Juckreizintensität verringern. Dagegen ist UDCA eine sichere und effektive Therapie des Juckreizes bei Frauen mit Schwangerschaftscholestase.<sup>2</sup> Gemäß der Europäischen Leitlinie ist zur Behandlung des cholestatischen Pruritus Colestyramin das Mittel der erste Wahl, gefolgt von Rifampicin als zweite Wahl, Naltrexon als dritte und Sertralin als vierte medikamentöse Therapieoption.<sup>3, 4</sup> Unabhängig davon kann der Juckreiz durch rückfettende, rehydratisierende und kühlende (mentholhaltige) Crèmes gelindert werden. Bei Patienten, die mittels oben genannter Therapieempfehlungen nur unzureichend behandelbar sind, können Fibrate (z. B. Bezafibrat) versucht werden. Zukünftige Therapien könnten Inhibitoren des

ilealen Gallensalztransporters IBAT darstellen, welche aktuell in Placebo-kontrollierten Studien untersucht werden. Die vielversprechendste Substanz ist dabei GSK672, die einen deutlichen Benefit nach zweiwöchiger Behandlung zeigte.<sup>5</sup>

### Referenzen:

1. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RP. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology*. 2014;60:399–407.
2. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2049–66.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–72
4. Kremer AE, Bolier R, van Dijk R, et al. Advances in pathogenesis and management of pruritus in cholestasis. *Dig Dis*. 2014;32:637–45.
5. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL et al. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. *Lancet* 2017; 389(10074):1114–23.

## Die Geheimnisse der Autoimmun-Serologie

Dr. Christina Weiler-Normann

I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Autoantikörper gehören zum normalen Antikörper-Repertoire des Menschen. Höherentitige Autoantikörper bzw. Autoantikörper, die sich gegen spezifische Strukturen richten, können jedoch mit immunologischen Erkrankungen assoziiert sein. Bei den immunologischen Lebererkrankungen ist die Autoantikörper-Diagnostik insbesondere für die Diagnostik der Erkrankungen wichtig:

Bei der **Autoimmunen Hepatitis (AIH)** zeigt die große Mehrzahl der Patienten Autoantikörper: Anti-nukleäre Antikörper (ANA) und Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) zählen zu den häufigsten Autoantikörpern. Das Muster der ANA ist meist feingranulär, allerdings ist bei bis zu 25% der Patienten ein homogenes Muster der ANA zu finden, welches dann auch häufig mit dem Nachweis von Antikörpern gegen Doppelstrang-DNA (anti-ds-DNA) assoziiert ist. Dies kann im klinischen Alltag zu Verwirrung bezüglich der Abgrenzung gegen eine systemischen Lupus erythematoses führen.

Seltener treten bei der AIH Autoantikörper gegen „Liver Kidney Microsomes“ (LKM) auf, die sich gegen das Zytochrom P450 2D6 richtet. Die Anwesenheit dieser Autoantikörper ist mit der AIH Typ II assoziiert, die häufiger bei Kindern und Jugendlichen auftritt und sich meist einen schwereren Verlauf aufweist.

Antikörper gegen Soluble liver antigen/liver pancreas (SLA/LP) zeigen bis zu 20% der Patienten mit einer AIH. Da SLA/LP Autoantikörper nur mittels ELISA oder Western Blot nachweisbar sind, ist es wichtig, beim Verdacht auf eine immunologische Lebererkrankung auf Antikörper gegen SLA/LP zu testen.

Bis zu 90% aller Patienten mit einer **Primär Biliären Cholangitis (PBC)** weisen anti-mitochondriale Antikörper (AMA) auf, diese richten sich gegen eine Subeinheit der Pyruvat-Dehydrogenase; aufgrund der hohen Spezifität gehört der Nachweis dieser Autoantikörper zu den diagnostischen Kriterien der PBC. Weitere, mitunter bei der PBC nachweisbare Autoantikörper sind Antikörper gegen die nukleären Antigene sp100, gp210 und Lamin. Bei einem Teil der Patienten sind ferner Anti-Zentromer-Antikörper nachweisbar – letztere gehen häufig mit einem Überlappungssyndrom zur Sklerodermie bzw. systemischen Sklerose einher.

Die Autoantikörper-Diagnostik bei der **Primär Sklerosierenden Cholangitis (PSC)** ist nicht immer hilfreich: Ein Teil der Patienten weisen Autoantikörper gegen Zytoplasma von Neutrophilen mit perinukleärem Muster auf (sog. p-ANCA), aufgrund der geringen Sensitivität wird die Testung nicht generell empfohlen, ebensowenig wie der Nachweis von Antikörpern gegen biliäre epitheliale Zellen, der bisher keinen Eingang in die klinische Routine gefunden hat.

