

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Transplantationsmedizin

Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. H.-J. Schmidt

**Untersuchung der klinischen Relevanz nicht-invasiver Verfahren zur  
Fibrosebestimmung bei lebertransplantierten Patienten**

**INAUGURAL – DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Dorothee Sibille Donnermeyer

(geb. Boosfeld)

aus

Aachen

2016

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. M. Herrmann
1. Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. H. H.-J. Schmidt
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. V. Cicinnati
Tag der mündlichen Prüfung:	29.09.2016

**Aus dem Universitätsklinikum Münster**

**Klinik für Transplantationsmedizin**

**Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. H.-J. Schmidt**

**Referent: Univ.-Prof. Dr. H. H.-J. Schmidt**

**Korreferent: Prof. Dr. V. Cicinnati**

### **Zusammenfassung:**

#### **Untersuchung der klinischen Relevanz nicht-invasiver Verfahren zur Fibrosebestimmung bei lebertransplantierten Patienten**

Donnermeyer, Dorothee Sibille

In dieser Untersuchung sollte die diagnostische Genauigkeit verschiedener nicht-invasiver Verfahren zur Bestimmung der Leberfibrose im Vergleich zur transienten Elastographie bei lebertransplantierten (LTX-) Patienten verglichen werden.

**Patienten und Methodik:** Insgesamt wurden in der Zeit von Februar 2012 bis Februar 2014 182 LTX-Patienten mittels FibroScan® und der acoustic radiation force impulse (ARFI)-Sonoelastographie untersucht. Es wurden verschiedene Multiparameter Scores (AST-to-Platelet Ratio Index [APRI], London Transplant Centres' [LTC-] Score, Forns-Index und FIB-4) zur Fibrosebestimmung berechnet. Zusätzlich lagen 86 gültige Leberbiopsien ( $\pm$  6 Monate ausgehend von der Elastographie) vor.

**Ergebnisse:** In der untersuchten Kohorte lag eine große Zahl an Patienten mit histologischen Fibrosestadien F0 und F1 vor. Die Korrelation zwischen FibroScan® und Histologie betrug für LTX-Patienten  $r = 0,562$  ( $p < 0,001$ ;  $n = 75$ ). Im Vergleich zwischen FibroScan® und den anderen untersuchten Verfahren zeigte sich die beste Korrelation zwischen FibroScan® und ARFI ( $r = 0,606$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 157$ ). Ein globaler Vergleich zwischen den mittels FibroScan® ermittelten Fibrosestadien und dem ARFI zeigte im Kruskal-Wallis-Test, dass sich die ARFI-Werte für die einzelnen Fibrosestadien signifikant diskriminieren lassen ( $p < 0,001$ ). Zwischen FibroScan® und APRI lag die Korrelation bei  $r = 0,466$  ( $p < 0,001$ ;  $n = 156$ ). Die Korrelationswerte zwischen FibroScan® und LTC-Score, Forns-Index und FIB-4 lagen bei  $r = 0,236$  ( $p = 0,003$ ;  $n = 153$ ),  $r = 0,367$  ( $p < 0,001$ ;  $n = 153$ ) und  $r = 0,099$  ( $p = 0,217$ ;  $n = 156$ ). Eine FibroScan®-Messung war bei 13,8 % der Patienten ( $n = 25$ ) nicht möglich, während die ARFI-Messung bei allen Patienten durchführbar war.

**Diskussion:** Es bestand eine deutliche Korrelation zwischen FibroScan® und ARFI. Der ARFI überzeugte durch eine zuverlässige Durchführbarkeit bei allen Patienten im Vergleich zum FibroScan®. Unter den Multiparameter Scores zeigte der APRI die beste Korrelation zum FibroScan®. Der APRI kann Elastographiemessungen wie FibroScan® und ARFI nicht ersetzen, jedoch ergänzend bei LTX-Patienten angewandt werden.

**Tag der mündlichen Prüfung: 29.09.2016**

**Eidesstattliche Erklärung:**

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

**Untersuchung der klinischen Relevanz nicht-invasiver Verfahren zur Fibrosebestimmung bei lebertransplantierten Patienten**

in der Klinik für Transplantationsmedizin

Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. H.-J. Schmidt

unter der Anleitung von: Prof. Dr. V. Cicinnati

Prof. Dr. S. Beckebaum

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Unterschrift

Münster, 29.09.2016

**Für meine Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Lebertransplantation</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Leberbiopsie</b> .....	<b>8</b>
1.2.1 Allgemeine Aspekte.....	8
1.2.2 Fehlerquellen bei der Leberbiopsie.....	12
<b>1.3 Nicht-invasive Methoden der Fibrosemessung</b> .....	<b>13</b>
1.3.1 Elastographie.....	13
1.3.1.1 Transiente Elastographie (FibroScan®).....	13
1.3.1.2 Fehlermöglichkeiten der transienten Elastographie .....	16
1.3.1.3 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)-Sonoelastographie.....	18
1.3.1.4 Fehlermöglichkeiten der ARFI-Sonoelastographie .....	19
1.3.2 Fibrosemarker .....	20
1.3.2.1 Direkte Fibrosemarker .....	21
1.3.2.2 Scores direkter Fibrosemarker .....	23
1.3.2.3 Indirekte Fibrosemarker .....	24
1.3.2.4 Scores indirekter Fibrosemarker .....	24
1.3.2.5 Fehlermöglichkeiten der Fibrosemarker .....	29
1.3.3 Fibrosemarker und Elastographie im Vergleich .....	30
<b>2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>31</b>
<b>3. Methodik</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv</b> .....	<b>33</b>
<b>3.2 Elastographie</b> .....	<b>34</b>
3.2.1 Transiente Elastographie (FibroScan®).....	34
3.2.1.1 Technische Beschreibung .....	34
3.2.1.2 Anwendung.....	36
3.2.2 ARFI-Sonoelastographie .....	39
3.2.2.1 Technische Beschreibung .....	39
<b>3.3 Laborparameter und Multiparameter Scores</b> .....	<b>41</b>
<b>3.4 Klinische Parameter</b> .....	<b>43</b>
<b>3.5 Leberbiopsie</b> .....	<b>44</b>
<b>3.6 Statistische Analyse</b> .....	<b>45</b>

<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>46</b>
4.1	Grunderkrankungen des Patientenkollektivs.....	46
4.2	Leberbiopsie .....	48
4.3	Elastographie.....	48
4.3.1	Transiente Elastographie (FibroScan®).....	48
4.3.2	ARFI-Sonoelastographie .....	49
4.4	Multiparameter Scores.....	49
4.4.1	AST-to-Platelet Ratio Index (APRI).....	49
4.4.2	London Transplant Centres' (LTC-) Score .....	49
4.4.3	Forns-Index .....	49
4.4.4	FIB-4.....	49
4.5	Vergleich zwischen nicht-invasiven Verfahren und der Leberbiopsie.....	50
4.6	Vergleich zwischen einzelnen nicht-invasiven Verfahren.....	52
4.6.1	Vergleich zwischen FibroScan® und ARFI .....	53
4.6.2	Vergleich zwischen FibroScan® und APRI.....	55
4.6.3	Vergleich zwischen FibroScan® und LTC-Score, Fornis-Index und FIB-4 .....	57
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>58</b>
5.1	Transiente Elastographie (FibroScan®) .....	58
5.1.1	Klinische Relevanz .....	58
5.1.2	Limitierende Faktoren bei FibroScan®-Messungen.....	60
5.2	Weitere nicht-invasive Verfahren im Vergleich zur transienten Elastographie.....	61
5.2.1	ARFI.....	61
5.2.2	APRI .....	63
5.2.3	LTC-Score, Fornis-Index und FIB-4.....	66
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung und zukünftige Forschung.....</b>	<b>69</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>72</b>
<b>9.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
<b>10.</b>	<b>Formelverzeichnis .....</b>	<b>75</b>



<b>11. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>12. Lebenslauf .....</b>	<b>86</b>
<b>13. Danksagung .....</b>	<b>87</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Lebertransplantation

In den letzten dreißig Jahren sind in Deutschland große Fortschritte im Bereich der Lebertransplantation (LTX) gemacht worden. Aufgrund der verbesserten chirurgischen Techniken und besserer Konservierung von Organen sowie der optimierten Intensivmedizin und Auswahl der Immunsuppressiva hat sich die LTX zu einem Standardtherapieverfahren bei der terminalen Leberinsuffizienz entwickelt (15, 69). Laut der deutschen Stiftung für Organtransplantationen (DSO) wurden in Deutschland im Jahr 2014 879 LTX durchgeführt (2). Im Kontrast dazu steht die hohe Anzahl von Neuerkrankten, die ein Lebertransplantat benötigen. Im Vorjahr (2013) wurden 1305 Patienten neu auf die Warteliste gesetzt (2). Es besteht eine nicht unbeträchtliche Mortalität von Patienten auf der Warteliste wegen des dramatischen Organmangels in Deutschland (69).

Die genaue Auswahl der Kandidaten ist entscheidend, um die Mortalität zu reduzieren und positive Langzeitergebnisse bei den Organempfängern zu erzielen. Ein Patient wird als zu gesund für eine LTX angesehen, wenn die erwartete Lebensdauer ohne Transplantation länger ist. Um diejenigen Patienten besser auswählen zu können, die am meisten von einer Transplantation profitieren, stellten das Organ Procurement and Transplantation Network und das United Network of Organ Sharing (UNOS) im Jahr 2002 ein neues Verteilungssystem für Patienten auf der Warteliste vor, welches auf dem model for end-stage liver disease (MELD)-Score basiert. Die Berechnung des MELD-Scores basiert auf drei Laborparametern und ist in Formel 1 dargestellt. Der Score kann Werte zwischen 6 und 40 Punkten annehmen; je höher der Wert, desto dringlicher ist die Transplantation. Deutschland gehört zur Stiftung Eurotransplant, welche 1967 gegründet wurde und ihren Sitz in Leiden (Niederlande) hat (4). Diese ist als Organisation verantwortlich für die Zuteilung von Spenderorganen in acht europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien) und arbeitet hierzu eng mit den Organspende-Organisationen, Transplantationszentren, Laboratorien und Krankenhäusern

zusammen (4). Im Dezember 2006 wurde bei der Eurotransplant-Stiftung der MELD-Score eingeführt (15).

Der MELD-Score wird folgendermaßen berechnet:

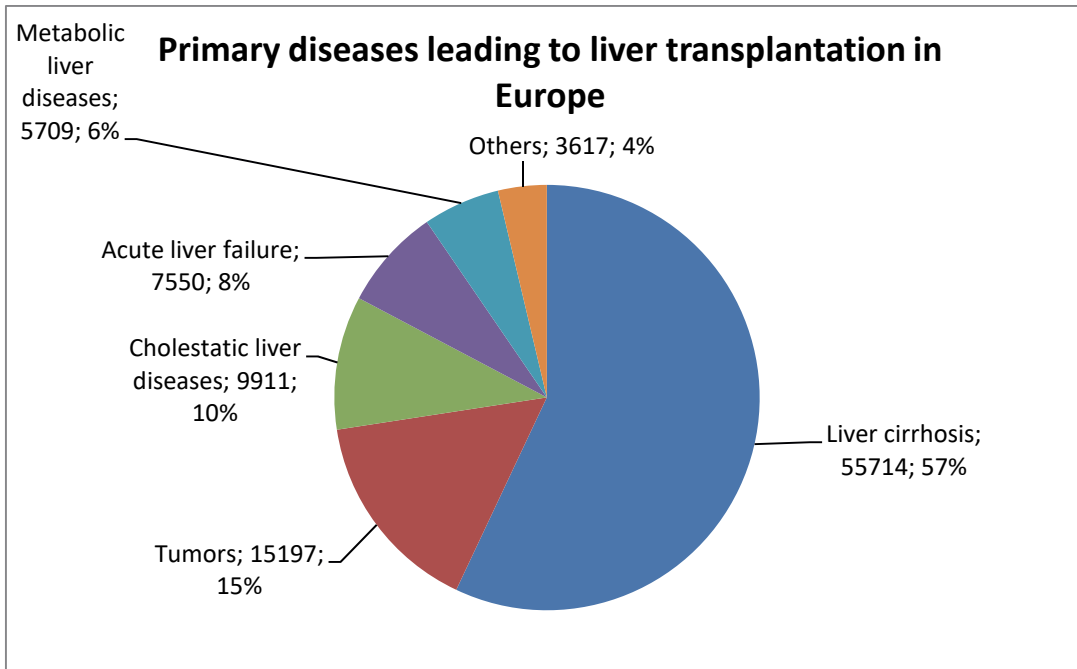
$$10 \left\{ 0,957x \ln \left( \text{Serumkreatinin in } \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) + 0,378x \ln \left( \text{Bilirubin gesamt in } \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) + 1,12x \ln(\text{INR}) + 0,643 \right\}$$

**Formel 1: MELD-Score**

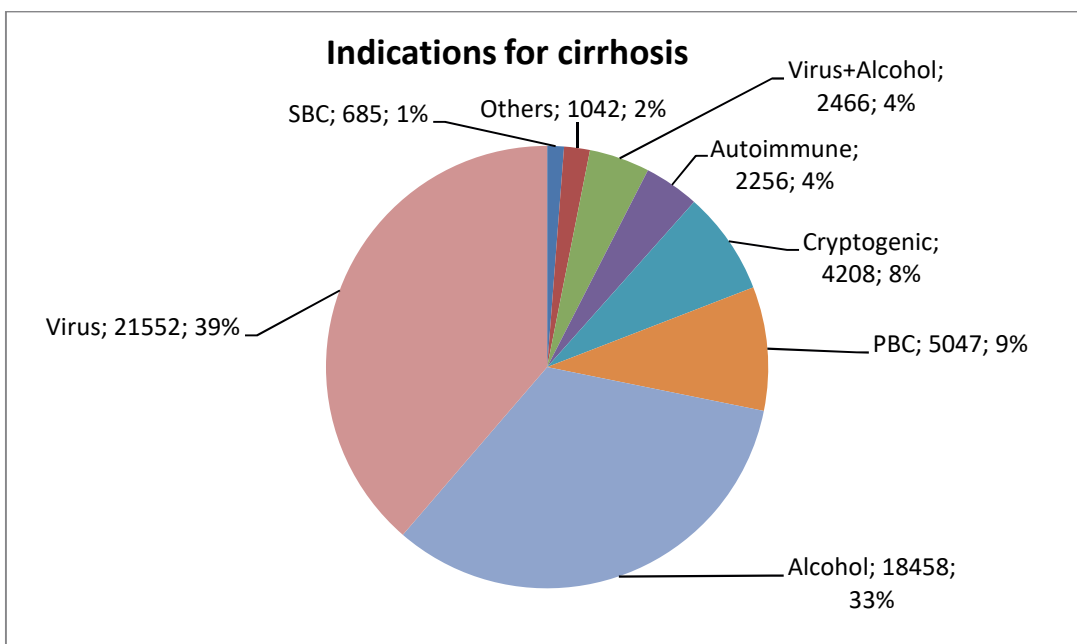
MELD, model of end-stage liver disease; INR, international normalized ratio

Als Voraussetzung für den Erhalt eines Lebertransplantats muss ein irreversibles akutes oder chronisches Leberversagen vorliegen (15). An einem Leberversagen versterben jedes Jahr circa zwei Millionen Menschen weltweit (100). Es gibt verschiedene Ursachen für ein Leberversagen. Eine chronische Lebererkrankung kann akut dekomensieren (acute-on-chronic liver failure) oder es entwickelt sich ein akutes, fulminantes Leberversagen durch eine bislang nicht diagnostizierte oder auch vorbestehende Erkrankung (104). Im Zeitraum von 1988 bis 2012 war eine Leberzirrhose mit 57 % (n = 55714) der häufigste Grund für ein Leberversagen und eine konsekutive LTX in Europa (siehe Abbildung 1). Im Endstadium der Leberzirrhose ist eine LTX die einzige kausale Therapie (77). Andere primäre Erkrankungen, welche zu einer LTX führten, waren Tumore (15 %), cholestatische Lebererkrankungen (10 %), ein akutes Leberversagen (8 %) und metabolische Lebererkrankungen (6 %) (siehe Abbildung 1). Eine Leberzirrhose wiederum wurde in Europa in den Jahren 1988 bis 2012 am häufigsten durch Viruserkrankungen (39 %) oder Alkohol-induzierte Lebererkrankungen (33 %) ausgelöst (siehe Abbildung 2). Besonders relevant unter den Viruserkrankungen ist die Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Aber auch eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion kann zu einer Leberzirrhose führen. Andere Ursachen für eine Leberzirrhose waren eine primär biliäre Zirrhose [PBC] (9 %), eine kryptogene Lebererkrankung (8 %) und eine autoimmune Hepatitis (4 %). Bei ebenfalls 4 % der

Patienten führte eine Kombination aus einem Alkoholabusus und einer Viruserkrankung zur Leberzirrhose (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 1: Primäre Indikationen zur Lebertransplantation (LTX) in Europa, 1988 – 2012 (Graphik erhoben von dem European Liver Transplant Registry, <http://www.eltr.org>)**



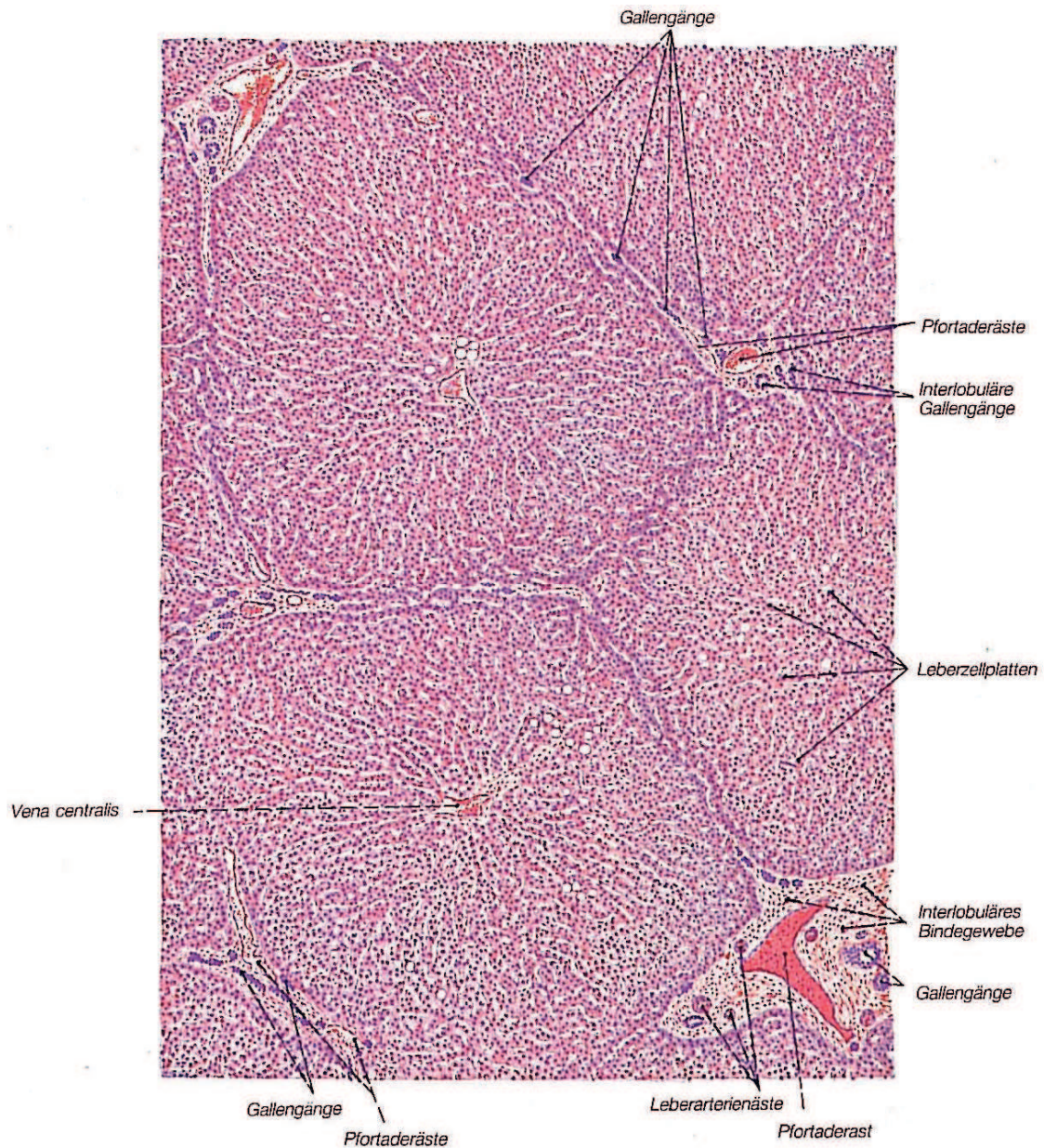
**Abbildung 2: Indikationen zur Lebertransplantation (LTX) bei leberzirrhrotischen Patienten, 1988 – 2012 (Graphik erhoben von dem European Liver Transplant Registry, <http://www.eltr.org>)**

SBC, secondary biliary cirrhosis ; PBC, primär biliäre Cholangitis

Im Anschluss an eine LTX ist die lebenslängliche Betreuung der Patienten entscheidend, um Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Mögliche Komplikationen nach einer LTX sind eine primäre Nicht-Funktion, Blutungen, akute und chronische Abstoßungen sowie eine Rekurrenz von Grunderkrankungen, die zur Transplantation geführt haben (77). Ein wichtiger diagnostischer Faktor in der postoperativen Betreuung ist die Messung der Leberfibrose im Transplantat. Diese tritt bei chronischen Leberschäden auf und wird definiert als Akkumulation von extrazellulärer Matrix im Leberparenchym (11). Unabhängig von der Ursache der Erkrankung beinhaltet die Reaktion auf Leberschäden einen Kollaps von Leberläppchen, die Bildung von bindegewebigen Septen und die Proliferation sowie den Untergang von Hepatozyten. Aufgrund eines Ungleichgewichtes in der Produktion, in der Ablagerung und im Verfall akkumuliert extrazelluläre Matrix in der Leber. Dieser diffuse Prozess kann bis zur Zirrhose fortschreiten (38). Die Leberzirrhose kann neben dem Leberversagen zu Komplikationen wie einer portalen Hypertonie, Ösophagusvarizen oder einer Aszites führen (111). In Abbildung 3 wird ein histologischer Schnitt einer gesunden Leber dargestellt; in den Abbildungen 4 und 5 sind zirrhotische Veränderungen der Leber im histologischen Präparat zu erkennen.