Die Diagnostik der immunologischen Lebererkrankungen ist ohne Autoantikörper-Diagnostik nicht möglich. Entsprechend der Verdachtsdiagnose sollte das Screening-Verfahren ggf. durch spezifischen Untersuchungen ergänzt werden.

# Screening für weitere Autoimmunerkrankungen? Diagnostik bei Angehörigen?

Dr. Marcial Sebode

I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Die primären Autoimmunerkrankungen der Leber AIH (autoimmune Hepatitis), PBC (primär biliäre Cholangitis) und PSC (primär sklerosierende Cholangitis) sind mit anderen systemischen oder organspezifischen Autoimmunerkrankungen assoziiert. Gemeinsame, sich überlappende Symptome können fehlgedeutet werden und Diagnosestellungen verzögern. Somit müssen die häufigsten Assoziationen der primären autoimmunen Lebererkrankungen bekannt sein und Patienten regelmäßig darauf gescreent werden.

Die AIH ist häufig mit der Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) assoziiert (in 10 bis 20% der Fälle). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der AIH und in regelmäßigen Abständen soll das TSH als Screeningparameter bestimmt werden. Weitere häufige Assoziationen mit der AIH sind die rheumatoide Arthritis (RA), der systemische Lupus erythematodes (SLE) und das Sjögren-Syndrom. Zum Ausschluss dienen jeweils die Bestimmung der Antikörper gegen CCP, gegen dsDNA und gegen SSA/SSB. Arthralgien stellen ein überlappendes Syndrom zwischen AIH und RA dar, weitere Symptome einer Arthritis finden sich bei den AIH-assozierten Arthralgien jedoch nicht.

Hashimoto-Thyreoiditis, RA, SLE und Sjögren-Syndrom sind auch typische Assoziationen der PBC. Ein Sjögren-Syndrom ist mit der PBC allerdings deutlich häufiger assoziiert als wie mit der AIH. Seltener ist die PBC mit der systemischen Sklerose, insbesondere mit der limitiert-kutanen Form, assoziiert. Eine PBC liegt bei 2–18% der Patienten mit systemischer Sklerose vor. Der Nachweis von anti-Zentromer Antikörper ist ein Hinweis für diese Assoziation.

Circa 60–80% der PSC-Patienten sind an einer chronisch-entzündlichen Darm-erkrankung (CED) erkrankt, wohingegen 1–8% der CED-Patienten von einer PSC betroffen sind. Es wird bei Diagnosestellung der PSC, auch bei intestinaler Beschwerdefreiheit, ein Screening auf eine CED mittels Koloskopie und Stufenbiopsien empfohlen. Symptome der intestinalen und extraintestinalen Manifestationen einer CED sollten regelmäßig bei bekannter PSC erfragt werden.

Bei Diagnosestellung der PSC soll das Serum-IgG4 zur Abgrenzung der PSC gegenüber einer IgG4-assozierten Cholangitis (IAC) bestimmt werden. Bei Diagnosestellung einer IAC müssen anderen Organmanifestationen der IgG4-assozierten Erkrankung wie u.a. Autoimmunpankreatitis Typ 1, Sialadenitis oder retroperitoneale Fibrose abgeklärt werden.

Familiäre Häufungen von primären autoimmunen Lebererkrankungen sind vor allem für die PBC beschrieben. Erstgradig Verwandten von PBC Patienten (insbesondere Schwestern) haben ein erhöhtes Risiko für das alleinige Auftreten von anti-mitochondrialen Antikörpern (AMA), aber auch für das Vollbild einer PBC mit zusätzlich erhöhten Cholestasewerten. Anhand der aktuellen Datenlage wird aber kein regelhaftes Screening der Angehörigen auf eine PBC empfohlen.

## Indikationen zur Raumforderungsbiopsie (auch bei HCC?)

PD Dr. Henning Wege

I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Eine Biopsie soll nur durchgeführt werden, wenn sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben. Bei der Indikation zur bioptischen Abklärung von Leberherden sind zwei Szenarien häufig: Unklare Leberräumforderungen oder V. a. ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei Leberzirrhose oder einer chronischen Hepatopathie. Die Biopsie wird perkutan, gesteuert durch eine Bildgebung (v. a. Ultraschall, bei größeren Herden auch mit Kontrastmittel) und unter Gewährleistung einer ausreichenden Parenchymdeckung durchgeführt.