Die Fibrosierung wird in Stadien eingeteilt, das sogenannte „*staging*“. Ein relevantes Verfahren beim *staging* ist aktuell die perkutane Leberpunktion mit histologischer Auswertung des Biopsats. Da die Leberbiopsie ein geringes, aber potenzielles Risiko an Komplikationen birgt und es außerdem verfahrenstechnische Fehlermöglichkeiten gibt, werden zunehmend nicht-invasive Verfahren eingesetzt, um die Fibrose zu messen (111). Die Entwicklung nicht-invasiver Methoden zur Bestimmung der Leberfibrose ist ein Forschungsgebiet, welches sich sehr schnell entwickelt hat (78). In den letzten zehn bis fünfzehn Jahren wurde weltweit intensiv danach geforscht, zuverlässige und reproduzierbare, nicht-invasive Verfahren zu finden, die die Leberbiopsie längerfristig ersetzen können (22). Es gibt grundsätzlich zwei Arten von nicht-invasiven Fibrosetests: Bildgebende Verfahren wie die transiente Elastographie mittels des FibroScan® und die acoustic radiation force impulse (ARFI)-

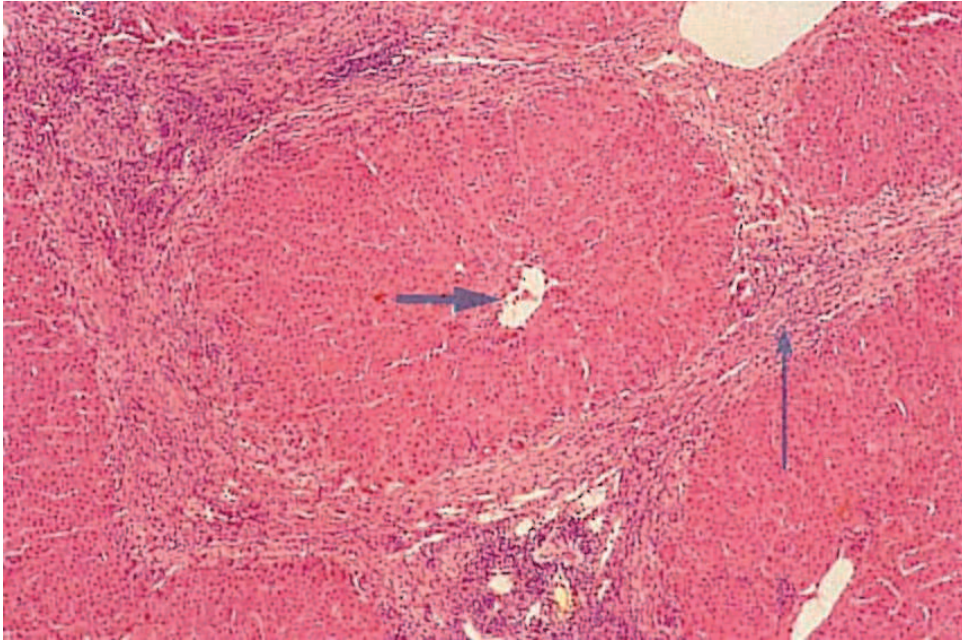
Sonoelastographie oder serologische Fibrosemarker in Form von Multiparameter Scores. (38).



**Abbildung 3: Histologischer Schnitt der gesunden Leber (123)**

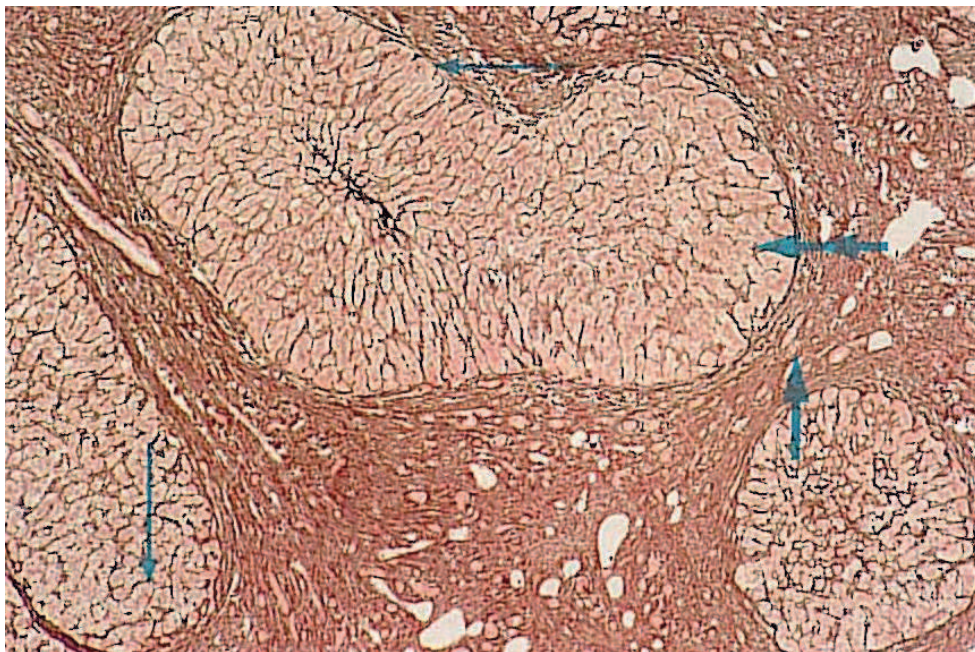
Bei diesem Schnitt handelt es sich um mehr oder weniger sechseckige, eng aneinandergrenzende Zentralvenenläppchen. In den bindegewebigen Zwickeln finden sich die Anschnitte von Ästen der V. portae, der A. hepatica propria, der kleinen Gallengänge („Glissontrias“) sowie eines Lymphgefäßes. Vergrößerung 70-fach (123)





**Abbildung 4: Primär biliäre Zirrhose (37)**

*Es zeigen sich bindegewebige Septen, die benachbarte Portalfelder verbinden (langer Pfeil), dabei aber die zentrolobulären Regionen (kurzer Pfeil) intakt lassen (37).*



**Abbildung 5: Kryptogene Leberzirrhose (37)**

*Große blass gefärbte und scharf begrenzte Knoten mit Parenchymzellen (Doppelpfeil) werden von breiten Feldern dicht gelegener Retikulinfasern (kurzer Pfeil) eingeschlossen (37).*



Die meisten Studien zur nicht-invasiven Leberfibrosemessung beziehen sich auf Patienten mit einer HCV-Infektion. Mehr als zehn Millionen Menschen in Europa sind mit dem HCV infiziert und mehr als 20 % von diesen Patienten entwickeln nach zehn bis zwanzig Jahren eine Leberzirrhose (64). Das *staging* dient zur Verlaufskontrolle des Krankheitsprozesses und bestimmt unter anderem den Zeitpunkt der antiviralen Therapie (14). Bei transplantierten HCV-infizierten Patienten ist eine Rekurrenz der Leberzirrhose der Hauptgrund für Transplantatverluste. Bis zu 30 % der Patienten entwickeln eine Zirrhose innerhalb der ersten fünf Jahre, wenn die Transplantation aufgrund eines finalen Hepatitis-C-Stadiums durchgeführt wurde (64). *Berenguer et al.* (21) wiesen eine beschleunigte Progression der Fibrose bei lebertransplantierten (LTX), HCV-infizierten Patienten im Gegensatz zu immunkompetenten Patienten nach.

## **1.2 Leberbiopsie**

### **1.2.1 Allgemeine Aspekte**

Die Leberbiopsie ist eine nachgewiesene Methode, um einen fibrotischen Umbau beziehungsweise das Fibrorestadium und die entzündliche Aktivität beziehungsweise den Entzündungsgrad der Leber bei nicht-transplantierten und transplantierten Patienten zu bestimmen (14). Sie kann durch die histopathologische Untersuchung von Leberparenchym auch qualitative Informationen über die strukturelle Integrität der Leber geben, was andere diagnostische Verfahren nicht vermögen. Außerdem ist sie nützlich, um den Therapieeffekt zu kontrollieren und definitive Diagnosen über Tumore zu stellen. Üblicherweise wird bei Patienten eine Leberbiopsie durchgeführt, wenn trotz einer sorgfältigen, nicht-invasiven klinischen Untersuchung persistierend erhöhte Leberwerte vorliegen (25).

Die erste perkutane Leberbiopsie wurde 1883 in Deutschland durchgeführt (120). Diese war aufgrund der langen intrahepatischen Phase jedoch unpraktisch und komplikationsreich, sodass diese Untersuchung erst weite Verbreitung fand, als *Menghini et al.* im Jahr 1958 eine schnelle „*one-second needle biopsy of the liver*“ präsentierten (25, 81). Heutzutage gibt es verschiedene Methoden, um Lebergewebe zu gewinnen: perkutan, transjugulär, laparoskopisch oder Ultraschall- oder CT-geführte

Feinnadel Aspiration (FNA). Jede Methode hat Vor- und Nachteile (24). Die konventionelle, perkutane Leberbiopsie ist das einfachste, schnellste und am weitesten verbreitete Verfahren. Bei erfahrenen Behandlern ist es außerdem sehr sicher (25).

Nach sonographischer Einstellung wird ein circa 15 mm langes und 1,25 mm breites Fragment mit einer Feinnadel aus der Leber gestanzt. Dieser Vorgang dauert wenige Sekunden. Das Biopsat wird im Anschluss in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Abschließend erfolgt die histologische Untersuchung in der Pathologie unter dem Mikroskop. Durch den Pathologen werden die Fibrosierung, die entzündliche Aktivität und der Verfettungsgrad der Leber bewertet sowie eine mögliche Rejektion des Transplantates bestätigt oder ausgeschlossen. Um die Ergebnisse der pathologischen Auswertung bezüglich der Fibrosierung zu standardisieren, wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Scores entwickelt. Die am häufigsten verwendeten Scores für die Bestimmung des Fibrorestadiums (F) sind folgende:

- Der Ishak-Score (61), auch modifizierter Hepatitis-Aktivitäts-Index (mHAI) genannt, besteht aus sieben Fibrorestadien von F0 – F6 und wurde von einer internationalen Arbeitsgruppe aus dem früheren Knodell-Score entwickelt (103).
- Der Desmet/Scheuer-Score (40) besteht aus vier Fibrorestadien (minimal, mild, mäßig, schwer). Dieser deskriptive Score wird in Analogie zum Ishak-Score verwendet und besitzt in Deutschland laut Schirmacher (103) aufgrund seiner Einfachheit und guten Reproduzierbarkeit eine gute Akzeptanz für die Routinediagnostik.
- Der METAVIR-Score (17) ist fünf-stufig von F0 – F4. Er ist als gut reproduzierbar bekannt, allerdings bisher nur für HCV-infizierte Patienten evaluiert (103).

Im pathologischen Institut des UKM wird der Score nach *Batts und Ludwig* aus dem Jahr 1995 verwendet (13). Dieser ist fünf-stufig von F0 – F4. Fibrosestadien  $F \geq 2$  werden als signifikante Fibrose,  $F \geq 3$  als fortgeschrittene Fibrose und  $F = 4$  als Zirrhose bezeichnet (111). Die Entzündung der Leber kann in verschiedene Entzündungsgrade eingeteilt werden, zum Beispiel auch anhand des Scores nach *Batts und Ludwig* (13). Die Tabellen 1 und 2 bieten eine Übersicht über das Einteilungsschema von Fibrosestadium und Entzündungsgrad (91). Abbildung 6 stellt die Leberhistologie mit pathologischen Veränderungen schematisch dar. Die Verfettung der Leber wurde in dieser Untersuchung anhand des Prozentsatzes an verfetteten Hepatozyten klassifiziert, wie dies von *Brunt et al.* (26) vorgeschlagen wird. Dabei ist die Einteilung folgendermaßen: 0 % (0), < 33 % (1), 33 % – 66 % (2) und > 66 % (3) (26).

**Tabelle 1: Einteilung der Fibrosestadien nach *Batts und Ludwig* (91)**

Score	Description	Criteria
0	No fibrosis	Normal connective tissue
1	Portal fibrosis	Fibrous portal expansion
2	Periportal fibrosis	Periportal or rare portal-portal septa
3	Septal fibrosis	Fibrous septa with architectural distortion; no obvious cirrhosis
4	Cirrhosis	Cirrhosis

Tabelle 2: Einteilung des Entzündungsgrades nach *Batts und Ludwig* (91)

Score	Description	Piecemeal Necrosis	Lobular Inflammation/Necrosis
0	Portal inflammation only	None	None
1	Minimal	Minimal, patchy	Minimal/few areas of patchy necrosis
2	Mild	Mild; involving some or all portal tracts	Mild/mild hepatocellular damage
3	Moderate	Moderate; involving all portal tracts	Moderate/ noticeable hepatocellular damage
4	Severe	Severe; with bridging necrosis	Severe/prominent, diffuse hepatocellular damage

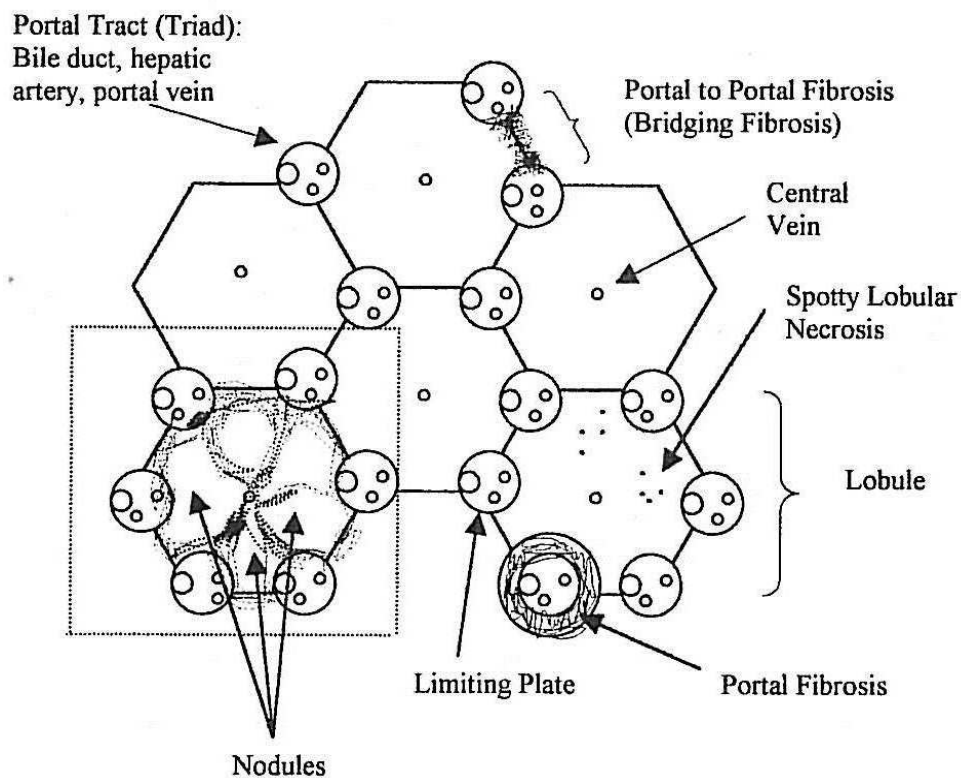


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Leberhistologie mit verschiedenen pathologischen Veränderungen (91)

Problematisch an dem Verfahren der Leberpunktion ist die Tatsache, dass sie aufgrund ihrer Invasivität ein für den Patienten unangenehmes Verfahren ist und potenzielle Risiken für den Patienten birgt. Bei etwa 10 – 30 % der Patienten tritt ein post-interventioneller Schmerz auf. Auch besteht ein Blutungsrisiko von circa 1 % und die Literatur berichtet von einer Mortalitätsrate von etwa 0,01 – 0,1 %. (10, 51). Auch von einem erhöhten Risiko für Komplikationen, wie dem Auftreten eines Hämato-peritoneums, einer galligen Peritonitis oder eines Pneumothorax, wird berichtet (64). Die Leberbiopsie ist deswegen bei Patienten ein wenig toleriertes diagnostisches Verfahren. Zusätzlich sind engmaschige Serienuntersuchungen, um dynamische Veränderungen der Leberfibrose oder ein Fortschreiten der Erkrankung zu beobachten, wegen der Invasivität nicht möglich (63). Aufgrund der Tatsache, dass neben der Komplikationsrate bei der Biopsiegewinnung auch Ungenauigkeiten beziehungsweise Fehlerquellen vorliegen können, besteht ein dringender Bedarf, nicht-invasive Verfahren zu entwickeln, die schmerzfrei, komplikationsarm, schnell, quantitativ und gut reproduzierbar die Leberfibrose messen. Trotzdem hat die Leberbiopsie auch Vorteile gegenüber den neuen nicht-invasiven Verfahren, da jene im Gegensatz zur Leberbiopsie weder die Ätiologie der Lebererkrankung, den Entzündungsgrad noch die Präsenz und das Ausmaß einer hepatischen Verfettung feststellen können (22).

### **1.2.2 Fehlerquellen bei der Leberbiopsie**

Bei der Leberbiopsie gibt es Fehlerquellen, die ihre Aussagekraft einschränken und ihren Nutzen für die praktische Anwendung in Frage stellen können.

Ein Problem ist die Größe des Biopsats. Dieses bezieht sich nur auf einen sehr kleinen Teil der Leber (circa 1 / 50.000). Daraus können Stichprobenfehler („*sampling errors*“) entstehen (78). Zusätzlich ist die Fibrosierung der Leber ein dynamischer Prozess und die Leberbiopsie nur eine Momentaufnahme (43). Auch die inhomogene Verteilung vieler Lebererkrankungen im Frühstadium kann zu Stichprobenfehlern führen (111). In einer Studie von *Regev et al.* (93) variierte das Fibroestadium beim Vergleich von Biopsaten aus dem rechten und linken Leberlappen bei einem Drittel der Patienten um mindestens ein Stadium. *Bedossa et al.* (18) konnten in einer

Simulationsstudie nachweisen, dass die Länge von simulierten Biopsiezylindern mit der Genauigkeit des *staging* korreliert. Ein Leberfragment muss mindestens 15 mm lang sein oder mindestens zehn komplette Portalfelder umfassen, um den Stichprobenfehler zu minimieren (14).

Ein zweites Problem ist die Variabilität der histologischen Auswertung. Sowohl zwischen verschiedenen Pathologen als auch innerhalb eines Betrachters (intra- und interindividuelle Varianzen der beteiligten Pathologen) gibt es beträchtliche Differenzen bei der Bestimmung des Fibrorestadiums (10). Trotz der Einführung histologischer Fibrorescores konnte die Problematik bisher nicht behoben werden. Die Bestimmung des Fibrorestadiums anhand eines Scores basiert auf der Fachkenntnis und der Erfahrung des Pathologen. Diese beiden Faktoren sind entscheidend für die Qualität der Ergebnisse.

### **1.3 Nicht-invasive Methoden der Fibrosemessung**

#### **1.3.1 Elastographie**

Die Elastographie gehört zu den bildgebenden Methoden zur Fibrosemessung. Diese umfassen die „*ultrasound-based transient elastography*“ (Fibroscan®), die „*acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging*“ sowie die „*magnetic resonance elastography*“ (MRE) und das „*cross-sectional imaging*“. Die *ultrasound-based transient elastography*, zu Deutsch transiente Elastographie, wurde bisher am meisten in Studien untersucht (38).

##### **1.3.1.1 Transiente Elastographie (FibroScan®)**

Die Transiente Elastographie (TE) misst schnell und nicht-invasiv die Steifigkeit der Leber, welche mit dem Leberfibrorestadium korreliert. Sie erfüllt damit viele wünschenswerte Funktionen der nicht-invasiven Leberdiagnostik: Sie ist reproduzierbar, schmerzlos und schnell in der Auswertung. Außerdem untersucht sie einen größeren Teil der Leber als bei der histologischen Untersuchung und reduziert so den Stichprobenfehler (38). Das Gerät, welches die TE-Messung durchführt, wird FibroScan® genannt und wurde von der französischen Firma Echosens (Echosens, Paris, Frankreich) entwickelt. Der Messbereich des Fibroscan® ist im Durchmesser etwa 1 cm

groß und 2 cm lang und somit von seiner Ausdehnung 100-fach größer als eine Standardleberbiopsiestanze, sodass dies eine repräsentativere Grundlage für das gesamte Leberparenchym als die Auswertung des Leberbiopsats ist (128). Nach Anschaffung des Gerätes sind abgesehen von der Wartung keine Folgekosten notwendig. Die Untersuchung mit dem FibroScan® kann ambulant erfolgen, sodass es ein kostengünstigeres Untersuchungsverfahren als die Leberbiopsie ist, welche häufiger mit einer stationären Aufnahme des Patienten verbunden ist.

Zahlreiche Studien haben bisher die Aussagekraft der transienten Elastographie in Bezug auf die Bestimmung der Fibrose untersucht. In den Jahren 2007 bis 2013 wurden insgesamt fünf Metaanalysen über den FibroScan® bei nicht-transplantierten Patienten publiziert (5, 48, 112, 116, 119). Dabei sind sich alle Übersichtsarbeiten einig, dass der FibroScan® ein geeignetes Untersuchungsverfahren ist, um die Präsenz oder im Besonderen das Fehlen einer Leberzirrhose (F = 4) zu erkennen. Die Angaben über die Sensitivität (Positiv-Positiv-Rate) für F4 reichten von 83 – 87 % und die Angaben über die Spezifität (Richtig-Negativ-Rate) von 89 – 95 % (5, 112, 116, 119). Die Güte eines diagnostischen Verfahrens kann neben den einzelnen Angaben über Sensitivität und Spezifität für eine Diagnose auch über den *area under receiver operating characteristic* (AUROC)-Wert angegeben werden: Die *receiver operating characteristic* (ROC)-Analyse setzt die Sensitivität und die Spezifität zueinander in Verhältnis, indem die Wertepaare von Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests in einem Koordinatensystem aufgetragen werden. Dabei werden die Sensitivität entlang der Ordinate und die Spezifität entlang der Abszisse aufgetragen. Die Verbindung dieser Wertepaare führt zu einer Kurve. Die Fläche unter dieser Kurve (*area under receiver*) kann eine Aussage über die Qualität des diagnostischen Tests machen (1). Ein diagnostisches Verfahren ist perfekt, wenn der AUROC-Wert gleich 1 ist, exzellent bei einem AUROC-Wert größer als 0,9 und gut bei einem Wert größer als 0,8 (86). Die Metaanalyse von *Friedrich-Rust et al.* gab einen mittleren AUROC-Wert von 0,94 für die Diagnose einer Zirrhose (F = 4) an (48). Dieser exzellente Wert unterstützt die Aussage der anderen vier diesbezüglichen Metaanalysen (5, 112, 116, 119).

Bekannt ist, dass der FibroScan® weniger akkurat in der Bestimmung geringerer Fibrosestadien ist. Die durchschnittliche Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) lagen bei 70 – 79 % und 78 – 84 % (5, 112, 116, 119). *Friedrich-Rust et al.* (48) gaben einen mittleren AUROC-Wert von 0,84 an. Die schlechteren Ergebnisse des FibroScan® für geringere Fibrosestadien müssen zusätzlich kritisch betrachtet werden, da die Spanne der Angaben bezüglich Sensitivität und Spezifität sehr groß war. Bei *Abd El Rihim et al.* (5) reichte die Spanne der Sensitivität von 49,6 – 97,9 % und die Spanne der Spezifität von 63,0 – 93,3 % für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ).

Uneinigkeit besteht über definitive Cut-off-Werte, die die gemessene Lebersteifigkeit des FibroScan® in Fibrosestadien einteilen, um diese mit denen der histologischen Untersuchung vergleichen zu können. Eine validierte Bestimmung der Cut-off-Werte für die verschiedenen Stadien wird jedoch gefordert, bevor die Elastographie als ausreichend akkurat im *staging* angesehen werden und in der täglichen klinischen Praxis Verwendung finden darf (119). Ungeklärt ist bisher auch, ob der FibroScan® für alle Grunderkrankungen gleichermaßen akkurat misst. *Friedrich-Rust et al.* (48) postulierten, dass die Diagnose einer Zirrhose ( $F = 4$ ) unabhängig von der Grunderkrankung exzellent gestellt werden kann, während bei der Diagnose einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) die Grunderkrankung zu großen qualitativen Unterschieden bei der FibroScan®-Messung führt. Grundsätzlich gibt es die meisten Studien bezüglich HCV-infizierte Patienten. Für diese Patienten ist der FibroScan® eine validierte Untersuchungsmethode (30). Mittlerweile gibt es vielversprechende Ansätze, dass mit dem FibroScan® auch bei Lebererkrankungen mit anderen Ätiologien, zum Beispiel bei der Alkoholhepatitis, der *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) und bei einer HBV-Infektion eine akkurate Diagnose gestellt werden kann (45). Dies muss jedoch noch in weiteren Studien untersucht und validiert werden.

Zu Patienten nach einer LTX gibt es bisher nur eine wesentliche Metaanalyse. *Adebajo et al.* (8) konnten darin nachweisen, dass der FibroScan® auch für transplantierte HCV-Patienten eine validierte Untersuchungsmethode ist. Die Metaanalyse umfasste fünf Studien zur Bestimmung einer Zirrhose ( $F = 4$ ) und fünf



Studien zur Bestimmung einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) bei Patienten mit rekurrerender HCV-Infektion nach einer LTX. Dabei stellen Adebajo et al. (8) fest, dass der FibroScan® eine exzellente diagnostische Genauigkeit für die Erkennung einer Zirrhose ( $F = 4$ ) hat (mittlere Sensitivität und Spezifität 98 % und 84 %). Ungeklärt war der Grund für die Unterschiede bei Sensitivität und Spezifität zwischen den einzelnen Studien. Als eine mögliche Ursache wurde die Verwendung unterschiedlicher Cut-off-Werte für den FibroScan® angesehen, welche zu einer abweichenden Einteilung der Fibrosestadien hätte führen können (8). In einer aktuellen Studie von *Barrault et al.* (12) aus dem Jahr 2013 wurden sowohl HCV-infizierte als auch nicht-HCV-infizierte, transplantierte Patienten betrachtet. Die Studie erbrachte zwei wichtige Resultate: Erstens konnte der FibroScan® zwischen transplantierten Patienten mit keiner oder milder Fibrose ( $F = 0$  oder  $F = 1$ ) und denjenigen mit signifikanter Fibrose ( $F \geq 2$ ) unterscheiden (AUROC-Wert von 0,83). Zweitens wurde ein Cut-off-Wert von 7,0 kPa für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) bestimmt (12). Dieser Cut-off-Wert war sehr ähnlich zu dem von *Beckebaum et al.* (14) für HCV-infizierte Patienten ermittelten Cut-off-Wert (7,1 kPa). *Beckebaum et al.* (14) untersuchten in ihrer Studie auch nicht-HCV-infizierte, LTX-Patienten und bestimmten für diese einen Cut-off-Wert von 7,3 kPa für eine signifikante Fibrose. Bei transplantierten Kindern ist der FibroScan® bisher wenig erforscht. Es liegt eine Studie von *Goldschmidt et al.* (52) vor, die beobachteten, dass der FibroScan® im Vergleich zu anderen nicht-invasiven serologischen Verfahren (FibroTest [FT], ELF) eine bessere Korrelation zur histologischen Untersuchung zeigte ( $r = 0,85$  im Gegensatz zu  $r = 0,04$  [FT] und  $r = -0,38$  [ELF]).

#### 1.3.1.2 Fehlermöglichkeiten der transienten Elastographie

Es gibt verschiedene Fehlerquellen, welche zu ungültigen Messungen führen oder die Genauigkeit des FibroScan® reduzieren können. Grundsätzlich kann man zwischen allgemeinen Störfaktoren, speziell pathologischen Veränderungen in der Leber und Störfaktoren bei transplantierten Patienten unterscheiden. Zusätzlich wird ein Einfluss der Erfahrung des Untersuchers auf das Ergebnis des FibroScan® vermutet. Die Misserfolgsrate in einer Studie von *Castera et al.* (31) lag bei 8,3 %, wenn der

Untersucher weniger als 500 Untersuchungen durchgeführt hatte, und bei 3,5 %, wenn der Untersucher diese Anzahl der Untersuchungen überschritten hatte.

**Allgemeine Störfaktoren:** Es ist bekannt, dass ein erhöhter body mass index (BMI) ein limitierender Faktor für eine gültige Messung mit dem FibroScan® ist (8). *Kamphues et al.* (64) fanden heraus, dass die Sensitivität und Spezifität des FibroScan® in einer Testgruppe mit geringerem BMI höhere Werte erreichte. Während in dieser Studie der FibroScan® bei Patienten mit einem BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> einen AUROC-Wert von 0,91 für die Diagnose einer Zirrhose (F = 4) hatte, lag der AUROC-Wert bei Patienten mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> nur bei 0,83 (64). Problematisch ist, dass die meisten Patienten nach einer LTX an Gewicht zunehmen und circa zwei Drittel eine Adipositas entwickeln (27). Um auch adipöse Patienten mit gleicher diagnostischer Genauigkeit untersuchen zu können, entwickelte die Firma Echosens eine neue Sonde (XL-Sonde) für den FibroScan®. Nach einer Studie von *Ledinghen et al.* (39) hatte die XL-Sonde eine höhere Erfolgsrate als die M-Sonde bei Patienten mit erhöhtem BMI. Bei *Myers et al.* (85) zeigte die Elastographiemessung mit der XL-Sonde gute Korrelationen zur histologischen Untersuchung. *Wong et al.* (126) wiesen 2012 nach, dass die XL-Sonde in den meisten NAFLD-Patienten erfolgreich angewendet werden kann, aber ein Übergewicht trotzdem mit weniger akkuraten und zuverlässigen Messergebnissen verbunden ist. Eine FibroScan®-Messung bei einem Aszites ist nicht möglich (31), allerdings ist ein Aszites bei Ausschluss anderer Erkrankungen ein möglicher Hinweis für eine Leberzirrhose (F = 4), wodurch die Bestimmung der Leberfibrose überflüssig wäre (43). So ist es fraglich, wie klinisch relevant diese Einschränkung des FibroScan® ist. Enge Interkostalräume können ebenfalls zu ungültigen Messungen führen (46). Ebenso scheint die FibroScan®-Messung durch einen erhöhten zentralen Venendruck beeinflussbar zu sein (83). Andere mögliche Störfaktoren, die zu verzerrten oder ungültigen Messungen führen können, sind das Vorliegen eines metabolischen Syndroms (31, 98) oder einer extrahepatischen Cholestase (82). Männer haben nach *Roulot et al.* (98) durchschnittlich höhere Werte bei der FibroScan®-Messung als Frauen.

**Spezielle hepatologische Störfaktoren:** Die entzündliche Aktivität der Leber kann die Genauigkeit der FibroScan®-Messung reduzieren. Bei erhöhten Entzündungswerten, wie dem Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT), ergeben sich falsch erhöhte FibroScan®-Werte (31). Es ist bisher nicht definitiv geklärt, ob auch die Verfettung der Leber einen Einfluss auf die Genauigkeit der Elastographie hat. Es gibt Studien (75), die eine signifikante Korrelation zwischen einer Hepatosteatosis und der von dem FibroScan® gemessenen Lebersteifigkeit entdeckten, während andere Studien (68, 125) keinen Zusammenhang sahen. Eine aktuelle Studie (34) untersuchte eine mögliche Beeinflussung des FibroScan® bei künstlich hergestellten, fett-simulierenden Materialien, welche unterschiedliche Verfettungsstadien aufwiesen. Dabei zeigte sich eine deutliche Überschätzung des Fibrosestadiums durch den FibroScan®, wenn eine hohe Verfettung vorlag. Bei einer geringen Verfettung war dies nicht zu beobachten (34).

**Störfaktoren bei LTX-Patienten:** Obwohl schon einige Studien zum Nutzen des FibroScan® bei LTX-Patienten vorliegen und der FibroScan® in Fachkreisen für diese Patientengruppe bereits validiert ist, sind bestimmte Fragestellungen noch ungeklärt. Möglicherweise besitzt die transiente Elastographie Vorteile gegenüber anderen nicht-invasiven Verfahren zur Fibrosemessung nach einer LTX, da sie nicht auf biochemischen Laborparametern basiert. Trotzdem könnten die Ergebnisse ungünstig durch spezifische Faktoren nach Transplantation, wie zum Beispiel durch eine modifizierte anatomische Position der Leber, Hämatome, postoperative hepatische Entzündungsreaktionen, eine Erweiterung der Gallengänge und einen venösen Rückstau, beeinflusst werden. Außerdem könnte die Anwendung durch einen Aszites oder ein Übergewicht beeinträchtigt werden – wie dies bei den nicht-transplantierten Patienten der Fall ist (12).

#### 1.3.1.3 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)-Sonoelastographie

Die Bildgebung des ARFI ist ein anderes ultraschallbasiertes Verfahren, um die Lebersteifigkeit zu messen. Die Geschwindigkeit der Scherwellen korreliert mit dem Fibrosestadium, sodass sich die Geschwindigkeit erhöht, wenn die Fibrosierung zunimmt (38). Zur Qualität des ARFI zur Fibrosebestimmung bei nicht-transplantierten

Patienten liegen bisher zwei Metaanalysen von *Friedrich-Rust et al.* (49) und *Nierhoff et al.* (86) aus den Jahren 2012 und 2013 vor. Eine andere Metaanalyse von *Bota et al.* (22) ebenfalls aus dem Jahr 2013 verglich ARFI und FibroScan® miteinander. Studien zu ARFI-Messungen bei LTX-Patienten gibt es bisher nur vereinzelt (35, 72, 89).

Laut der Metaanalyse von *Nierhoff et al.* (86), welche 36 Studien mit insgesamt 3951 Patienten betrachtete, lieferte der ARFI gute diagnostische Werte für die nicht-invasive Bestimmung höherer Fibrosestadien bei nicht-transplantierten Patienten. Dabei war die diagnostische Genauigkeit für die Bestimmung einer signifikanten ( $F \geq 2$ ) und schweren ( $F \geq 3$ ) Leberfibrose mit AUROC-Werten von 0,84 und 0,89 gut und einer Zirrhose ( $F = 4$ ) mit einem AUROC-Wert von 0,91 exzellent. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Metaanalyse von *Friedrich-Rust* (49) überein (AUROC-Werte für  $F \geq 2$ : 0,87,  $F \geq 3$ : 0,91 und  $F = 4$ : 0,93). Auch *Bota et al.* (22) zeigten, dass die diagnostische Aussagekraft des ARFI für die Bestimmung einer Zirrhose ( $F = 4$ ) am besten ist und geringere Fibrosestadien schlechter erkannt werden. Der AUROC-Wert für die Diagnose einer Zirrhose ( $F = 4$ ) lag bei 0,93, für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) bei 0,85.

Einzelstudien zum Nutzen des ARFI für LTX-Patienten sind vielversprechend. *Crespo et al.* (35) fanden exzellente prädiktive Werte des ARFI für eine signifikante Fibrose und eine Zirrhose bei transplantierten Patienten heraus. Die AUROC-Werte lagen bei 0,902 ( $F \geq 2$ ) und 0,947 ( $F = 4$ ) (35). Eine Studie von *Pinto et al.* (89) aus dem Jahr 2014 liegt bezüglich lebertransplantierten Kinder vor. Der ARFI ist gemäß dieser Studie ein vielversprechendes, nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) bei transplantierten Kindern, welches allerdings in weiteren Studien validiert werden muss (89). Zu Beginn 2014 publizierten *Liao et al.* (72) eine Studie zu LTX-Patienten, die die signifikante Korrelation zwischen ARFI und den Auswertungen der Leberbiopsie belegte.

#### 1.3.1.4 Fehlermöglichkeiten der ARFI-Sonoelastographie

Bei circa 3 % der Patienten scheitert die ARFI-Messung. Der Hauptgrund dafür ist ein erhöhter BMI. Andere Gründe für das Scheitern von Messungen können enge Interkostalräume und Aszites sein (86). Der BMI hat zusätzlich einen signifikanten

Einfluss auf die Qualität der ARFI-Messung. Studien mit einem höheren mittleren BMI im Patientenkollektiv zeigten signifikant geringere AUROC-Werte (86). Nicht-hepatisches Fettgewebe kann zu einem falsch erhöhten Wert der Lebersteifigkeit führen (47). Die Verfettung der Leber selbst scheint jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die ARFI-Messung zu haben (94). Zusätzlich scheint die Tiefe der Messung die Wertigkeit der diagnostischen Aussage zu beeinflussen. *Jaffer et al.* (62) konnten nachweisen, dass je tiefer die Messung in der Leber war, desto besser die AUROC-Werte für den ARFI waren. *Sporea et al.* (110) fanden heraus, dass 1 bis 2 cm und 2 bis 3 cm unterhalb der Kapsel die besten Tiefen für ARFI-Messungen sind. In der Metaanalyse von *Nierhoff et al.* (86) war die diagnostische Leistung des ARFI höher bei einer Tiefe von 2 cm als von 3 cm. Auch die Lokalisation der ARFI-Sonde scheint einen Einfluss auf das Messergebnis zu haben. Grundsätzlich sind die Messungen im rechten Leberlappen diagnostisch exakter als im linken (86). Eine Studie von *Toshima et al.* (118) bestätigte diese Aussage. Es ist bisher unklar, ob eine akute Entzündung der Leber, Unterschiede im zentralen Venendruck, eine extrahepatische Cholestase oder der Gebrauch von Betablockern einen Einfluss auf die ARFI-Messung haben, wie dies für den FibroScan® nachgewiesen wurde (22).

### 1.3.2 Fibrosemarker

In den letzten Jahren sind Marker zur Bestimmung der Leberfibrose stets mehr in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Neben Biomarkern werden serologische Marker der hepatischen Fibrose eingesetzt. Diese können grundsätzlich in direkte und indirekte Marker eingeteilt werden. Der Vorteil der serologischen Fibrosemarker ist die einfache und schnelle Verfügbarkeit. Nach der Blutabnahme kann in kurzer Zeit die Auswertung des Blutbildes im Labor erfolgen. So sind die serologischen Fibrosemarker eine attraktive und kostengünstige Alternative zur Leberbiopsie sowohl für Patienten als auch für Ärzte. Zusätzlich zu dem Vorteil der geringen Invasivität gibt es praktisch keine Komplikationen, eine geringe Wahrscheinlichkeit für einen Stichprobenfehler und wenig Variabilität aufgrund verschiedener Betrachter. Außerdem können die Messungen einfach wiederholt werden, sodass eine Beobachtung des dynamischen Prozesses der Fibrose möglich ist (11, 127).

Aufgrund zahlreicher Studien zur diagnostischen Aussagekraft von Fibrosemarkern, wurden dem idealen serologischen Fibrosemarker folgende Eigenschaften zugesprochen (38):

- hohe Sensitivität und Spezifität zur Bestimmung einzelner Fibrosestadien
- gut verfügbar, sicher, günstig und reproduzierbar
- verwendbar für das langfristige Beobachten von Krankheitsverläufen, sowohl bei der Progression als auch bei der Regression einer Leberfibrose
- nicht beeinflussbar durch Entzündungen aufgrund anderer extrahepatischer Erkrankungen

Obwohl bisher kein einzelner idealer serologischer Fibrosemarker existiert, wurden einige Marker als geeignet identifiziert, wenn sie kombiniert in Multiparameter Scores zum Einsatz kommen (11). Es gibt vier kommerzielle Multiparameter Scores, welche für nicht-transplantierte Patienten intensiv untersucht und validiert wurden: FibroTest/FibroSure (58, 97, 101), Hepascore (7,16), FibroSpect (79, 87, 88) und der European Liver Fibrosis (ELF)-Test (nicht in den USA verfügbar) (96). Üblicherweise werden die Scores in Kombination mit der transienten Elastographie (FibroScan®) genutzt (38).

#### 1.3.2.1 Direkte Fibrosemarker

Direkte Marker spiegeln die Ablagerung der extrazellulären Matrix (EZM) im Leberparenchym wider. Mögliche Marker sind Produkte der Kollagensynthese oder des Kollagenabbaus, Enzyme, die an der Matrixbiosynthese oder an dem Matrixabbau beteiligt sind, Glykoproteine der EZM, Proteoglykane und Glycosaminoglykane. Grundsätzlich lassen sich direkte Marker folgendermaßen einteilen:

##### 1. Mit der Matrixakkumulation verbundene Marker:

Laminin, Hyaluronsäure (HA), YKL-40, Prokollagen I Peptid, Prokollagen Typ III N-terminales Peptid (PIIINP), Typ I Kollagen und Typ IV Kollagen

Das **Laminin** ist ein großes nicht-kollagenes Glykoprotein, welches von den Lebersternzellen synthetisiert und in der Basalmembran der Leber abgelagert wird. Während der Fibrosierung akkumuliert das Laminin um die Blutgefäße, im perisinusoidalen Bereich und in der Nähe der Portalfelder (71). *Korner et al.* (70) fanden erhöhte Lamininwerte in Korrelation mit dem Grad an perisinusoidaler Fibrose. Die **HA** ist ein Glykosaminoglykan der EZM, welches ebenfalls von den Lebersternzellen synthetisiert wird. Hohe Werte der HA bei Patienten mit Lebererkrankungen, besonders mit zirrhotischem Umbau der Leber, weisen auf eine verstärkte Fibrogenese hin (57). *Guechot et al.* (56) beobachteten eine Reduktion der HA bei HCV-Patienten, welche positiv auf eine antivirale Therapie reagierten. Bei diesen Patienten nahmen die HA und die Fibrosierung parallel ab.

Das **YKL-40** ist ein 38-kDA Glykoprotein. Seine Funktion ist unbekannt, aber sein Vorkommen in bestimmten Geweben, wie in der menschlichen Leber oder im Knorpel, deutet auf eine Funktion im Um- oder Abbau der EZM. Der Wert des YKL-40 korreliert mit dem Fibrorestadium (38).

Das **PIIINP** ist ein Bestandteil des Bindegewebes. Seine relative Konzentration in der Basalmembran erhöht sich bei hepatischer Fibrogenese, gleichzeitig steigt auch die Konzentration im Serum an (121). Bei chronischen Lebererkrankungen reflektiert das serologische PIIINP das Fibrorestadium (73). Je höher das PIIINP, desto stärker die Fibrosierung. Das PIIINP ist jedoch kein spezifischer Marker für die Leberfibrose, da er auch bei einer Akromegalie, einer Lungenfibrose, einer chronischen Pankreatitis und rheumatologischen Erkrankungen ansteigt (54).