### Unklare Leberräumforderungen

Bei V. a. einen benignen Leberherd in der Bildgebung sollte die Indikation zur Biopsie in einem interdisziplinären Board diskutiert werden (EASL Clinical Practice Guidelines on the Management of Benign Liver Tumors, Journal of Hepatology 2016). Häufig kann die Diagnose bei entsprechender Expertise anhand der Bildgebung (CEUS und MRT) gestellt werden. Andererseits sollte eine Biopsie bei Zweifel an der Dignität niedrigschwellig indiziert werden, um nicht die Diagnose eines Malignoms zu verpassen.

Da für Adenome mehrere Subklassen mit unterschiedlichem Transformationsrisiko bekannt sind, kann hier im Einzelfall eine weitere histopathologische und molekulare Klassifizierung zur Therapieplanung hilfreich sein. Routinemäßig wird eine Biopsie von Adenomen allerdings aktuell nicht empfohlen.

### V. a. HCC bei Leberzirrhose oder einer chronischen Hepatopathie

Das HCC ist eine der wenigen Tumorentitäten, bei der die Diagnose bei vorliegender Leberzirrhose oder Hepatitis B auch ohne histologische Sicherung bei typischer Kontrastmitteldynamik in der Bildgebung, d. h. rasche Anreicherung in der arteriellen Phase und im Vergleich zum umgebenden Parenchym deutliches Auswaschen in der portalvenösen oder späten Phase, gestellt werden kann (Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Z Gastroenterol. 2013). Dies gelingt vor allem bei Herden > 2 cm. Bei HCC-verdächtigen Herden < 2 cm ohne typisches Kontrastmittelverhalten erreicht dagegen die Biopsie im Vergleich zu einer zweiten Bildgebung eine deutlich höhere Spezifität und Sensitivität (jeweils ca. 90%) und sollte daher bevorzugt durchgeführt werden. Bei Herden 1–2 cm verbessert eine zweite Bildgebung weder die Spezifität noch die Sensitivität, sondern führt in ca. 20% der Fälle zu einer falsch-negativen Diagnose. Komplikationen der Biopsie sind selten (Blutungen 0,3–1,2% je nach Technik, Stichkanalmetastasen bis 3% nach zwei Jahren). Stichkanalmetastasen können zwar auch noch nach vier Jahren auftreten, lassen sich aber problemlos resezieren oder bestrahlen, ohne das Überleben zu beeinflussen. Auch bei Herden < 1 cm sinken Sensitivität und Spezifität der Histologie nur unwesentlich, jedoch kann bei einem Herd dieser Größe aufgrund der Wachstumsrate und der möglichen Komplikationen einer Biopsie eine erneute Bildgebung nach drei Monaten erfolgen. Eine histologische Sicherung ist immer erforderlich, wenn ein Herd in einer nicht-zirrhatischen Leber auftritt, auch wenn ein HCC-typisches KM-Verhalten beschrieben wird. Differentialdiagnostisch können hier Lebermetastasen vorliegen.

Bei radiologisch bereits sicherer Diagnose eines HCC ist eine Biopsie im nicht-kurativen Setting für das weitere Staging und die Festlegung der Systemtherapie im Einzelfall sinnvoll. Zwar erfolgt die Systemtherapie beim HCC aktuell nicht Biomarker-

gesteuert, allerdings kann in seltenen Fällen (z. B. sehr hohes AFP, junges Patientenalter) eine Sequenzierung zur Identifikation einer sog. Oncogene Addiction erwogen werden. Die Befunde sollten dann in einem Molekularen Tumorboard zu einer Empfehlung für eine gezielte Systemtherapie führen. Auch Studien zur Erst- und Zweitlinientherapie beim HCC erfordern sehr häufig eine histologische Sicherung unabhängig vom radiologischen Befund.



## Moderne Resektionsverfahren

PD Dr. Jun Li

Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie,  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Während der letzten fünf Jahre haben sich zwei wesentliche chirurgische Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren entwickelt. Einerseits die laparoskopische Leberresektion, andererseits das ALPPS-Verfahren (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy).

Nach entsprechender Lernkurve kann die laparoskopische Leberresektion in allen Lebersegmenten sicher durchgeführt werden. Der Vorteil dieser minimal-invasiven Chirurgie sind weniger intraoperative Blutungen sowie weniger postoperative Komplikation. Im UKE wurde der Nutzen der laparoskopischen Leberchirurgie bei Patienten mit Tumoren in den posterioren Segmenten (Segment 6 oder Segment 7) und bei Patienten mit Child A Leberzirrhose nachgewiesen.