## 2. Mit dem Matrixabbau verbundene Marker:

Matrix Metalloproteinase (MMP)-2, *tissue inhibitor of matrix metalloproteinase* (TIMP)

Die **MMPs** formen eine Gruppe von proteolytischen Enzymen, welche den Abbau von EZM und Basalmembranen regulieren (73, 114). Die MMP-2 wird von aktivierten Sternzellen ausgeschüttet. *Takahara et al.* (115) stellten Erhöhungen der MMP-2 bei

verschiedenen Lebererkrankungen fest. Während der hepatischen Fibrogenese steigt die MMP-2 an. So kann die MMP-2 zur Beurteilung einer Leberfibrose ergänzend herangezogen werden. Die diagnostische Aussagekraft dieses Markers ist jedoch unklar, da konträre Angaben in der Literatur vorliegen (84, 122).

Die **TIMPs** sind Proteine, die mit den MMPs interagieren und deren Aktivität und Funktion modulieren. Der TIMP-1 kontrolliert die Aktivität der meisten MMPs, während der TIMP-2 speziell die MMP-2 inhibiert. Eine TIMP-abhängige Blockade des EZM-Abbaus könnte eine Leberfibrose fördern. *Baranova et al.* (11) beobachteten eine Erhöhung von TIMP-Werten bei chronischen Lebererkrankungen.

3. Mit der Fibrogenese verbundene Zytokine und Chemokine: *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , *platelet derived growth factor* (PDGF)

Der **TGF- $\beta$ 1** ist ein Zytokin, welches an dem Gewebewachstum, der Differenzierung und Produktion von EZM und an der Immunantwort beteiligt ist. Es gibt drei Isoformen dieses Zytokins ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3), jedoch nur der TGF- $\beta$ 1 wird mit einer Leberfibrogenese in Verbindung gebracht. Eine Korrelation zwischen dem TGF- $\beta$ 1 und dem Fibrosegrad ist in Fachkreisen akzeptiert (65, 76).

#### 1.3.2.2 Scores direkter Fibrosemarker

Um eine hepatische Fibrose besser nach Schweregrad einteilen zu können, wurden die direkten Fibrosemarker zu Scores kombiniert. Diese Scores können auch indirekte Fibrosemarker enthalten. Die am häufigsten verwendeten Scores sind folgende:

- FibroSpect II Test: Kombination aus HA, TIMP-1 und Alpha-2-Makroglobulin (79,87,88)
- SHASTA: Kombination aus HA, Serum Aspartat-Aminotransferase (AST) und Albuminwert (67)
- European Liver Fibrosis (ELF)-Test: Kombination aus Alter, HA, TIMP-1 und PIIINP (96)



### 1.3.2.3 Indirekte Fibrosemarker

Indirekte Marker können Veränderungen in der Leberfunktion nachweisen, können jedoch keine Aussage über den Metabolismus der EZM treffen. Beispiele für individuelle Marker sind die AST, die Thrombozytenzahl, Gerinnungsparameter, die Gamma-Glutamyl Transferase, das Gesamt-Bilirubin, das Alpha-2-Makroglobulin und das Alpha-2-Globulin (Haptoglobin) (38).

### 1.3.2.4 Scores indirekter Fibrosemarker

Einerseits wurden in den letzten Jahren schon für nicht-transplantierte Patienten validierte Scores wie der AST-to-Platelet Ratio Index (APRI) oder die AST-to-ALT Ratio nun für LTX-Patienten untersucht und andererseits wurden neue Scores wie der Benlloch-Score, der London Transplant Centres' (LTC-) Score oder der FibroTransplant Score speziell für transplantierte Patienten entwickelt. Diese Arbeit untersucht eine Auswahl von indirekten Fibrosemarker-Scores, die laut aktueller Studienlage am geeignetsten für LTX-Patienten erscheinen.

#### **AST-to-Platelet Ratio Index (APRI)**

Der APRI hat den Vorteil, leicht kalkulierbar zu sein. Er besteht aus der AST und der Anzahl der Thrombozyten und ist damit über Routinelabortests verfügbar. Die Formel des APRI lautet:

$$\frac{AST \left(\frac{U}{l}\right)}{Thrombozyten \left(x \frac{10^9}{l}\right)} \times 100$$

#### **Formel 2: APRI**

AST, Aspartat-Aminotransferase

Eine Metaanalyse von *Lin et al.* (74) aus dem Jahr 2011, welche vierzig Studien zum APRI bei HCV-infizierten Patienten einschloss, gab als mittlere AUROC-Werte für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ), einer fortgeschrittenen Fibrose ( $F \geq 3$ ) und

einer Zirrhose (F = 4) 0,77, 0,80 und 0,83 an. Die diagnostische Aussagekraft war bei einer Koinfektion von HCV und HIV geringer (74). In einer Übersichtsarbeit über die Fibrosebestimmung bei LTX-Patienten mit einer HCV-Rekurrenz stellten *Cholongitas et al.* (32) fest, dass der APRI unter den direkten und indirekten Serummarkern diagnostisch am sichersten ist. Trotzdem ist der Einsatz des APRI bei LTX-Patienten umstritten. Eine verminderte Thrombozytenzahl aufgrund einer anhaltenden Splenomegalie nach einer LTX sowie Fluktuationen des Serum-AST – abhängig von anderen Erkrankungen im Zusammenhang mit der LTX – können Einfluss auf den APRI-Wert nehmen (95).

### **AST-to-ALT Ratio**

Die AST-to-ALT Ratio wird folgendermaßen berechnet:

$$\frac{AST \left(\frac{U}{l}\right)}{ALT \left(\frac{U}{l}\right)}$$

#### **Formel 3: AST-to-ALT Ratio**

AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase

Die AST und die ALT sind hepatische Enzyme, die bei einer Zerstörung von Hepatozyten in die Blutbahn ausgeschüttet werden (11). Während die ALT vorwiegend im Zytoplasma lokalisiert ist, ist die AST sowohl im Zytoplasma als auch in den Mitochondrien vorhanden. Eine fortgeschrittene hepatische Erkrankung führt zu einem Anstieg der AST, da sie mit einer Zerstörung der Mitochondrien einhergeht (19). Das Verhältnis von AST zu ALT ist bei gesunden Patienten etwa 0,8, bei lebererkrankten Patienten steigt der Quotient an (38). Eine Studie von *Sheth et al.* (107) aus dem Jahr 1998 bezüglich nicht-transplantierten Patienten ergab, dass ein Quotient  $\geq 1$  das Vorliegen einer Zirrhose (F = 4) erfolgreich bestimmte. Trotzdem ist die Studienlage zu diesem Quotienten nicht einheitlich und der klinische Nutzen für die Diagnose einer Zirrhose ist ungewiss (38, 50, 60, 92). Bezüglich LTX-Patienten gibt es bisher nur zwei Studien zur AST-to-ALT Ratio. *Toniutto et al.* (117) bestimmten einen AUROC-Wert von

0,75 für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ). *Pinto et al.* (89) wiesen im Jahr 2014 einen AUROC-Wert von 0,69 für eine signifikante Fibrose ( $F \geq 2$ ) bei transplantierten Jugendlichen nach.

### Forns-Index

*Forns et al.* (44) entwickelten im Jahr 2002 einen Score, der HCV-Patienten ohne wesentliche Fibrosebildung ( $F = 0$  und  $F = 1$ ) identifiziert. Ein Cut-off-Wert von 4,2 bestimmt die Unterscheidung zwischen einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) und keiner wesentlichen Fibrose. Die Formel des Forns-Indexes lautet:

$$7,811 - 3,131x \ln \left( \text{Thrombozyten in } x \frac{10^9}{l} \right) + 0,781x \ln \left( \text{GGT in } \frac{U}{l} \right) \\ + 3,467 x \text{ Alter (Jahre)} - 0,014 \text{ Cholesterin } \left( \frac{mg}{dl} \right)$$

#### Formel 4: Forns-Index

GGT, Gamma-Glutamyl-Transferase

### Benlloch Score

*Benlloch et al.* (19) konstruierten im Jahr 2005 ein einfaches Modell zur Vorhersage einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) bei transplantierten HCV-Patienten. Dieses basiert auf den Routinelaborparametern Prothrombinzeit (PT), dem Verhältnis von Albumin zum Gesamtprotein, der AST und der Zeit seit der Transplantation (TFLT):

$$1/\{1 + e^{[-12,698 + 0,097 x AAG(\%) - 1,356 x PT(\text{Sek}) \\ - 0,004 x AST(U/l) - 0,02 x TFLT(\text{Monate})]}\}$$

#### Formel 5: Benlloch-Score

AAG, Anteil des Albumins am Gesamtprotein; PT, Prothrombinzeit; Sek, Sekunden; AST, Aspartat-Aminotransferase; TFLT, Zeit seit der Transplantation

Der Benlloch-Score konnte dabei gut unterscheiden, ob eine fortgeschrittene Fibrose ( $F \geq 3$ ) vorlag oder nicht (19). Dabei konnten AUROC-Werte von 0,80 im Trainingsset und 0,84 in der Kontrollgruppe erzielt werden (19). In einer prospektiven Validierungsstudie des Scores mit 86 Patienten – ebenfalls von *Benlloch et al.* (20) durchgeführt – ergab sich ein AUROC-Wert von 0,68 und in einer externen Validierungsstudie (33) mit 56 Patienten ein AUROC-Wert von 0,80 für die Bestimmung einer fortgeschrittenen Fibrose. Auch *Beckebaum et al.* (14) untersuchten den Benlloch-Score und fanden ähnliche Ergebnisse wie *Benlloch et al.* für HCV-infizierte Patienten (0,86 im Trainingsset und 0,87 in der Kontrollgruppe). Bei *Beckebaum et al.* (14) war der Benlloch-Score jedoch mit einem AUROC-Wert von 0,66 für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose ( $F \geq 3$ ) deutlich schlechter für nicht-HCV-Patienten. So kann man zusammenfassend sagen, dass der Benlloch-Score nützlich sein kann, um transplantierte HCV-infizierte Patienten zu identifizieren, die ein sehr geringes Risiko einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) aufweisen. Bei diesen Patienten könnten mithilfe des Benlloch-Scores engmaschige Kontroll-Leberbiopsien vermieden werden (19).

#### FIB-4

*Sterling et al.* (113) entwickelten im Jahr 2006 einen Score, der eine signifikante Fibrose ( $F \geq 2$ ) bei Patienten vorhersagen kann, welche sowohl an dem HCV als auch an dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) erkrankt sind. Ein Wert  $< 1,45$  bestimmt eine geringe Fibrose ( $F = 0-1$ ), ein Wert  $> 3,25$  eine signifikante Fibrose ( $F \geq 2$ ). Die Formel des FIB-4 ist folgende:

$$\frac{\text{Alter (Jahre)} \times \text{AST} \left(\frac{\text{U}}{\text{l}}\right)}{\text{Thrombozyten} \left(x \frac{10^9}{\text{l}}\right) \times \text{ALT} \left(\frac{\text{U}}{\text{l}}\right) \times 0,5}$$

#### Formel 6: FIB-4

AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase

### London Transplant Centres' (LTC)-Score

Der LTC-Score wurde im Jahr 2009 von *Cross et al.* (36) vorgestellt und ist eine Kombination aus der AST, der Zeit seit der Transplantation (TFLT), der *international normalized ratio* (INR) und der Anzahl der Thrombozyten. Der Score wurde entwickelt, um das Fibroestadium bei transplantierten Patienten mit rekurrierender HCV-Infektion bestimmen zu können.

$$\frac{TFLT \text{ (Monate)} \times AST \left(\frac{U}{l}\right) \times INR}{\text{Thrombozyten} \left(x \frac{10^9}{l}\right)}$$

#### Formel 7: LTC-Score

TFLT, Zeit seit der Transplantation; AST, Aspartat-Aminotransferase

Der LTC-Score soll das Fibroestadium bei Patienten mit rekurrierender Hepatitis C nach Transplantation feststellen können. Der AUROC-Wert für eine signifikante Fibrose ( $F \geq 2$ ) war 0,78, für eine fortgeschrittene Fibrose ( $F \geq 3$ ) 0,80. Der LTC-Score kann laut Cross et al. Patienten mit HCV-Rekurrenz nach einer LTX mit einem geringen Risiko für eine signifikante Fibrose erkennen und somit Kontrollbiopsien vermeiden (36).

### FibroTransplant Score

Der FibroTransplant Score wurde 2010 von *Beckebaum et al.* (14) entwickelt, um eine fortgeschrittene Fibrose ( $F \geq 3$ ) nach einer LTX bestimmen zu können. Dafür wurden unabhängige, mit einer fortgeschrittenen Fibrose assoziierte Variablen durch eine multivariate logistische Regressionanalyse ermittelt und im Rahmen einer Regressionsanalyse ein prädiktives Modell entwickelt. Dieses Modell kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen und wird folgendermaßen berechnet:

$$\begin{aligned}
& 1/\{1 + e^{(-[-20,5 + (0,99 \times \text{Vorliegen einer HCV-Infektion})} \\
& \quad + (0,008 \times \text{TFLT}) + (0,096 \times \text{Gesamtprotein}) + (6,36 \times \text{INR}) \\
& \quad + (0,277 \times \text{Glukose}) + (0,007 \times \text{AP}) \\
& \quad + (0,97 \times \text{Alpha-2-Makroglobulin})] )\}
\end{aligned}$$

**Formel 8: FibroTransplant Score**

Das Vorliegen oder Fehlen einer HCV-Infektion als Grunderkrankung wird in Form eines kategorischen Wertes (1 = vorliegende HCV-Infektion; 0 = keine vorliegende HCV-Infektion) ausgedrückt. Die Zeit seit der Transplantation (Monate), das Gesamt-Protein (in g/l), die INR, die Glukose (in mg/dl), die alkalische Phosphatase (in U/l) und das Alpha-2-Makroglobulin (in g/l) werden als numerische Werte in die Formel eingefügt.

HCV, Hepatitis-C-Virus; TFLT, Zeit seit der Transplantation; INR, international normalized ratio; AP, Alkalische Phosphatase

Die prädiktiven Werte des FibroTransplant Scores lagen in der Trainingsgruppe (n = 157) bei AUROC-Werten von 0,89 und 0,83 für HCV-Patienten und nicht-HCV-Patienten, in der Kontrollgruppe (n = 74) bei 0,90 und 0,91 (14). Der Score kann zuverlässig Patienten mit milder bis mäßiger Fibrose und Patienten mit fortgeschrittener Fibrose unterscheiden. Unter den klinisch-serologischen Scores ist dieser somit am geeignetsten zur Bestimmung einer fortgeschrittenen Fibrose bei transplantierten HCV- und nicht-HCV-Patienten (14).

### 1.3.2.5 Fehlermöglichkeiten der Fibrosemarker

Alle Serumtests sind in ihrer Anwendung begrenzt, da sie Surrogate und keine Biomarker sind (38). Sie reflektieren typischerweise den Matrixumsatz, nicht die Ablagerung von EZM, und können somit erhöht sein, wenn das Gewebe entzündet ist. Im Umkehrschluss kann eine starke Matrixablagerung unbemerkt bleiben, wenn das Gewebe keine Entzündungsreaktion aufweist. Zweitens ist keiner der Marker leberspezifisch und eine Entzündung außerhalb der Leber kann zu erhöhten Serum-Testergebnissen führen. Zusätzlich sind Serumwerte abhängig von der Entgiftungsleistung der Nieren (*clearance rate*), welche durch die Dysfunktion endothelialer Zellen, eine beeinträchtigte Gallensekretion und die renale Funktion beeinflusst wird (38).

### 1.3.3 Fibrosemarker und Elastographie im Vergleich

**Tabelle 3: Vergleich von Serumfibrosemarkern und Elastographie-Verfahren (11)**

Eigenschaften	Serumfibrosemarker	Elastographie (TE und ARFI)
Invasivität	minimal (Blutabnahme)	keine
Empfindlichkeit für Stichprobenfehler	minimal	mäßig
Interpretierfähigkeit	hoch, wenn die Instruktionen genau befolgt werden	abhängig von der Erfahrung des Behandlers
Kosten	abhängig vom Testverfahren, grundsätzlich vergleichbar mit Tests für Seruminulin	abhängig von den Kosten des Gerätes
Einschränkungen durch anthropometrische Eigenschaften	keine	Aszites, BMI, Weite der Interkostalräume
Möglichkeit der Datenübertragung	möglich, aber häufig schwierig umzusetzen	nicht anwendbar
Eignung zur längeren Beobachtung	hoch	hoch
Exaktheit für die Vorhersage der Zirrhose	mäßig bis hoch	hoch
Exaktheit für die Vorhersage von benachbarten Stadien	gering bis mäßig	gering bis mäßig
Störfaktor durch Entzündung und Verfettung	abhängig vom Testverfahren	nachweisbar

TE, Transiente Elastographie; ARFI, acoustic radiation force impulse; BMI, body mass index

## 2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser nicht-interventionellen Studie (NIS) war es, die diagnostische Genauigkeit verschiedener nicht-invasiver Methoden zur Bestimmung der Leberfibrose bei LTX-Patienten zu vergleichen. Die Elastographien sowie die Laborwerte zur Bestimmung der Multiparameter Scores wurden bei regulären, routinemäßigen Ambulanzbesuchen im Rahmen der Nachsorge von LTX-Patienten im Universitätsklinikum Münster (UKM) erhoben. Es waren somit keine zusätzlichen Klinikbesuche für die Patienten erforderlich.

Folgende nicht-invasive Verfahren wurden untersucht: die transiente Elastographie mittels des FibroScan®, die ARFI-Sonoelastographie sowie verschiedene Multiparameter Scores (APRI, LTC-Score, Forns-Index, FIB-4). Die transiente Elastographie, welche mit dem FibroScan® gemessen wird, diente als Referenzmethode zum Vergleich der Wertigkeit der ARFI-Sonoelastographie und der Multiparameter Scores in dieser Arbeit. Diese Methode wurde bereits für transplantierte, HCV-infizierte Patienten untersucht und validiert. Die Arbeitsgruppe um *Beckebaum et al.* (14) wies die Zuverlässigkeit der transienten Elastographie auch für transplantierte, nicht-HCV-Patienten nach. Als Cut-off-Werte für den FibroScan® zur Einteilung der Messergebnisse in Fibrosestadien wurden daher die Cut-off-Werte von *Beckebaum et al.* (14) genutzt. Die ARFI-Sonoelastographie wurde bislang nur unzureichend für LTX-Patienten untersucht. In dieser NIS wurden die mittels des FibroScan® erhobenen Ergebnisse mit den histopathologischen Ergebnissen der Leberbiopsie korreliert. In einem zweiten Schritt wurde untersucht, welche Korrelationen zwischen dem ARFI sowie den Multiparameterscores (APRI, LTC-Score, Forns-Index und FIB-4) und dem FibroScan® bestehen.

Es wurden in die NIS nur Patienten eingeschlossen, die kein Rezidiv ihrer Grunderkrankung aufwiesen. Da fast alle HCV-Patienten im Gegensatz zu Patienten mit anderen Grunderkrankungen eine Rekurrenz ihrer Grunderkrankung nach Transplantation aufweisen (diagnostisch nachweisbar durch das Vorliegen von HCV-



RNA [ $6,5 \pm 26,9 \times 10^6$ ] und / oder histologisch) (14), hätten diese gesondert untersucht werden müssen. Aufgrund der Einschlusskriterien und der geringen Fallzahl an transplantierten HCV-Patienten am UKM wurden in dieser Arbeit daher nur nicht-HCV-Patienten nach LTX untersucht. Diese Patienten wurden im Folgenden als LTX-Patienten bezeichnet.

### 3. Methodik

#### 3.1 Patientenkollektiv

Die klinischen Untersuchungen zur Bestimmung der Leberfibrose mittels transienter Elastographie und ARFI-Sonoelastographie fanden im Zeitraum von Februar 2012 bis Februar 2014 in der Klinik für Transplantationsmedizin des UKM statt. Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasste 182 LTX-Patienten. Eine Übersicht über das Patientenkollektiv bietet Tabelle 4.

**Tabelle 4: Charakterisierung des Patientenkollektivs (n = 182)**

Variable	Wert
Patientenanzahl (n)	182
Geschlecht (n)	108 männlich (59,3 %) 74 weiblich (40,7 %)
Altersdurchschnitt aller Patienten (Jahre)	53,4 (± 14,9)
• Alter der Männer	52,9 (± 14,8)
• Alter der Frauen	54,2 (± 15,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,1 (± 5,3)
BMI > 25 (kg/m <sup>2</sup> )	78 (42,9 %)
Zeitraum zwischen Transplantation und TE/ARFI (Monate)	69,4 (± 61,3)
Im Untersuchungszeitraum verstorbene Patienten (n)	4 (2,2 %)

Werte wurden entweder als Fallzahl (Prozent) oder als Mittelwert (± Standardabweichung) ausgedrückt. BMI, body mass index; TE, Transiente Elastographie; ARFI, acoustic radiation force impulse

Etwas über die Hälfte der Patienten hatte ein Normalgewicht (n = 104, 57,1 %), von den übergewichtigen Patienten (n = 78, 42,9 %) litten 46 Patienten (59 %) an einer Präadipositas, 24 Patienten (32 %) an einer Adipositas Grad I, 5 Patienten (6 %) an einer Adipositas Grad II und 3 Patienten (4 %) an einer Adipositas Grad III.

## 3.2 Elastographie

Die beiden nicht-invasiven elastographischen Leberfibrosemessungen wurden mit den Geräten Fibroscan® von der Firma Echosens und ARFI (ACUSON S2000 Virtual Touch™) von der Firma Siemens (Siemens, München, Deutschland) durchgeführt. Sie fanden stets am gleichen Tag statt. Grundsätzlich wurde eine Messung im rechten Leberlappen angestrebt. Dabei wurde die Sonde interkostal in Höhe der Regio hypochondriaca oder etwas tiefer in der Regio abdominalis lateralis senkrecht angesetzt. Ein zusätzlicher Orientierungspunkt war auch die Einstichstelle bei der Leberpunktion.

### 3.2.1 Transiente Elastographie (FibroScan®)

#### 3.2.1.1 Technische Beschreibung

Der FibroScan® ist ein Ultraschallgerät der französischen Firma Echosens, welches zur schnellen, schmerzlosen und nicht-invasiven Leberfibrosemessung entwickelt wurde. Das UKM nutzt den Gerätetyp FibroScan® 502 aus dem Jahr 2009 (siehe Abbildung 7). Die Technik entspricht der eindimensionalen Impuls-Elastographie. Gemessen wird dabei über eine Sonde (siehe Abbildung 8), welche aus einem elektrodynamischen Schallkopf (Vibrator) und einem darauf befindlichen Monoelement-Ultraschall-Schallkopf besteht. Der FibroScan® 502 verfügt über drei verschiedene Sonden in den Größen S (für Kinder), M und XL (für adipöse Patienten). Jede dieser Sonden hat spezielle Anwendungsbereiche in Abhängigkeit von den morphologischen Daten des Patienten. Am UKM wird nur die Standardsonde M verwendet. Die Frequenz liegt bei einer Messtiefe von 25 mm bis 65 mm bei 3,5 MHz. Die Auswahlkriterien der M-Sonde sind folgende: Der Brustumfang, der am Schwertfortsatz gemessen wird, sollte zwischen 45 cm und 110 cm liegen und am Messpunkt sollte der Abstand von der Haut zur Leberkapsel geringer als 2,5 cm sein (41). Die Sonden erzeugen eine Schwingung und lösen damit eine niedrig-frequente, elastische Scherwelle aus. Die Geschwindigkeit der Welle, die in das Lebergewebe dringt, ist von der Steifigkeit der Leber abhängig, welche wiederum mit dem Ausmaß der Leberfibrose korreliert. Je höher also das Stadium der Leberfibrose ist, desto schneller ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Welle (55).



Abbildung 7: FibroScan® 502 (3)

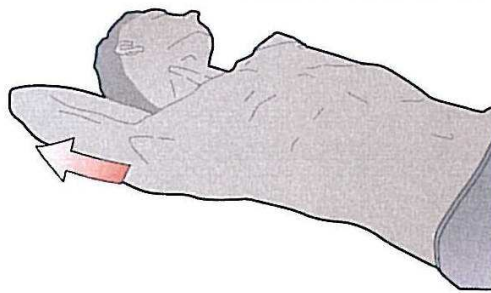


Abbildung 8: FibroScan®-Sonde (3)

Die Elastizität (*stiffness*) wird in Druckeinheiten (kPa) angegeben und repräsentiert den Mittelwert aller gültigen Messungen, die während der Untersuchung durchgeführt werden. Der interquartile Bereich (IQR) wird ebenfalls in kPa ausgedrückt und bezeichnet das Intervall, in dem sich 50 % der gültigen Messungen um den Mittelwert herum befinden. Wenn die Qualität der Elastogramme nicht zufriedenstellend ist, wird die Messung automatisch verworfen. Auf dieser Grundlage wird eine Erfolgsquote (*success rate*) berechnet, die den gültigen Messungen im Verhältnis zur Anzahl der insgesamt durchgeführten Messungen entspricht (41). In dieser NIS wurden nur diejenigen Messergebnisse als repräsentativ für die Leberelastizität gewertet, die auf der Basis von zehn gültigen Einzelmessungen berechnet wurden und bei denen die *success rate* über 60 % lag. Der ermittelte Mittelwert wurde als zuverlässig betrachtet, wenn der interquartile Bereich von allen gültigen Messungen geringer als 25 % des Mittelwertes war.

#### 3.2.1.2 Anwendung

Bei der Anwendung des FibroScan® muss der Patient in Rückenlage auf einer Untersuchungsliege positioniert werden. Der rechte Arm des Patienten ist abgespreizt (siehe Abbildung 9). Der Untersucher sitzt sowohl dem Patienten als auch dem FibroScan® gegenüber, sodass er gleichzeitig den Bildschirm des Gerätes und die Position der Sonde beobachten kann (siehe Abbildung 10). Die Messungen werden interkostal in Höhe des rechten Leberlappens durchgeführt (siehe Abbildung 11). Dabei ist der Messpunkt ausgehend vom Schwertfortsatz senkrecht zur Achsenmittellinie zu ermitteln (siehe Abbildung 12). Diese Stelle entspricht in der Regel dem Bereich, in dem eine Leberpunktion durchgeführt wird. Die Sonde muss senkrecht zur Haut des Patienten gehalten werden. Die Stabilität der Sonde wird dadurch gewährleistet, dass der rechte Ellbogen neben dem Patienten auf der Untersuchungsliege ruht (siehe Abbildung 13). Während der Messung darf der Untersucher seine Hände nicht bewegen. (41)



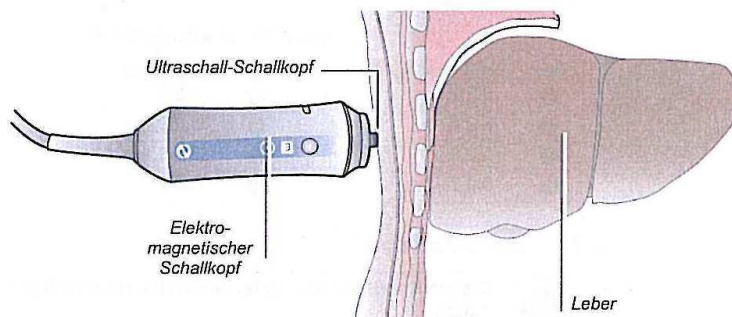
**Abbildung 9: Positionierung des Patienten beim FibroScan® (41)**

Die Abspreizung des Armes führt zu einer Aufdehnung der Interkostalräume, welche die Positionierung der Sonde erleichtert.



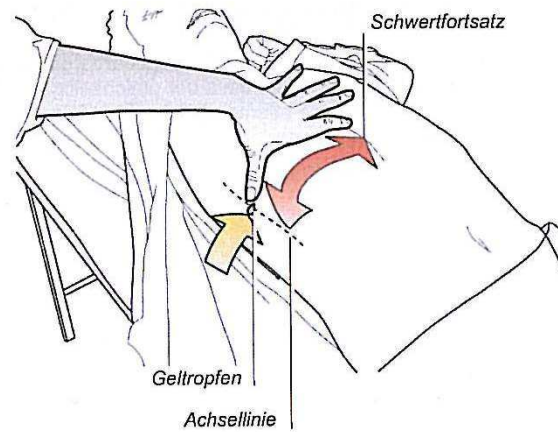
**Abbildung 10: Positionierung des Anwenders beim FibroScan® (41)**

In dieser Sitzposition hat der Anwender sowohl die Sicht auf den Bildschirm als auch die Kontrolle über die am Patienten positionierte Sonde.



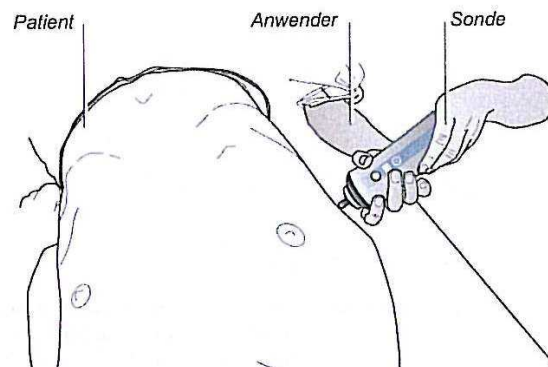
**Abbildung 11: Anwendung der FibroScan®-Sonde (41)**

Die Sonde wird interkostal in Höhe der Regio hypochondriaca oder etwas tiefer in der Regio abdominalis lateralis senkrecht angesetzt.



**Abbildung 12: Lokalisierung des Messpunktes beim FibroScan® (41)**

Als Orientierung für einen geeigneten Messpunkt kann die Breite zwischen Daumen und Zeigefinger vom Schwertfortsatz aus nach rechts lateral gehend dienen. Vor Beginn der Messung sollte etwas Gel auf die Messstelle auftragen werden.



**Abbildung 13: Positionierung der FibroScan®-Sonde (41)**

Um die Stabilität der Sonde zu gewährleisten, sollte die Sonde mit beiden Händen gefasst und der rechte Ellbogen auf der Liege abgestützt werden.

### 3.2.2 ARFI-Sonoelastographie

#### 3.2.2.1 Technische Beschreibung

Der ARFI ist in ein konventionelles Ultraschallsystem integriert (Siemens ACUSON S2000 Virtual Touch™ Tissue Quantification) (siehe Abbildung 14). Dies ermöglicht die Positionierung der konvexen, 1 – 4 MHz Standardsonde (4C1 ACUSON) und des Untersuchungsbereiches (1 x 0,6 cm) unter Sicht im Ultraschallmodus. Die Tiefe der Messung ist variabel bis zu einem Maximum von 5,5 cm. Zusätzlich kann das Gerät für konventionelle abdominale Sonographien genutzt werden. Die Technik des ARFI beruht auf kurzen (262  $\mu$ s), akustischen, hoch-intensiven Impulsen mit einer festen Übertragungsfrequenz von 2,67 MHz, welche in der Leber lokale Gewebeverlagerungen verursachen. Dort breiten sich Scherwellen aus, deren Geschwindigkeit in Relation zur Gewebesteifigkeit steht. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von diesen transversalen Scherwellen kann mittels Ultraschall in m/s gemessen werden (66,94) (siehe das Ultraschallbild in der Abbildung 15). Auf dem Monitor des ARFI wird die Geschwindigkeit mit  $V_s$  bezeichnet. Die Tiefe der Messung (*depth*) wird ebenfalls auf dem Bildschirm angezeigt. Auch beim ARFI galten zehn erfolgreiche Messungen als Basis für die Medianberechnung. Da sämtliche Messungen bei allen Patienten problemlos durchgeführt werden konnten, wurde keine Erfolgsrate berechnet. Es wurde darauf geachtet, die Messtiefe während der zehn Einzelmessungen konstant zu halten. Dies konnte aufgrund der konventionellen Ultraschallfunktion des Siemens ACUSON S2000 Virtual Touch™ gut kontrolliert werden.

Der große verfahrenstechnische Unterschied zwischen dem ARFI und dem Fibroscan® ist die unterschiedliche Reizung des Gewebes, welche beim ARFI mit hoch-intensiven, akustischen Impulsen und beim Fibroscan® mit einer Vibrationswelle stattfindet. Beide Techniken messen Ausbreitungsgeschwindigkeiten von Wellen, welche mit der Fibrosierung des Gewebes korrelieren: Beim ARFI wird die Geschwindigkeit transversaler Scherwellen gemessen, während beim Fibroscan® die Geschwindigkeit der Vibrationswelle gemessen und dann algorithmisch in einen Druck umgewandelt wird (94).





Abbildung 14: Siemens ACUSON S2000 Virtual Touch (ARFI) (108)

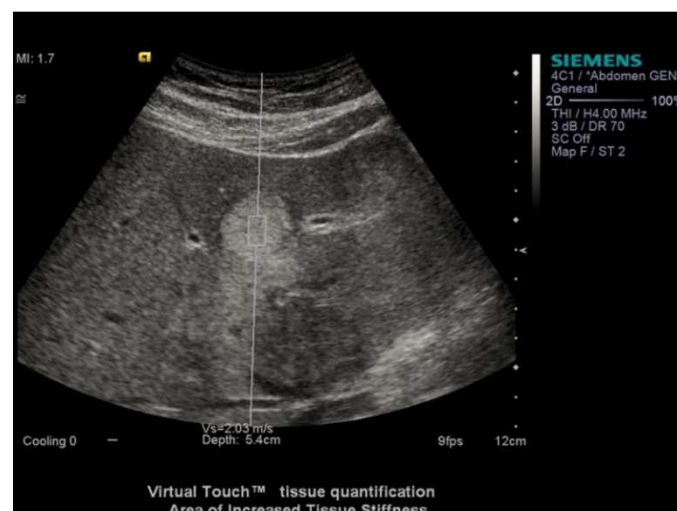


Abbildung 15: Beispiel für ein Ultraschallbild des ARFI mit Angabe der Geschwindigkeit ( $V_s$ ) und Tiefe (depth) der Messung (108)

### 3.3 Laborparameter und Multiparameter Scores

Retrospektiv wurden verschiedene Laborwerte der Patienten aus der elektronischen Datenbank *Orbis* und den Akten in der Transplantationsambulanz des UKM erhoben. Diese hat vorher das Zentrallabor des UKM bestimmt. Eine Übersicht über die Gesamtheit der erhobenen Laborparameter bietet Tabelle 5. Folgende Blutwerte wurden im Speziellen zur Berechnung der Multiparameter Scores in die Untersuchung eingeschlossen:

- AST und Thrombozyten für den **APRI**
- AST, INR und Thrombozyten für den **LTC-Score**
- Thrombozyten, GGT und Cholesterin für den **Forns-Index**
- AST, Thrombozyten und ALT für den **FIB-4**

In der Transplantationsambulanz des UKM gehören diese Parameter zu den routinemäßig bestimmten Laborwerten.

Tabelle 5: Labor des Patientenkollektivs (n = 182)

Laborparameter	Norm	Mittelwert ± Standardabweichung	Median (Spannweite)
Gesamt-Protein (g/dl)	6,6 – 8,3	7,1 ± 0,5	7,0 (6,2 – 8,5)
Cholesterin (mg/dl)	< 200	191,5 ± 47,2	191,0 (99 – 331)
Triglyzeride (mg/dl)	< 150	146,8 ± 89,1	118,5 (22 – 662)
Glukose (mg/dl)	60 – 110	99,9 ± 32,7	92,0 (59 – 347)
Harnsäure (mg/dl)	3,6 – 6,5	6,4 ± 2,0	6,1 (2,0 – 16,3)
Harnstoff (mg/dl)	< 24	23,3 ± 12,8	20,0 (8 – 134)
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	< 1,2	0,8 ± 1,4	0,5 (0,1 – 19,1)
AST (U/l)	10 – 50	35,7 ± 23,0	29,0 (10 – 168)
ALT (U/l)	10 – 50	35,6 ± 34,4	26,0 (10 – 329)
GGT (U/l)	< 66	88,0 ± 136,5	35 (5 – 913)
AP (U/l)	40 – 129	144,8 ± 102,0	117 (11 – 662)
Pseudocholinesterase (U/l)	5320 – 12920	8618,7 ± 2508,9	8481 (2978 – 16066)
Kreatinin (mg/dl)	< 1,1	1,2 ± 0,7	1,0 (0,5 – 8,0)
Leukozyten (x10 <sup>9</sup> /l)	3,91 – 10,9	5,6 ± 2,7	4,9 (1,3 – 30,3)
Hämoglobin (g/dl)	13,5 – 16,9	12,9 ± 1,8	12,9 (7,4 – 17,5)
Thrombozyten (x10 <sup>9</sup> /l)	166 – 308	194,5 ± 103,0	172,5 (46 – 978)
TPZ (%)	70 – 130	94,6 ± 16,4	96 (23 – 126)
INR	0,85 – 1,15	1,1 ± 0,2	1,0 (0,86 – 2,83)
PTT (Sek)	24 – 26	31,7 ± 13,8	30,0 (21 – 205)
Alpha-2-Makroglobulin (mg/dl) (beachte < 3 = 0)	130 – 300	165,6 ± 93,0	167 (0 – 462)

AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase; GGT, Gamma-Glutamyl Transferase; AP, Alkalische Phosphatase; TPZ, Thromboplastinzeit; INR, international normalized ratio; PTT, Partielle Thromboplastinzeit; Sek, Sekunden

### 3.4 Klinische Parameter

Die folgenden klinischen Informationen wurden den Papier- und elektronischen Akten retrospektiv entnommen: Am Tag der Leberfibrosemessung bestimmter Blutdruck und vorhandene kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorliegen eines metabolischen Syndroms oder eines Diabetes mellitus. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die klinischen Daten der Patienten.

**Tabelle 6: Klinische Parameter des Patientenkollektivs (n = 182)**

Variable	Wert
<b>Mittlerer Blutdruckwert am Tag der Leberfibrosemessung</b>	
Systolisch (mmHg)	129,2 (± 19,8)
Diastolisch (mmHg)	79,2 (± 11,2)
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
Arterielle Hypertonie	95 (52,2 %)
Blutdruckmedikament(e)	92 (50,5 %)
Hypercholesterinämie	44 (24,2 %)
Hypertriglyzeridämie	40 (22,0 %)
Triglyzeridsenker	30 (16,5 %)
<b>Diabetes mellitus<sup>1</sup></b>	
Insulin	22 (12,1 %)
Orale Antidiabetika	8 (4,4 %)
<b>Metabolisches Syndrom<sup>2</sup></b>	37 (20,3 %)

Werte wurden entweder als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Fallzahl (Prozentangabe) ausgedrückt.

<sup>1</sup>Gemäß der American Diabetes Association Diagnostic Criteria (9)

<sup>2</sup>Ein metabolisches Syndrom wird gemäß der National Cholesterol Education Program-Adult treatment Panel III criteria (42) durch folgende Faktoren charakterisiert: eine vorliegende Adipositas [BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>], eine Dyslipidämie (in Form einer Hypertriglyzeridämie [Triglyzeride > 200 mg/dl] oder einer Hypercholesterinämie [Cholesterin > 200 mg/dl]), ein Vorliegen eines Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertension und prothrombotische und proinflammatorische Zustände.

### 3.5 Leberbiopsie

Diese NIS am UKM schloss 83 LTX-Patienten mit Leberpunktion im Zeitraum zwischen November 2011 und Februar 2014 ein. Die Leberfibrosemessung wurde in einem maximalen Abstand von sechs Monaten zur Leberbiopsie durchgeführt. Zwei LTX-Patienten, welche mehr als sechs Monate vor der Leberfibrosemessung biopsiert und zu dem Zeitpunkt histologisch in eine Zirrhose (F = 4) eingeteilt wurden, wurden formal in die NIS eingeschlossen, da hier eine irreversible fortgeschrittene Zirrhose vorlag. Ein LTX-Patient wies klinisch eine manifeste Leberzirrhose auf und wurde deswegen ebenfalls in die NIS eingeschlossen. Bei diesem Patienten lagen ein verringerter Quickwert sowie Ösophagusvarizen dritten Grades vor. Somit belief sich die Gesamtpatientenzahl, welche einem Fibrorestadium nach *Batts und Ludwig* zugeordnet wurde, auf 86 Patienten; dies betrug 47,3 % des Patientenkollektives (n = 182). LTX-Patienten mit dem Vorliegen einer akuten oder chronischen Rejektion wurden nicht in dieser Arbeit berücksichtigt, da hierdurch die Elastographiewerte fälschlich beeinflusst werden könnten. Auch wurden Patienten mit Rekurrenz Ihrer Grunderkrankung nach Transplantation aus der NIS ausgeschlossen.

Das herausgestanzte Leberparenchym wurde in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet, bevor es im Pathologischen Institut des UKM histologisch ausgewertet wurde. Die Klassifikation und Einordnung der Ergebnisse erfolgte in Fibrorestadium, Entzündungsgrad und Verfettung. Das Fibrorestadium beziehungsweise der Entzündungsgrad wurden jeweils in fünf Stadien beziehungsweise fünf Grade nach *Batts und Ludwig* (13) eingeteilt. Die Verfettung der Leber hingegen wurde anhand des prozentualen Anteils an Hepatozyten mit Fetteinlagerungen in vier Stufen nach *Brunt et al.* klassifiziert (26).

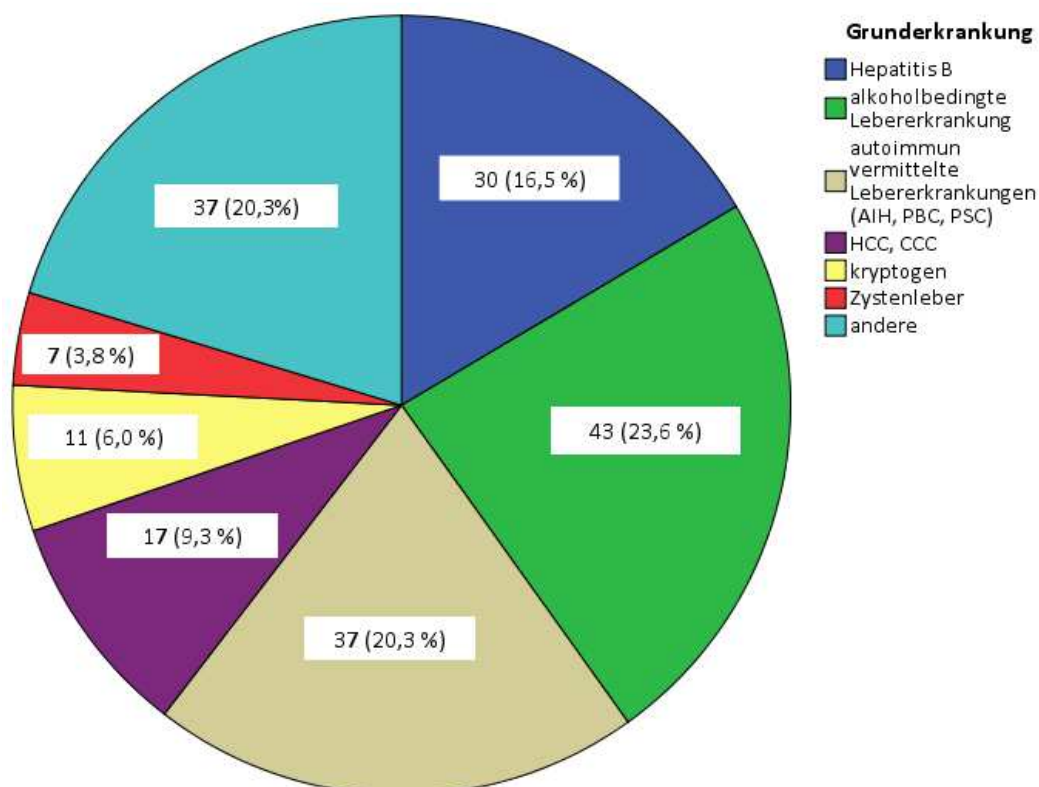
### **3.6 Statistische Analyse**

Stetige Variablen wurden als Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite angegeben. Die Beschreibung von kategorialen Variablen erfolgte mit absoluten und relativen Häufigkeiten. Der Kruskal-Wallis-Test wurde für einen globalen Vergleich zwischen Fibrosestadien und FibroScan®, ARFI und APRI genutzt. Der Mann-Whitney-U-Test diente demselben Vergleich, jedoch war dieser nur auf zwei Gruppen bezogen. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle erfolgten statistischen Tests waren zweiseitig. Zur Bestimmung der Korrelationen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden Kreis- und Streudiagramme sowie Boxplots verwendet. Die Sammlung der Patientendaten erfolgte in einer Excel-Tabelle und die statistische Analyse mit dem Programm SPSS 22 der Firma IBM.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Grunderkrankungen des Patientenkollektivs

Eine Übersicht über die Verteilung der Grunderkrankungen, die zu einer LTX führten, bietet Abbildung 16. In dem Patientenkollektiv dieser NIS waren die am häufigsten gestellten Indikationen für eine LTX alkoholbedingte Lebererkrankungen (n = 43; 23,6 %), autoimmun vermittelte Lebererkrankungen (AIH, PBC und PSC) (n = 37; 20,3 %), und HBV-assoziierte Lebererkrankungen (n = 30; 16,5 %).