Im Vergleich zur Leberresektion nach Pfortaderembolisation zeichnet sich das ALPPS-Verfahren durch die zusätzliche Durchtrennung des Leberparenchyms während der ersten Operation aus. Es wurde festgestellt, dass ALPPS zu einer deutlich höheren Resektabilität aufgrund einer deutlich schnelleren Hypertrophie des zu verbleibenden Leberanteils führt und einem kürzeren Intervall zwischen den beiden Operationsschritten. Im UKE wurde eine vergleichbare postoperative Morbidität und 90-Tage-Mortalität bei ALPPS- und Non-ALPPS-Patienten nachgewiesen werden. Die Indikation von ALPPS ist bei zu verbleibenden Leberanteil von weniger als 25% des gesamte Lebervolumen (oder 0,5% des Körpergewicht) für Patienten mit Tumorbefall der Leber ohne weitere Tumordissimination. Hiläre Cholangiokarzinome oder HCCs mit Leberzirrhose sind hiervon ausgeschlossen.

## Benigne und maligne Raumforderungen der Leber – Welche Bildgebung wann?

PD Dr. Harald Ittrich

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Der mittels Sonographie detektierte Zufallsbefund einer typischen echofreien Zyste oder eines typischen echoreichen Hämangioms haben keine weiteren bildgebend-diagnostischen Konsequenzen. Die Sonographie als primäre Bildgebungsmodalität ist ubiquitär verfügbar, ohne Strahlenbelastung und kostengünstig. Die Einordnung von Leberherden kann durch Einsatz von Kontrastmittel (CEUS) und dessen Echtzeit-Perfusionsabbildung verbessert werden. Nachteile liegen in der erschwerten Diagnostik bei Steatosis hepatis und in der Untersucherabhängigkeit. Die dynamische, kontrastmittelunterstützte Mehrzeilen-Computertomographie (MSCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sind bei unklarem sonographischen Herdbefund oder zur Einordnung fokaler Leberläsionen als weiterführender diagnostischer Schritt vorzunehmen. Die MSCT besitzt Vorteile beim Staging von Tumoren mit hepatischem Befall und extrahepatischer Ausbreitung sowie entzündlichen Erkrankungen (z. B. Leberabszess), ist schnell, einfach, hochauflösend und kostengünstig durchführbar. Die MRT bietet bei etwas höheren Kosten exzellente Weichteilkontraste in verschiedenen Wichtungen auch ohne Einsatz von Kontrastmitteln und ermöglicht die zusätzliche Abbildung von Gallengängen (MRCP) und eine überlagerungsfreie Gefäßabbildung (MRA). Die MRT ist der MSCT bei der Artdiagnostik und in der Detektion von kleinen Leberherdbefunden (< 1 cm) überlegen, insbesondere unter Einsatz von hepatozyten-spezifischem Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA/Primovist®). Mittels dynamischer MRT können zudem weitere Charakteristika, wie Eisen- oder Fettgehalt und die Diffusion in fokalen Leberläsionen und im umgebenden Lebergewebe bewertet werden, was die Diagnostik von Leberherden erleichtern kann. Benigne (Adenom, FNH, Hämangiom) und maligne primäre Lebertumore (HCC, CCA) sowie auch Lebermetastasen weisen aufgrund ihrer vaskulären Anatomie und Perfusionsdynamik in der MSCT und MRT oft ein charakteristisches Kontrastmittel-Signalverhalten auf, was in aller Regel eine nicht-invasive Diagnose ermöglicht. Tumormarker können bei der Diagnose und Verlaufskontrolle von primären Lebertumoren von Bedeutung sein, so beispielsweise das AFP beim HCC oder CEA und CA19-9 beim CCA. Die Ganzkörper-Positronen-emissionstomografie (PET) mit Fluodesoxyglucose (FDG-PET) in Kombination mit der CT (PET-CT) repräsentiert eines der sensitivsten Untersuchungsverfahren zum Nachweis von Lebermetastasen und extrahepatischen Tumormanifestationen. Nuklearmedizinische Verfahren wie die Leberfunktions-, Blutpool- und Kolloidszintigrafie ermöglichen die Evaluation spezifischer Partialfunktionen der Leber, bleiben aber wenigen speziellen Fällen vorbehalten. Die Angiographie in DSA-Technik ermöglicht die Beurteilung der Gefäßanatomie bei Lebertumoren zur Planung und Durchführung interventionell-radiologischer Maßnahmen. Eine CT- oder Ultraschall-gesteuerte Leberpunktion ermöglicht die histologische Diagnosesicherung bei Tumoren bzw. Materialgewinnung/Drainage bei Abszessen und sollte dann vorgenommen werden, wenn die bildmorphologischen Befunde mehrdeutig sind und die therapeutische Strategie beeinflusst wird.