**Abbildung 16: Grunderkrankungen des Patientenkollektivs (n = 182), die zur Lebertransplantation (LTX) führten**

Die Werte wurden als Fallzahl (Prozentangabe) ausgedrückt.

AIH, autoimmune Hepatitis; PBC, Primär Biliäre Zirrhose, PSC, Primär Sklerosierende Cholangitis; HCC, Hepatozelluläres Karzinom; CCC, Cholangiozelluläres Karzinom

Bei 9,3 % (n = 17) der Patienten war ein HCC oder ein Cholangiozelluläres Karzinom (CCC) vorhanden und bei 6,0 % (n = 11) der Patienten bestand eine kryptogene Lebererkrankung. 3,8 % der Patienten (n = 7) hatten eine Zystenleber. Unter „andere“

sind folgende Diagnosen zusammengefasst (n = 37; 20,3 %): Morbus Wilson, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), ein Budd-Chiari Syndrom, eine Hämochromatose, eine Amyloidose und eine traumatische Leberruptur.

Die häufigste Kombination an Immunsuppressiva bestand beim Patientenkollektiv aus Tacrolimus (Prograf®) und Mycophenolat-Mofetil (MMF) (n = 39; 21,4 %). Danach folgte die Monotherapie mit Tacrolimus (Prograf®) (n = 23; 12,6 %) und die Kombination aus Tacrolimus (Prograf®), MMF und Prednisolon (n = 18; 9,9 %). Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Verteilung der verschiedenen immunsuppressiven Therapien.

**Tabelle 7: Verteilung der immunsuppressiven Therapien des Patientenkollektivs (n = 182)**

Variable	n, Fallzahl der Patienten (prozentualer Anteil)
<b>Häufigkeit der Immunsuppressiva:</b>	
Tacrolimus	
- Prograf®	89 (48,9 %)
- Advagraf®	14 (7,7 %)
Ciclosporin A	19 (10,4 %)
MMF	117 (64,3 %)
Prednisolon	41 (22,5 %)
Azathioprin	1 (0,5 %)
Sirolimus	33 (18,1 %)
Everolimus	32 (17,6 %)
<b>Kombinationen an Immunsuppressiva:</b>	
<i>Monotherapie</i>	
Tacrolimus (Prograf®)	23 (12,6 %)
Everolimus	13 (7,1 %)
Sirolimus	10 (5,5 %)
<i>2er Kombinationen</i>	
Tacrolimus (Prograf®) und MMF	39 (21,4 %)
MMF und Sirolimus	14 (7,7 %)
MMF und Everolimus	13 (7,1 %)
MMF und Tacrolimus (Advagraf®)	8 (4,4 %)
<i>3er Kombinationen</i>	
Tacrolimus (Prograf®), MMF und Prednisolon	18 (9,9 %)
<i>Andere Kombinationen</i>	44 (24,3 %)

MMF, Mycophenolat-Mofetil



## 4.2 Leberbiopsie

Tabelle 8 zeigt die Zusammenfassung der histologischen Auswertungen der Leberbiopsien.

**Tabelle 8: Histologische Auswertung der Leberbiopsien (n = 86)**

Variable	n, Fallzahl der Patienten (prozentualer Anteil)
<b>Fibrosestadien<sup>1</sup>:</b>	n = 86 Patienten
F 0	52 (60,5 %)
F 1	10 (11,6 %)
F 2	10 (11,6 %)
F 3	5 (5,8 %)
F 4	9 (10,5 %)
<b>Entzündungsgrad<sup>1</sup>:</b>	n = 85 Patienten
A 0	10 (11,8 %)
A 1	43 (50,6 %)
A 2	22 (25,8 %)
A 3	10 (11,8 %)
<b>Verfettung<sup>2</sup>:</b>	n = 85 Patienten
0 %	58 (68,2 %)
< 33 %	19 (22,4 %)
33 % - 66 %	6 (7,1 %)
> 66 %	2 (2,3 %)

Anmerkung: Bei n = 1 Patienten lag in dem Biopsiebefund keine Angabe zum Entzündungsgrad beziehungsweise zur Leberzellverfettung vor.

<sup>1</sup> nach *Batts und Ludwig* (13)

<sup>2</sup> nach *Brunt et al.* (26)

## 4.3 Elastographie

### 4.3.1 Transiente Elastographie (FibroScan®)

Die Fibroscan®-Messung war bei 25 von 182 Patienten (13,7 %) aufgrund von Übergewicht oder Adipositas (mittlerer BMI bei diesen Patienten  $32 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>; Median 32 kg/m<sup>2</sup>; Spannweite 19 – 45 kg/m<sup>2</sup>) nicht möglich. Der mittlere *stiffness*-Wert für das gesamte Patientenkollektiv (n = 157) lag bei  $10,0 \pm 10,7$  kPa (Median 6,1 kPa; Spannweite 2,6 – 73,5 kPa). Der mittlere *stiffness*-Wert des FibroScan® in

Abhängigkeit von den Fibrorestadien F 0 – 1 (n = 91), F 2 (n = 16) und F 3 – 4 (n = 50) lag bei 7,5 kPa, 16,1 kPa und 20,7 kPa.

#### **4.3.2 ARFI-Sonoelastographie**

Es lagen 182 gültige Messungen vor. Damit war der ARFI beim gesamten Patientenkollektiv durchführbar. Der Mittelwert der gemessenen Werte dieser 182 Patienten betrug  $1,50 \pm 0,7$  m/s (Median 1,27 m/s; Spanne 0,69 – 6,10 m/s). Die mittlere Messtiefe lag bei  $4,6 \pm 1,1$  cm.

#### **4.4 Multiparameter Scores**

##### **4.4.1 AST-to-Platelet Ratio Index (APRI)**

Der APRI konnte bei 181 Patienten berechnet werden. Der mittlere APRI für das gesamte Patientenkollektiv betrug  $0,24 \pm 0,2$  (0,17; 0,03 – 1,87).

##### **4.4.2 London Transplant Centres' (LTC-) Score**

Der LTC-Score konnte bei 179 Patienten berechnet werden. Der Mittelwert des LTC-Scores für das gesamte Patientenkollektiv lag bei  $18,36 \pm 33,5$  (8,77; 0,00 – 337,27).

##### **4.4.3 Forns-Index**

Der Forns-Index konnte bei 178 Patienten berechnet werden. Der mittlere Forns-Index für das gesamte Patientenkollektiv betrug  $5,53 \pm 2,1$  (5,45; -1,73 – 11,18).

##### **4.4.4 FIB-4**

Der FIB-4 konnte bei 181 Patienten berechnet werden. Der Mittelwert des FIB-4 für das gesamte Patientenkollektiv lag bei  $0,82 \pm 0,7$  (0,68; 0,03 – 3,98).

Die Mediane der transienten Elastographie und der serologischen Scores finden sich in Tabelle 9.

**Tabelle 9: Median der transienten Elastographie und der Multiparameter Scores (n = 182)**

Variable	Median [Spannweite] Anzahl der Patienten mit fehlenden Messergebnissen (Prozent)
FibroScan®	6,1 kPa [2,6 – 73,5] n = 25 (14 %)
ARFI	1,27 m/s [0,69 – 6,10] n = 0 (0 %)
APRI	0,17 [0,03 – 1,87] n = 1 (0,6 %)
LTC	8,77 [0,00 – 337,27] n = 3 (1,7 %)
Forns	5,45 [-1,73 – 11,18] n = 4 (2,2 %)
FIB-4	0,17 [0,03 – 1,87] n = 1 (0,6 %)

ARFI, acoustic radiation force impulse; APRI, AST-to-Platelet Ratio Index; LTC, London Transplant Centres

#### 4.5 Vergleich zwischen nicht-invasiven Verfahren und der Leberbiopsie

Der FibroScan® korrelierte in dem Patientenkollektiv signifikant mit den histologischen Fibrosestadien ( $r = 0,562$ ;  $p < 0,001$ ). Zum globalen Vergleich der Fibrosestadien mit dem FibroScan® wurden die Messwerte des FibroScan® nach den Cut-off-Werten von *Beckebaum et al.* (14) in Fibrosestadien eingeteilt und mittels des Kruskal-Wallis-Test mit den histologischen Werten verglichen. Es lagen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen F 0 – 1 (geringe Fibrose), F 2 (mittlere Fibrose) und F 3 – 4 (fortgeschrittene Fibrose) vor ( $p < 0,001$ ). Die Korrelationen zwischen ARFI, APRI, LTC-Score sowie Forns-Index und den histologischen Fibrosestadien waren signifikant ( $p < 0,01$ ), jedoch mäßig bis gering ausgeprägt ( $r = 0,504$ ;  $r = 0,369$ ;  $r = 0,416$  und  $r = 0,342$ ). Zwischen FIB-4 und den histologischen Fibrosestadien bestand keine

signifikante Korrelation ( $p = 0,236$ ). In Tabelle 10 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

**Tabelle 10: Korrelationen zwischen den einzelnen nicht-invasiven Verfahren und den histopathologischen Fibrosestadien (n = 182)**

Variable	Histologisch determiniertes Fibrosestadium		
	Korrelationskoeffizient (Spearman), r	Signifikanz, p	Fallzahl der Patienten, n
FibroScan®	r = 0,562	p < 0,001	n = 75
ARFI	r = 0,504	p < 0,001	n = 86
APRI	r = 0,369	p < 0,001	n = 86
LTC	r = 0,416	p < 0,001	n = 84
Forns	r = 0,342	p = 0,001	n = 84
FIB-4	r = 0,129	p = 0,236	n = 86

ARFI, acoustic radiation force impulse; APRI, AST-to-Platelet Ratio Index; LTC, London Transplant Centres

#### 4.6 Vergleich zwischen einzelnen nicht-invasiven Verfahren

Die besten Korrelationswerte erreichten Forns-Index und FIB-4 ( $r = 0,714$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 178$ ), FibroScan® und ARFI ( $r = 0,606$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 157$ ) und Forns-Index und APRI ( $r = 0,654$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 178$ ). Eine Übersicht der Korrelationsergebnisse ist in Tabelle 11 dargestellt. Die signifikanten Korrelationen sind visuell hervorgehoben.

Tabelle 11: Korrelationen zwischen den einzelnen nicht-invasiven Verfahren ( $n = 182$ )

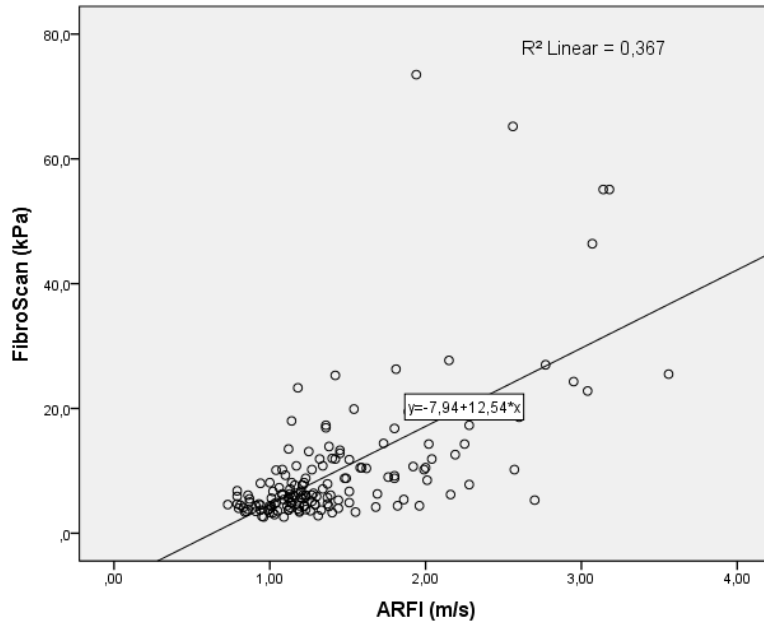
Variable	FibroScan®	ARFI	APRI	LTC	Forns	FIB-4
FibroScan®	—	<b><math>r = 0,606</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 157</math></b>	<b><math>r = 0,466</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 156</math></b>	<b><math>r = 0,236</math> <math>p = 0,003</math> <math>n = 153</math></b>	<b><math>r = 0,367</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 153</math></b>	$r = 0,099$ $p = 0,217$ $n = 156$
ARFI	<b><math>r = 0,606</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 157</math></b>	—	<b><math>r = 0,354</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 181</math></b>	$r = 0,120$ $p = 0,110$ $n = 179$	$r = 0,264$ $p = 0,110$ $n = 179$	<b><math>r = 0,153</math> <math>p = 0,040</math> <math>n = 181</math></b>
APRI	<b><math>r = 0,466</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 156</math></b>	<b><math>r = 0,354</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 181</math></b>	—	<b><math>r = 0,513</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 179</math></b>	<b><math>r = 0,564</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 178</math></b>	<b><math>r = 0,378</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 181</math></b>
LTC	<b><math>r = 0,236</math> <math>p = 0,003</math> <math>n = 154</math></b>	$r = 0,120$ $p = 0,110$ $n = 179$	<b><math>r = 0,513</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 179</math></b>	—	<b><math>r = 0,245</math> <math>p = 0,001</math> <math>n = 177</math></b>	$r = 0,138$ $p = 0,065$ $n = 179$
Forns	<b><math>r = 0,367</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 153</math></b>	<b><math>r = 0,264</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 178</math></b>	<b><math>r = 0,564</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 178</math></b>	<b><math>r = 0,245</math> <math>p = 0,001</math> <math>n = 177</math></b>	—	<b><math>r = 0,714</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 178</math></b>
FIB-4	$r = 0,099$ $p = 0,217$ $n = 156$	$r = 0,153$ $p = 0,040$ $n = 181$	<b><math>r = 0,378</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 181</math></b>	$r = 0,138$ $p = 0,065$ $n = 179$	<b><math>r = 0,714</math> <math>p &lt; 0,001</math> <math>n = 178</math></b>	—

ARFI, acoustic radiation force impulse; APRI, AST-to-Platelet Ratio Index; LTC, London Transplant Centres; r, Spearman-Korrelationskoeffizient; p, Signifikanz; n, Fallzahl der Patienten

#### 4.6.1 Vergleich zwischen FibroScan® und ARFI

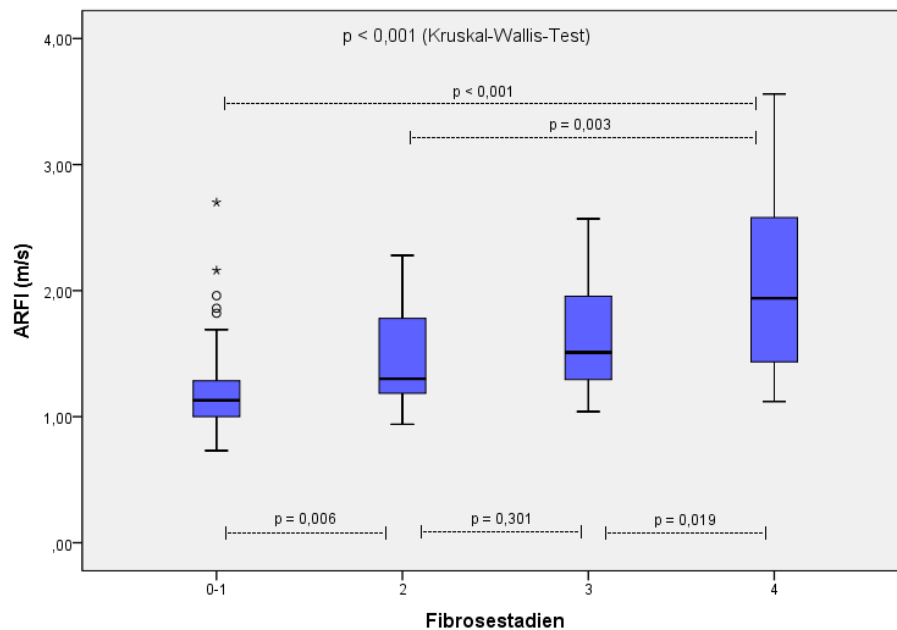
Wie in Tabelle 11 dargestellt, zeigte sich zwischen FibroScan® und ARFI eine signifikante Korrelation für LTX-Patienten ( $r = 0,606$ ;  $p < 0,001$ ). In dem Streudiagramm in Abbildung 17 ist die Beziehung zwischen FibroScan® und ARFI visualisiert. Mittels der Formel für die Regressionsgerade ließ sich bei einem vorgegebenen Wert des ARFI der zugehörige FibroScan®-Wert berechnen ( $y = 7,94 + 12,54x$ ). Der Wert  $R^2$  ist das Quadrat des Spearman-Korrelationskoeffizienten und ist ein Qualitätsmerkmal des Regressionsmodells. Bei einem Wert größer als 0,5 handelt es sich um ein gutes prädiktives Modell. In dieser Arbeit lag  $R^2$  bei 0,367.

Abbildung 18 präsentiert ein Boxplot, welches die Ergebnisse des ARFI für die Fibrosestadien F0 – F1 (geringe Fibrose), F2 (mittlere Fibrose), F3 (fortgeschrittene Fibrose) und F4 (Zirrhose) darstellt. Die Fibrosestadien wurden anhand der Cut-off-Werte für den FibroScan® für LTX-Patienten nach *Beckebaum et al.* (14) eingeteilt. Ein globaler Vergleich zwischen den Fibrosestadien und dem ARFI mittels des Kruskal-Wallis-Test zeigte, dass sich die ARFI-Werte für die einzelnen Stadien signifikant unterscheiden lassen ( $p < 0,001$ ). Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass sich grundsätzlich weiter entfernte Stadien wie F0 – F1 und F4 ( $p < 0,001$ ) und F0 – F1 und F3 ( $p < 0,001$ ) besser diskriminieren lassen als benachbarte Stadien wie F2 und F3 ( $p = 0,301$ ) und F3 und F4 ( $p = 0,019$ ). Insgesamt waren jedoch bis auf den Vergleich zwischen F2 und F3 sowie F3 und F4 die ARFI-Werte für alle anderen Stadien signifikant unterschiedlich. In diesem Zusammenhang ist kritisch anzumerken, dass die Anzahl der Patienten in den Fibrosestadien F2 ( $n = 16$ ), F3 ( $n = 19$ ) und F4 ( $n = 31$ ) im Vergleich zu den Fibrosestadien F0 – F1 ( $n = 91$ ) gering war.



**Abbildung 17: Streudiagramm: FibroScan® und ARFI**

ARFI, acoustic radiation force impulse



**Abbildung 18: Boxplot: ARFI Ergebnisse für jedes Fibrosestadium (eingeteilt durch den FibroScan®)**

Folgende Werte wurden im Boxplot dargestellt: Minimum, Unteres Quartil (die kleinsten 25 % der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Kennwert), Median, Oberes Quartil (die kleinsten 75 % der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Kennwert), Maximum, Interquartilsabstand = Ausdehnung der Box (Wertebereich, in dem sich die mittleren 50 % der Daten befinden), Ausreißer

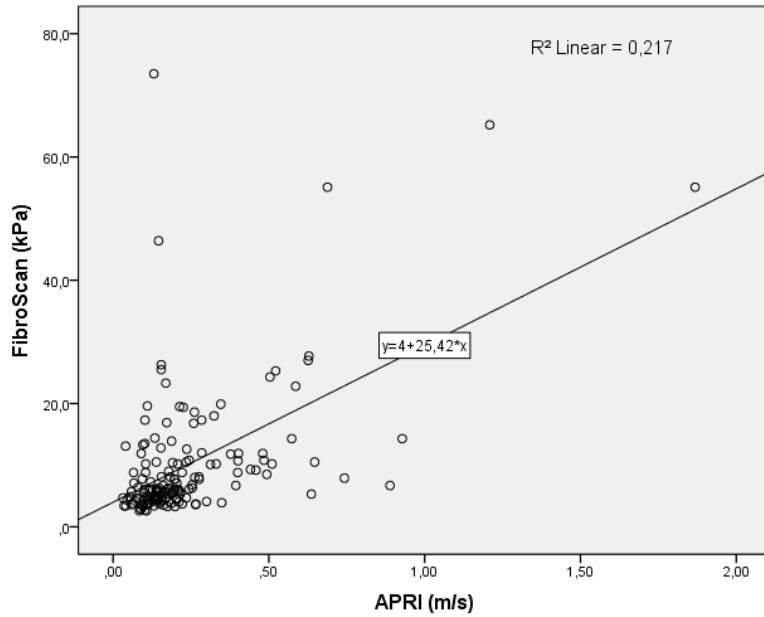
ARFI, acoustic radiation force impulse

#### 4.6.2 Vergleich zwischen FibroScan® und APRI

Wie in Tabelle 11 dargestellt, zeigte sich für LTX-Patienten ( $r = 0,479$ ;  $p = 0,018$ ) eine nur mäßige Korrelation zwischen FibroScan® und APRI. Im Streudiagramm in Abbildung 19 ist die Beziehung von FibroScan® und APRI visualisiert. Mittels der Formel für die Regressionsgerade ließ sich bei einem vorgegebenen Wert des APRI der zugehörige FibroScan®-Wert für LTX-Patienten berechnen ( $y = 4 + 25,42x$ ). Bei einem Wert von  $R^2 = 0,217$  war das vorliegende Regressionsmodell nicht aussagekräftig.

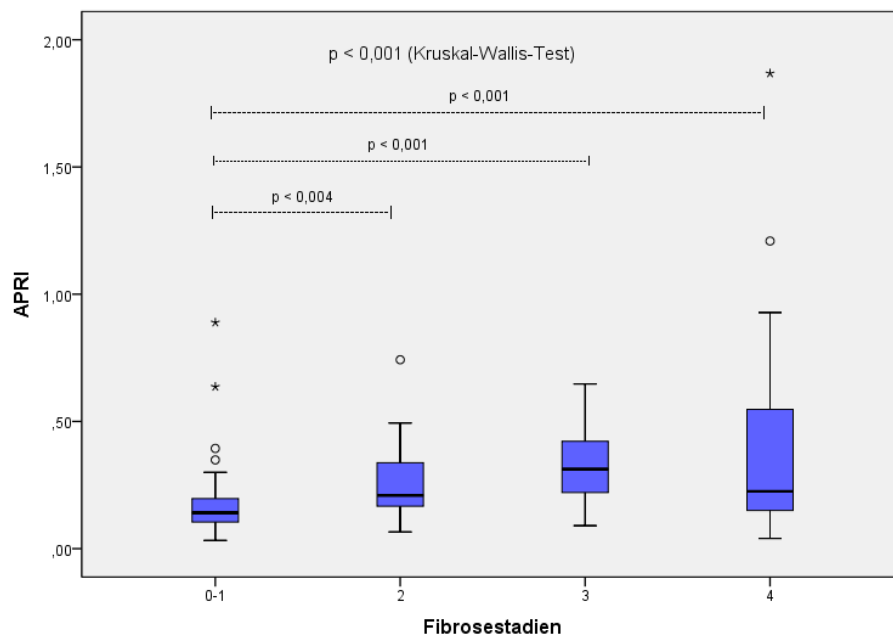
In Abbildung 20 wird ein Boxplot präsentiert, welche die Ergebnisse des APRI für die einzelnen Fibrosestadien darstellt. Die Fibrosestadien wurden anhand der Cut-off-Werte für den FibroScan® für LTX-Patienten nach Beckebaum et al. (14) eingeteilt. Für LTX-Patienten zeigte ein globaler Vergleich zwischen den Fibrosestadien und dem APRI mittels des Kruskal-Wallis-Test, dass sich die APRI-Werte für die einzelnen Stadien signifikant unterscheiden lassen ( $p < 0,001$ ). Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass weiter entfernte Stadien wie F0 – F1 und F4 ( $p < 0,001$ ) und F0 – F1 und F3 ( $p < 0,001$ ) sich besser diskriminieren lassen als benachbarte Stadien wie F2 und F3 ( $p = 0,182$ ) und F3 und F4 ( $p = 0,596$ ). Die Unterscheidung der APRI-Werte zwischen den Stadien F0 – F1 und F3 war signifikant möglich ( $p = 0,004$ ), die zwischen F2 und F4 nicht ( $p = 0,703$ ). In diesem Zusammenhang ist kritisch anzumerken, dass die Anzahl der Patienten in den Fibrosestadien F2 ( $n = 16$ ), F3 ( $n = 19$ ) und F4 ( $n = 31$ ) im Vergleich zu den Fibrosestadien F0 – F1 ( $n = 91$ ) gering war.





**Abbildung 19: Streudiagramme: FibroScan® und APRI**

APRI, AST-to-Platelet Ratio Index



**Abbildung 20: APRI Ergebnisse für jedes Fibrosestadium (eingeteilt durch den FibroScan®)**

Folgende Werte wurden im Boxplot dargestellt: Minimum, Unteres Quartil (die kleinsten 25 % der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Kennwert), Median, Oberes Quartil (die kleinsten 75 % der Datenwerte sind kleiner oder gleich diesem Kennwert), Maximum, Interquartilsabstand = Ausdehnung der Box (Wertebereich, in dem sich die mittleren 50 % der Daten befinden), Ausreißer

APRI, AST-to-Platelet Ratio Index

#### 4.6.3 Vergleich zwischen FibroScan® und LTC-Score, Forns-Index und FIB-4

Tabelle 11 zeigt die Korrelationen zwischen LTC-Score, Forns-Index und FIB-4 zur transienten Elastographie (FibroScan®) bei LTX-Patienten. Bei keinem der drei Scores konnte eine bedeutende Korrelation zum FibroScan® festgestellt werden (LTC-Score:  $r = 0,236$ ;  $p = 0,003$ ;  $n = 153$ ; Forns-Index:  $r = 0,367$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 153$ ; FIB-4:  $r = 0,099$ ;  $p = 0,217$ ;  $n = 156$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1 Transiente Elastographie (FibroScan®)

#### 5.1.1 Klinische Relevanz

Die Leberbiopsie ist ein wichtiges diagnostisches und prognostisches Verfahren bei der Behandlung und postoperativen Betreuung von LTX-Patienten. Insbesondere bei HCV-infizierten LTX-Patienten ist die genaue Bestimmung der Leberfibrose essentiell, um die Notwendigkeit einer antiviralen Therapie abschätzen zu können (14). Regelmäßige Kontroll-Leberbiopsien bei nicht-viralen Lebererkrankungen werden kontrovers diskutiert und finden aufgrund der Invasivität wenig Akzeptanz bei den Patienten (80). Die geringe Anzahl von Studien, die bezüglich Kontroll-Biopsien bei Patienten nach einer LTX vorliegen, zeigten eine hohe Prävalenz von pathologisch veränderter Histologie bei normaler Leberfunktion (105, 109). Einen ersten Hinweis auf pathologische Veränderungen der Leber können auch leberspezifische Bluttests geben. Dennoch kann auch bei dieser Diagnostik eine vermehrte Leberfibrosierung bei LTX-Patienten vorliegen, obwohl die leberspezifischen Bluttests stabil sind. So gibt es einen dringenden Bedarf an validen, nicht-invasiven Verfahren zur Bestimmung der Leberfibrose (6), welche Kontroll-Biopsien ergänzen und reduzieren können. Dabei werden in erster Linie elastographische Verfahren wie der FibroScan® und der ARFI sowie Multiparameter Scores berücksichtigt. Aufgrund der zunehmenden Erkenntnis, dass die Leberbiopsie im klinischen Alltag nur eingeschränkt möglich ist, erfahren die nicht-invasiven Techniken seit Jahren stets weitere Verbesserungen (8).

In dieser NIS lag ein Schwerpunkt auf der Frage nach der klinischen Relevanz nicht-invasiver Verfahren der Fibrosemessung im Vergleich zur transienten Elastographie bei LTX-Patienten. Dabei wurde der FibroScan® zuerst mit den histologischen Fibrorestadien verglichen. Bis auf eine HCV-Infektion wurden alle Indikationen für eine LTX eingeschlossen. Da nahezu alle HCV-Patienten im Gegensatz zur untersuchten Kohorte üblicherweise eine Rekurrenz der Grunderkrankung im Transplantat aufweisen, hätte die Subgruppe separat untersucht werden müssen.

Aufgrund der geringen Anzahl an transplantierten HCV-Patienten am UKM wurde daher auf den Einschluss dieser Patienten verzichtet.

Die Progression einer Leberfibrose kann durch Risikofaktoren begünstigt werden. Bei den meisten LTX-Patienten gibt es mehrere Risikofaktoren, die zu einem beschleunigten Fortschreiten der Transplantatfibrose führen können (53, 102, 106). Bei HCV-Patienten ist die virale Reinfektion der bedeutendste Faktor für eine Schädigung der Hepatozyten. Dies könnte die schnellere Progression der Leberfibrose bei Hepatitis-C-Patienten im Vergleich zu denen erklären, die aus anderen Indikationen ein Transplantat erhielten (14). Als entscheidendste Risikofaktoren bei nicht-HCV-Patienten gelten ein metabolisches Syndrom, eine nicht-alkoholische Steatohepatitis, eine biliäre Obstruktion, chirurgische Faktoren und profibrotische Effekte von Calcineurin Inhibitoren (14). In dieser Arbeit litten 37 Patienten (20,3 %) an einem metabolischen Syndrom.

Der Vergleich zwischen FibroScan® und Leberbiopsie ergab in dieser NIS eine signifikante Korrelation in der untersuchten Kohorte ( $r = 0,562$ ;  $p < 0,001$ ). In der Literatur, die bisher über den FibroScan® bei LTX-Patienten publiziert wurde, dominiert die Metaanalyse von *Adebajo et al.* (8), welche insgesamt zehn Studien aus den Jahren 2006 bis 2010 betrachtete, die sich auf LTX-Patienten mit einer HCV-Infektion bezogen. Dort wurden zwar geringe qualitative Unterschiede des FibroScan® im Vergleich zum noch gültigen Goldstandard – der Leberbiopsie – zwischen den einzelnen Studien festgestellt und diskutiert, jedoch wurde der FibroScan® insgesamt als ein zuverlässiger diagnostischer Test zum Ausschluss einer Leberzirrhose angesehen. *Adebajo et al.* (8) folgerten in ihrer Literaturarbeit, dass ein geringer FibroScan®-Wert eine Zirrhose ( $F = 4$ ) bei rekurrerender HCV-Infektion nach Transplantation ausschließt und eine Leberbiopsie in diesem Fall vermieden werden kann (8). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2013 von *Barrault et al.* (12) konkludierte, dass der FibroScan® transplantierte Patienten mit signifikanter Fibrose ( $F \geq 2$ ) exakt identifizieren kann. Der FibroScan® sei ein zuverlässiges, nicht-invasives Verfahren, um eine fortschreitende Fibrosierung des Transplantates bei rekurrerender HCV-Infektion sowie bei Patienten mit anderen Indikationen zur LTX festzustellen. Die transiente Elastographie könne damit die Anzahl

der invasiven Untersuchungen reduzieren (12). Der FibroScan® gilt somit als ein etabliertes Verfahren bei LTX-Patienten.

Die geringen Fallzahlen von histologischen Fibrosestadien  $F \geq 3$  hätten die Aussagekraft der NIS in Bezug auf den Vergleich der nicht-invasiven Verfahren mit den Ergebnissen der Leberbiopsie eingeschränkt. Als Referenz wurde deswegen die bereits für LTX-Patienten in der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Beckebaum und Herrn Prof. Dr. Cicinnati validierte transiente Elastographie (FibroScan®) für den Vergleich mit den anderen nicht-invasiven Verfahren (ARFI, Multiparameter Scores) verwendet.

### 5.1.2 Limitierende Faktoren bei FibroScan®-Messungen

Es gibt einige spezifische Patientencharakteristika, die die transiente Elastographie (FibroScan®) beeinflussen können. Messfehler mit dem FibroScan® können bei erhöhtem BMI auftreten. Dieser ist als ein die Aussagekraft des FibroScan® limitierender Faktor bekannt (8). *Kamphues et al.* (64) beschrieben in ihrer Studie aus dem Jahr 2010, dass der FibroScan® bei einem BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  (AUROC-Wert von 0,91) deutlich sicherer in der richtigen Diagnose einer Zirrhose ist als bei einem BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  (AUROC-Wert von 0,83). In dieser Arbeit war die FibroScan®-Messung bei 25 von 182 Patienten nicht möglich (13,7 %). Ansonsten ist auch erwiesen, dass das Ausmaß der hepatischen Entzündung, das Geschlecht und ein metabolisches Syndrom die Elastographiemessung beeinflussen können (99). Dasselbe gilt für Gallengangstenosen und Rejektionen, welche zu einer erhöhten Elastographiemessung führen können (82).

Auch die Reproduzierbarkeit der FibroScan®-Ergebnisse wurde in der Literatur diskutiert. Obwohl die Reproduzierbarkeit bei mehreren Untersuchungen eines einzelnen Behandlers oder zwischen verschiedenen Behandlern („*intraoperator and interoperator reproducibility*“) gut ist, kann der Variationskoeffizient bei einigen Patienten hoch sein (28). Es wird angenommen, dass sich die Erfahrung des Behandlers positiv auf das Messergebnis auswirkt, dies ist jedoch nicht durch Studien belegt (8). In dieser NIS wurden die FibroScan®- Messungen von erfahrenen Untersuchern durchgeführt.

In der frühen Phase nach einer Transplantation können höhere Messwerte beobachtet werden, da es während der ersten Posttransplant-Monate zu gehäuften Komplikationen, wie einer akuten Hepatitis, einer akuten Rejektion oder vaskulären oder biliären Problemen, kommen kann. Diese können die Messung des FibroScan® unabhängig von dem Grad der Leberfibrose beeinflussen (29). Weitere spezifische Posttransplant-Faktoren können auch anatomische Lageveränderungen sein, die trotz genauerer Messpunktbestimmung mittels Ultraschall das Messergebnis beeinflussen können (12).

## **5.2 Weitere nicht-invasive Verfahren im Vergleich zur transienten Elastographie**

Ein wesentlicher Schwerpunkt der Arbeit war der Vergleich zwischen dem FibroScan® und anderen nicht-invasiven Verfahren (ARFI und Multiparameter Scores). Kritisch muss angemerkt werden, dass die Fallzahlen für die FibroScan®-Fibrosestadien (F2, F3 und F4) im Vergleich mit ARFI und APRI gering waren. Dies schränkt die Aussage über die Vergleichbarkeit in höheren Fibrosestadien zwischen FibroScan® und ARFI beziehungsweise APRI ein.

### **5.2.1 ARFI**

Die ARFI-Sonoelastographie ist ein anderes elastographisches Verfahren zur Fibrosemessung und ist in ein normales Ultraschallgerät integriert. In dieser Arbeit wurde der diagnostische Wert des ARFI mit der der transienten Elastographie (FibroScan®) verglichen. Bei der Betrachtung von FibroScan® und ARFI zeigte sich eine signifikante Korrelation ( $r = 0,606$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 157$ ). In einer Studie von *Crespo et al.* (35) aus dem Jahr 2012 ergab sich eine höhere Korrelation zwischen ARFI und FibroScan® bei nicht-transplantierten Patienten ( $r = 0,826$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 59$ ) sowie bei transplantierten Patienten ( $r = 0,887$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 87$ ) (35). Der ARFI wurde von *Crespo et al.* (35) als genauso effektiv in der nicht-invasiven Bestimmung der Leberfibrose wie der FibroScan® beurteilt. In dieser NIS wurden die FibroScan®-Ergebnisse zusätzlich in Fibrosestadien mittels Cut-off-Werten nach *Beckebaum et al.* (14) eingeteilt und danach die ermittelten Fibrosestadien und die ARFI-Messwerte miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich, dass der ARFI im globalen Vergleich mittels

des Kruskal-Wallis-Test eindeutig zwischen den einzelnen Fibrosestadien unterscheiden kann ( $p < 0,001$ ). Auch die Unterscheidung zwischen einzelnen Gruppen mittels des Mann-Whitney-U-Test war bei weiter entfernten Fibrosestadien signifikant ( $F_0 - F_1$  und  $F_4$ ,  $p < 0,001$ ,  $F_2$  und  $F_4$ ,  $p = 0,003$ ). Die Fähigkeit zur Diskriminierung zwischen den Fibrosestadien bestätigte auch eine Studie von *Wildner et al.* (124) aus dem Jahr 2014 zu LTX-Patienten. Dort lagen die AUROC-Werte für die Genauigkeit der Bestimmung von  $F \geq 1$  bei 74 %, von  $F \geq 2$  bei 73 %, von  $F \geq 3$  bei 93 % und von  $F_4$  bei 80 % (124). Damit scheint sich der ARFI hervorragend für die Bestimmung einer fortgeschrittenen Fibrose ( $F \geq 3$ ) zu eignen. In Bezug auf die histologischen Ergebnisse ergab sich eine Korrelation mit den ARFI-Messungen von 0,504 ( $p < 0,001$ ,  $n = 86$ ). Damit war die Korrelation ähnlich stark wie bei den Studien von *Wildner et al.* (124) ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,008$ ;  $n = 22$ ) und *Liao et al.* (72) ( $r = 0,539$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 57$ ) aus dem Jahr 2014, die ebenfalls bei LTX-Patienten durchgeführt wurden.

Im Vergleich der beiden Geräte in Bezug auf die klinische Performance scheint der ARFI überlegen. Während die ARFI-Messung in dieser NIS bei jedem Patienten möglich war, war dies bei 13,7 % ( $n = 25$  von insgesamt 182 Patienten) beim FibroScan® nicht der Fall. Bei einer Studie von *Bota et al.* (22) aus dem Jahr 2013 war die Misserfolgsrate bei nicht-transplantierten Patienten mit dem FibroScan® dreifach höher als mit dem ARFI. Eine zweite Studie von *Bota et al.* (23) aus dem darauffolgenden Jahr (2014) untersuchte Risikofaktoren für unmögliche oder unzuverlässige ARFI-Messungen. Dabei wurden ein Alter über 58 Jahre, das männliches Geschlecht und ein BMI über 27,7 kg/m<sup>2</sup> als Risikofaktoren festgestellt, aber ihr Einfluss war deutlich geringer als bei der transienten Elastographie (23). Die ARFI-Software ist im Gegensatz zum FibroScan®, der ein Einzelgerät darstellt, in ein Ultraschallgerät integriert. Die Möglichkeit, die ARFI-Messung und eine Leberoberflächenbetrachtung durch Ultraschall gleichzeitig durchzuführen, ist ein großer, insbesondere auch zeitökonomischer Vorteil des ARFI im Vergleich zum FibroScan® im klinischen Alltag. (35).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der ARFI signifikant mit dem FibroScan® korreliert und damit ebenfalls ein geeignetes nicht-invasives Verfahren zur

Bestimmung der Leberfibrose bei LTX-Patienten ist. Wie der FibroScan® kann der ARFI histologische Verlaufskontrollen nach einer LTX reduzieren, jedoch trotz guter Ergebnisse aktuell die Leberbiopsie nach einer LTX nicht vollständig ersetzen. Vorteilhaft für die Genauigkeit der Fibrosebestimmung erscheint die Kombination mit serologischen Parametern in Form von Multiparameter Scores. In einer Studie mit transplantierten Kindern von *Pinto et al.* (89) erwies sich die Kombination aus ARFI und der AST-to-ALT Ratio als besonders günstig. Kritisch sollten erhöhte ARFI-Messungen im Kontext einer obstruktiven Cholestase oder einer aktiven hepatischen Inflammation betrachtet werden (124). Als besonders positiv sind beim ARFI die hohe Erfolgsquote bei den Messungen sowie die Integration der Apparatur in ein Ultraschallgerät hervorzuheben.

### 5.2.2 APRI

Der Multiparameter Score APRI ist der Quotient aus der Anzahl der Thrombozyten und der AST. In dieser NIS war die Korrelation zwischen APRI und FibroScan® für LTX-Patienten signifikant, jedoch nur mäßig ausgeprägt ( $r = 0,466$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 156$ ). Der APRI konnte ebenfalls signifikant unterscheiden, ob eine geringe Fibrose (F0 – F1) oder eine fortgeschrittene Fibrose ( $F \geq 3$ :  $p < 0,001$ ) beziehungsweise bereits eine Zirrhose (F4:  $p < 0,001$ ) vorliegt. Der APRI wurde bei LTX-Patienten in der Literatur insbesondere bei LTX-Patienten mit anderen Indikationen als eine HCV-Infektion nur unzureichend untersucht.