# Einsichten aus molekularen Stratifizierungen von HCC/ Adenomen

PD Dr. Marcus-Alexander Wörns

Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das Leberzelladenom (HCA) ist der dritthäufigste benigne Lebertumor und tritt vor allem bei Frauen auf, die ein orales Kontrazeptivum einnehmen bzw. eingenommen haben. Darüber hinaus kommen Leberzelladenome in Zusammenhang mit der Einnahme von anabolen Steroiden, den Glykogenspeicherkrankheiten I/III, dem MODY-3-Diabetes, dem Budd-Chiari-Syndrom, der Tyrosinämie, aber auch bei Übergewicht, dem metabolischen Syndrom und der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) vor. Ab einer Größe von 5 cm steigt das Komplikationsrisiko deutlich an: Neben der Neigung zur spontanen Blutung (bis zu 30%) besteht die Gefahr einer malignen Transformation in ein hepatozelluläres Karzinom (HCC; ~5%).

Während sich beim HCC bislang keine molekulare Stratifizierung im klinischen Alltag durchsetzen konnte, ist bei den Leberadenomen eine histologische/molekulare Klassifikation seit einigen Jahren gut etabliert und unterscheidet 4 Haupttypen: Beim Subtyp 1 (30–40%, H-HCA) kommt es zu einer inaktivierenden Mutation des HNF-1 $\alpha$  (Hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ )-Gens (HNF1A). Histologisch sind diese Tumoren durch eine deutliche Steatose gekennzeichnet. Immunhistochemisch zeigt sich eine fehlende oder reduzierte Expression von L-FABP (liver fatty acid-binding protein). Betroffen sind vor allem Frauen und Patienten mit einer Leberadenomatose (> 10 Adenome). Das Risiko einer Blutung oder malignen Transformation ist als gering einzustufen. Beim Subtyp 2 (10–15%,  $\beta$ -HCA) kommt es zu aktivierenden Mutationen des CTNNB1-Gens (kodiert für  $\beta$ -Catenin), wobei die Gefahr einer malignen Transformation bei diesem Subtyp am größten ist. Diese Tumoren sind histologisch häufig schwierig vom gut differenzierten HCC zu unterscheiden. Immunhistochemisch sind sie durch eine stark vermehrte Expression der Glutaminsynthetase (GS) und einem nukleären Nachweis von  $\beta$ -Catenin gekennzeichnet. Der 3. Subtyp (40–50%) weist Veränderungen im JAK/STAT-Signalweg und im Interleukin-6-Gen auf, aber auch Mutationen im CTNNB1-Gen. Dieser Subtyp kommt in Verbindung mit Übergewicht, einem metabolischem Syndrom und erhöhtem Alkoholkonsum vor, zudem bei Patienten mit Glykogenspeicherkrankheiten. Häufig besteht ein Inflammationssyndrom mit erhöhten Entzündungsparametern. Diese Adenome werden daher auch als inflammatorisch-teleangiektatisch bezeichnet (IHCA). Klinisch stehen Blutungen im Vordergrund, selten kommt es aber auch zu einer malignen Transformation. Immunhistochemisch sind sie durch eine vermehrte Expression von Serum-Amyloid A (AA2) und C-reaktivem Protein (CRP) gekennzeichnet. Histologisch nicht-klassifizierbare Adenome werden als unspezifisch (unclassified) bezeichnet (UHCA). Kürzlich wurde eine Unterteilung in 8 Subtypen vorgestellt, hierbei erfolgte eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen  $\beta$ -Catenin Mutationen (Mutationen im Exon 3 haben ein wesentlich höheres Malignitätspotential als Mutationen im Exon 7/8) und den sich hieraus ergebenden Mischformen mit inflammatorisch-teleangiektatisch Adenomen. Zudem wurde ein neuer Subtyp definiert (zuvor in den UHCA enthalten), der sich durch eine Aktivierung des Sonic Hedgehog Signalwegs auszeichnet und mit Übergewicht und Blutungen assoziiert ist.