Eine Übersichtsarbeit von Cholongitas (32), welche insgesamt 14 Studien zwischen 2005 und 2010 zur Bestimmung der Leberfibrose bei HCV-Rekurrenz nach LTX betrachtete, wies nach, dass der APRI diagnostisch sicherer als alle anderen untersuchten serologischen Scores war (mittlerer AUROC-Wert von 0,75). Als einziger Score war nur der APRI der transienten Elastographie in Form des FibroScan® (AUROC-Wert von 0,88) nicht unterlegen (32). Trotzdem kamen bei genauerer Betrachtung der Übersichtsarbeit die einzelnen Studien zu stark abweichenden Ergebnissen bezüglich der diagnostischen Wertigkeit des APRI. Dabei wurde diskutiert, ob der APRI eine signifikante Fibrosierung der Leber ( $F \geq 2$ ) feststellen kann. *Kamphues et al.* (64), *Harada et al.* (59) und *Cross et al.* (36) bestätigten die signifikante Korrelation zwischen



dem APRI und den histologischen Fibrorestadien ( $p < 0,05$ ), doch die Möglichkeit zur erfolgreichen Bestimmung einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) war mit AUROC-Werten von 0,68, 0,70 und 0,72 mäßig. Bei *Rigamonti et al.* (95) lag der AUROC-Wert sogar noch niedriger für die Bestimmung von  $F \geq 2$  (0,59) und war nicht signifikant ( $p = 0,17$ ). In diesen Studien (59, 64, 95) war die transiente Elastographie (FibroScan®) dem APRI deutlich überlegen in der Bestimmung einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) mit AUROC-Werten von 0,81; 0,92 und 0,78. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von *Toniutto et al.* (117) und *Corradi et al.* (33) bezüglich des APRI. Dort wurden AUROC-Werte des APRI in Höhe von 0,801 (117) und 0,815 (33) für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) festgestellt. Während *Toniutto et al.* (117) keinen Vergleich mit der transienten Elastographie (FibroScan®) durchführten, war bei *Corradi et al.* (33) trotz positiver Einschätzung des APRI die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie wesentlich höher als die des APRI für  $F \geq 2$  (AUROC-Wert von 0,943). Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse zur diagnostischen Wertigkeit des APRI können im Studiendesign liegen, so divergierte die Anzahl der untersuchten Patienten in den verschiedenen Studien stark. Auch die Durchführung sowie die histologische Auswertung der Leberbiopsie mittels histologischer Scores als Referenzwert beziehungsweise Goldstandard war in den verschiedenen Studien der Übersichtsarbeit nicht einheitlich (32). Im Jahr 2010 erschien eine Studie von *Beckebaum et al.* (14), welche HCV-infizierte LTX-Patienten und LTX-Patienten, die aus anderen Indikationen ein Transplantat erhielten, erstmals in zwei Subgruppen getrennt untersuchte. Dabei wurden die transiente Elastographie (FibroScan®) sowie verschiedene serologische Scores, unter anderem der APRI, untersucht. Grundsätzlich fiel auf, dass alle serologischen Scores bei HCV-Patienten diagnostisch genauer waren als bei nicht-HCV-Patienten. Das dürfte daran liegen, dass die meisten Scores ursprünglich für HCV- sowie für nicht-transplantierte Patienten entwickelt wurden. Insofern bedarf es also neuer Scores für transplantierte Patienten, die sowohl für HCV- als auch für nicht-HCV-Patienten gültig sind. *Beckebaum et al.* (14) stellten in ihrer Studie von 2010 einen speziell für LTX-Patienten entwickelten Score vor (FibroTransplant Score), der sehr hohe AUROC-Werte für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose ( $F \geq 3$ ) bei HCV-

Patienten (0,90) und nicht-HCV-Patienten (0,91) erzielte. Die prädiktiven Werte des APRI für die Bestimmung einer fortgeschrittenen Fibrose ( $F \geq 3$ ) lagen bei *Beckebaum et al.* (14) bei AUROC-Werten von 0,81 bei HCV-Patienten und bei 0,71 bei nicht-HCV-Patienten. Die entsprechenden AUROC-Werte für den FibroScan® waren 0,97 für HCV-Patienten und 0,88 für nicht-HCV-Patienten. Eine Zirrhose ( $F = 4$ ) konnte der APRI sowohl bei HCV-Patienten (0,92) als auch bei nicht-HCV-Patienten (0,73) besser als eine fortgeschrittene Fibrose bestimmen. Aber auch hier lagen die AUROC-Werte bei dem FibroScan® höher (0,99 für HCV-Patienten und 0,97 für nicht-HCV-Patienten) (14), sodass diese Studie mit den Ergebnissen der Übersichtsarbeit von *Cholongitas et al.* (32) übereinstimmend zu dem Resultat kommt, dass der FibroScan® dem APRI überlegen ist. Eine Studie von *Wildner et al.* (124) aus dem Jahr 2014 untersuchte den APRI bei 58 LTX-Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen und verglich ihn mit der ARFI-Sonoelastographie. Die Korrelation zwischen APRI und ARFI betrug 0,44 ( $p < 0,001$ ). Der ARFI zeigte eine diagnostisch bessere Leistung als der APRI. Der prädiktive Wert für eine fortgeschrittene Fibrose ( $F \geq 3$ ) lag beim ARFI bei einem AUROC-Wert von 0,620 ( $p = 0,002$ ), dagegen beim APRI nur bei 0,446 ( $p = 0,038$ ) (124).

Wie alle serologischen Scores ist der APRI anfällig für Fehler. Besonders problematisch bei LTX-Patienten ist die häufige Erniedrigung der Thrombozytenzahl. Nach einer LTX kann es trotz guter Transplantatfunktion zu einer bleibenden Splenomegalie kommen, die zu einer verringerten Thrombozytenzahl führt. Ebenfalls können Fluktuationen des AST im Serum auftreten, die durch Komorbiditäten im Zusammenhang mit der LTX entstehen. Es ist bekannt, dass diese beiden Faktoren den APRI beeinflussen (95). Auch andere Scores, wie der Forns-Index, der FIB-4, der Fibrometer, der FibroIndex und der LokScore, welche die Anzahl der Thrombozyten in der Formel miteinbeziehen, müssen kritisch bewertet werden. Zusätzlich vermuten *Toniutto et al.* (117) eine Abhängigkeit des APRI vom Geschlecht. So soll der APRI besser für Frauen als für Männer geeignet sein (117). Die Ursachen hierfür sind bisher nicht geklärt. Die drei oben genannten Einflussfaktoren (Thrombozytenzahl, AST und Geschlecht) dürften der Grund für die geringe Korrelation zwischen APRI und

FibroScan® in dieser Arbeit sein. Zusätzlich scheint der APRI bei HCV-Patienten bessere Ergebnisse zu liefern. Diese Patienten wurden allerdings aus der NIS ausgeschlossen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der APRI bei LTX-Patienten aufgrund möglicher Fehlerquellen, wie insbesondere der Thrombozytenzahl und der AST, kritisch diskutiert wird. Trotzdem konnte er in einzelnen Studien gute Ergebnisse bei der Bestimmung einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) erreichen und scheint mehr Potenzial als andere serologischen Scores zu haben. Im Vergleich mit der transienten Elastographie (FibroScan®) und der ARFI-Sonoelastographie ist er aber deutlich unterlegen. Insofern kann der APRI ergänzend zu FibroScan® oder ARFI genutzt werden, ist jedoch als einziges diagnostisches Verfahren ungeeignet.

### 5.2.3 LTC-Score, Forns-Index und FIB-4

Der LTC-Score wurde 2010 direkt für LTX-Patienten entwickelt (36). Wie alle anderen serologischen Scores wurde der Score zuerst für HCV-Patienten mit einem Lebertransplantat entwickelt. Da bisher keine weitere Studie bezüglich des LTC-Scores publiziert wurde, gibt es keine Vergleichswerte für den LTC-Score bei LTX-Patienten mit anderen Grunderkrankungen. In dieser Arbeit lag die Korrelation zwischen dem LTC-Score und der transienten Elastographie (FibroScan®) nur bei 0,236 ( $p = 0,003$ ,  $n = 153$ ). Ergebnisse von *Cross et al.* (36) bei LTX-Patienten mit einer HCV-Infektion zeigten eine zuverlässige Korrelation. Dort lag die diagnostische Genauigkeit des LTC-Scores über der des APRI. Die prädiktiven Werte für die Bestimmung einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) lagen bei AUROC-Werten von 0,78 (LTC) und 0,72 (APRI). Die Korrelation zwischen LTC-Score beziehungsweise APRI und den histologischen Fibrorestadien lag bei 0,62 ( $p < 0,0001$ ) und 0,46 ( $p < 0,001$ ). Sowohl der LTC-Score als auch der APRI konnten Patienten mit fortgeschrittener Fibrose ( $F \geq 3$ ) und mit geringer Fibrose ( $F_0 - F_1$ ) signifikant unterscheiden (für LTC und APRI jeweils  $p < 0,0001$ ) (36). Obwohl der LTC-Score laut der Studie von *Cross et al.* (36) bei LTX-Patienten mit HCV-Infektion vielversprechend erscheint, ist er gemäß den Ergebnissen dieser NIS nicht zur Bestimmung der Leberfibrose bei LTX-Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen geeignet.

Der Forns-Index wurde im Jahr 2002 entwickelt, um bei nicht-transplantierten HCV-Patienten eine signifikante Fibrose ( $F \geq 2$ ) bestimmen zu können. In dieser NIS wurde der Forns-Index mit der transienten Elastographie (FibroScan®) verglichen. Dabei war die Korrelation signifikant, aber sehr gering ( $r = 0,367$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 153$ ). *Toniutto et al.* (117) präsentierten 2007 eine Studie zu LTX-Patienten mit einer HCV-Infektion. In jener Studie war die Korrelation mit den histologischen Fibrorestadien ( $r = 0,352$ ;  $p < 0,0005$ ) ähnlich zur Korrelation in dieser NIS mit der transienten Elastographie (FibroScan®). Die Zuverlässigkeit eine signifikante Fibrose ( $F \geq 2$ ) bestimmen zu können, war mit einem AUROC-Wert von 0,723 annähernd gut. Interessanterweise zeigte der Forns-Index eine bessere diagnostische Leistung bei Frauen als bei Männern (117). *Corradi et al.* (33) hingegen untersuchten in ihrer Studie von 2009 ebenfalls LTX-Patienten mit HCV-Rekurrenz, konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,078$ ) zwischen Patienten mit und ohne signifikanter Fibrose ( $F \geq 2$ ) nachweisen. *Beckebaum et al.* (14) untersuchten den Forns-Index zum ersten Mal bezüglich unterschiedlicher Indikationen für eine LTX. Dabei konnte der Forns-Index bei HCV-Patienten deutlich mehr überzeugen als bei Patienten, die aus anderen Gründen ein Transplantat erhielten. Der prädiktive Wert zur Bestimmung einer Zirrhose ( $F = 4$ ) lag bei HCV-Patienten bei einem AUROC-Wert von 0,92, bei nicht-HCV-Patienten nur bei 0,57. Die entsprechenden Werte zur Bestimmung einer fortgeschrittenen Fibrose waren 0,75 (HCV-Patienten) und 0,60 (nicht-HCV-Patienten). Die durch *Beckebaum et al.* (14) nachgewiesene schlechtere Eignung des Forns-Indexes für nicht-HCV-Patienten dürfte der Grund für die geringe Korrelation zwischen dem Forns-Index und der transienten Elastographie (FibroScan®) in dieser NIS sein. Auffallend war die recht hohe Korrelation zwischen Forns-Index und APRI in dieser NIS ( $r = 0,654$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 178$ ). Die Ergebnisse beider Scores sind beeinflusst durch die Anzahl der Thrombozyten.

Der FIB-4 ergab in dieser NIS keine signifikante Korrelation mit der transienten Elastographie (FibroScan®) ( $r = 0,099$ ;  $p = 0,217$ ;  $n = 156$ ). Wie der APRI basiert der FIB-4 auf der Thrombozytenzahl und ist bezüglich seines diagnostischen Wertes für LTX-

Patienten in der Literatur umstritten. Es gab in dieser NIS eine signifikante Korrelation zwischen dem FIB-4 und dem APRI, sie war allerdings gering ausgeprägt ( $r = 0,378$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 181$ ). Damit korrelieren alle auf der Thrombozytenzahl basierten Scores in dieser NIS signifikant miteinander. Die Literatur bietet kein einheitliches Bild zum FIB-4. Bei *Kamphues et al.* (64) zeigte der FIB-4 weder bei den HCV-infizierten LTX-Patienten noch bei den Patienten, die aufgrund eines Alkoholabusus transplantiert werden mussten, eine signifikante Korrelation ( $p > 0,05$ ). Für HCV-Patienten lag der prädiktive Wert für eine signifikante Fibrose ( $F \geq 2$ ) bei einem AUROC-Wert von 0,66 und für eine Zirrhose ( $F = 4$ ) bei 0,62 (64). Bei *Beckebaum et al.* (14) lag der AUROC-Wert für eine Zirrhose ( $F = 4$ ) bei HCV-Patienten deutlich höher (0,82). Für eine fortgeschrittene Fibrose ( $F \geq 3$ ) erreichte der FIB-4 einen AUROC-Wert von 0,78 für HCV-Patienten (14). Bei der nicht-HCV-Gruppe bei *Beckebaum et al.* waren die Ergebnisse schlechter (AUROC-Werte für  $F \geq 3$ : 0,71; für  $F4$ : 0,77). Damit konnte der FIB-4 annähernd gut bestimmen, ob eine Zirrhose vorliegt, die Bestimmung geringerer Fibrorestadien war wenig verlässlich. Eine Studie von *Pissaia et al.* (90) aus dem Jahr 2009 hingegen beurteilte den FIB-4 positiver. In dieser Studie bestand eine signifikante Korrelation ( $p < 0,0001$ ) zwischen dem FIB-4 und den histologischen Fibrorestadien. Dabei wurden LTX-Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen betrachtet. Der prädiktive Wert zur Bestimmung einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) lag für den FIB-4 bei einem AUROC-Wert von 0,78 und für den APRI bei 0,87. Damit war die diagnostische Genauigkeit des FIB-4 in der Studie von *Pissaia et al.* (90) mäßig, die des APRI gut. *Pissaia et al.* (90) postulierten, dass APRI und FIB-4 unabhängig von der Indikation für LTX eine signifikante Fibrose ( $F \geq 2$ ) feststellen können. APRI und FIB-4 könnten somit ergänzend zur Leberbiopsie angewendet werden (90). Dieses Ergebnis ist nicht deckungsgleich mit den Ergebnissen in dieser NIS. In Hinblick auf die fehlende Korrelation zwischen FIB-4 und der transienten Elastographie (FibroScan®) erscheint der FIB-4 nicht geeignet zur Bestimmung der Leberfibrose bei LTX-Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen.

## 6. Zusammenfassung und zukünftige Forschung

Zur Bestimmung der Fibrose bei LTX-Patienten ist die histologische Auswertung der Leberbiopsie aktuell noch der akzeptierte Goldstandard. Aufgrund von Stichprobenfehlern und intra- und interindividueller Varianzen bei der Auswertung sowie aufgrund des invasiven Verfahrens ist die engmaschige Durchführung von Protokoll- bzw. Verlaufsbiopsien kritisch zu werten. Seit Jahren gibt es große Fortschritte und Entwicklungen im Bereich nicht-invasiver Verfahren zur Leberfibrosebestimmung. Während die transiente Elastographie mittels des FibroScan® bei LTX-Patienten schon als validiert gilt, liegen im Transplantationssetting zu der ARFI-Sonoelastographie und Multiparameter Scores nur sehr limitierte Daten vor. Alle nicht-invasiven Verfahren dienen nicht dem Ersatz der Leberbiopsie, sondern wurden entwickelt, um die Anzahl der Leberbiopsien bei notwendigen Verlaufskontrollen der Fibrosierung zu reduzieren. In dieser Arbeit wurde die klinische Relevanz des ARFI und verschiedener Multiparameter Scores (APRI, LTC-Score, Forns-Index und FIB-4) für LTX-Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen im Vergleich zum FibroScan® untersucht. Der ARFI zeigte eine deutliche Korrelation mit dem FibroScan® und ist daher ein vielversprechendes nicht-invasives Verfahren. Sowohl beim FibroScan® als auch bei der ARFI-Sonoelastographie kann mit hoher Zuverlässigkeit bei LTX-Patienten bestimmt werden, ob eine fortgeschrittene Leberfibrose vorliegt. Im Hinblick auf die klinische Performance ist der ARFI durch die Integration in ein konventionelles Ultraschallgerät und die hohe Erfolgsquote bei den Messungen im Vergleich zum FibroScan® von Vorteil. Obwohl die Sonoelastographie als ein hervorragendes diagnostisches Verfahren gilt, können verschiedene Faktoren, wie inflammatorische und anatomische Lageveränderungen sowie Rejektionen der Leber nach LTX, die Messergebnisse beeinflussen. Der LTC-Score, der Forns-Index und der FIB-4 zeigten keine bedeutende Korrelation zum FibroScan®. Der APRI korrelierte mäßig mit der transienten Elastographie. Die Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl, der AST und dem Geschlecht verringert die diagnostische Aussagekraft des APRI. Besonders kritisch ist die in den Score einfließende Thrombozytenzahl zu sehen, da

diese bei LTX-Patienten aufgrund einer verbleibenden Splenomegalie nach erfolgter LTX häufig verringert ist und daher nicht zwangsläufig Ausdruck eines Hypersplenismus bei portalvenöser Hypertension ist. Hieraus wird deutlich, welchen großen Vorteil die elastographischen Verfahren gegenüber den Multiparameterscores aufweisen. Der APRI kann somit ergänzend zu den elastographischen Verfahren angewandt werden, ist jedoch als einzige Diagnostik zur Fibrosebestimmung ungeeignet. Die hier erhobenen Forschungsergebnisse sollten in einer großen, multizentrischen Patientenkohorte zukünftig weiter untersucht und validiert werden.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
APRI	AST-to-Platelet Ratio Index
ARFI	acoustic radiation force impulse
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	area under receiver operating characteristic
BMI	body mass index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom (Gallengangkarzinom)
DSO	Deutsche Gesellschaft für Organtransplantationen
EZM	Extrazelluläre Matrix
F	Fibrosestadium
GGT	Gamma-Glutamyl Transferase
HA	Hyaluronsäure
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INR	international normalized ratio
IQR	Interquartiler Bereich
LTC	London Transplant Centres
LTX	Lebertransplantation, lebertransplantiert
MB	Medikamentöse Behandlung
MELD	model for end-stage liver disease
MMP	Matrix-Metalloprotease
MRE	magnetic resonance elastography
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
NIS	Nicht-interventionelle Studie
PBC	Primär Biliäre Cholangitis
PDGF	platelet derived growth factor
PIIINP	Prokollagen Typ III N-terminales Peptid
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PT	Prothrombinzeit
SBC	secondary biliary cirrhosis
Sek	Sekunden
TGF	transforming growth factor
TFLT	Zeit seit der LTX
TIMP	tissue inhibitor of metalloproteinase
UKM	Universitätsklinikum Münster



## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Primäre Indikationen zur Lebertransplantation (LTX) in Europa, 1988 – 2012 (Graphik erhoben von dem European Liver Transplant Registry, <a href="http://www.eltr.org">http://www.eltr.org</a> ) .....	4
Abbildung 2: Indikationen zur Lebertransplantation (LTX) bei leberzirrhotischen Patienten, 1988 – 2012 (Graphik erhoben von dem European Liver Transplant Registry, <a href="http://www.eltr.org">http://www.eltr.org</a> ) .....	4
Abbildung 3: Histologischer Schnitt der gesunden Leber (123).....	6
Abbildung 4: Primär biliäre Zirrhose (37).....	7
Abbildung 5: Kryptogene Leberzirrhose (37) .....	7
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Leberhistologie mit verschiedenen pathologischen Veränderungen (91) .....	11
Abbildung 7: FibroScan® 502 (3) .....	35
Abbildung 8: FibroScan®-Sonde (3).....	35
Abbildung 9: Positionierung des Patienten beim FibroScan® (41).....	37
Abbildung 10: Positionierung des Anwenders beim FibroScan® (41).....	37
Abbildung 11: Anwendung der FibroScan®-Sonde (41).....	37
Abbildung 12: Lokalisierung des Messpunktes beim FibroScan® (41).....	38
Abbildung 13: Positionierung der FibroScan®-Sonde (41) .....	38
Abbildung 14: Siemens ACUSON S2000 Virtual Touch (ARFI) (108) .....	40
Abbildung 15: Beispiel für ein Ultraschallbild des ARFI mit Angabe der Geschwindigkeit (Vs) und Tiefe ( <i>depth</i> ) der Messung (108).....	40
Abbildung 16: Grunderkrankungen des Patientenkollektivs (n = 182), die zur Lebertransplantation (LTX) führten.....	46
Abbildung 17: Streudiagramm: FibroScan® und ARFI .....	54
Abbildung 18: Boxplot: ARFI Ergebnisse für jedes Fibrosestadium (eingeteilt durch den FibroScan®).....	54
Abbildung 19: Streudiagramme: FibroScan® und APRI.....	56

Abbildung 20: APRI Ergebnisse für jedes Fibrosestadium (eingeteilt durch den FibroScan®).... 56

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Fibrosestadien nach <i>Batts und Ludwig</i> (91).....	10
Tabelle 2: Einteilung des Entzündungsgrades nach <i>Batts und Ludwig</i> (91).....	11
Tabelle 3: Vergleich von Serumfibrosemarkern und Elastographie-Verfahren (11).....	30
Tabelle 4: Charakterisierung des Patientenkollektivs (n = 182).....	33
Tabelle 5: Labor des Patientenkollektivs (n = 182) .....	42
Tabelle 6: Klinische Parameter des Patientenkollektivs (n = 182) .....	43
Tabelle 7: Verteilung der immunsuppressiven Therapien des Patientenkollektivs (n = 182).....	47
Tabelle 8: Histologische Auswertung der Leberbiopsien (n = 86).....	48
Tabelle 9: Median der transienten Elastographie und der Multiparameter Scores (n = 182)....	50
Tabelle 10: Korrelationen zwischen den einzelnen nicht-invasiven Verfahren und den histopathologischen Fibrosestadien (n = 182) .....	51
Tabelle 11: Korrelationen zwischen den einzelnen nicht-invasiven Verfahren (n = 182).....	52

**10. Formelverzeichnis**

Formel 1: MELD-Score.....	2
Formel 2: APRI.....	24
Formel 3: AST-to-ALT Ratio .....	25
Formel 4: Forns-Index .....	26
Formel 5: Benlloch-Score .....	26
Formel 6: FIB-4 .....	27
Formel 7: LTC-Score .....	28
Formel 8: FibroTransplant Score .....	29

## 11. Literaturverzeichnis

- 1 Keller DT ROC-Kurven-Analyse. Online im Internet: URL: <http://www.medilearn.de/humanmedizin/medizinstudium-vorklinik/artikel/ROC-Kurven-Analyse-Seite1.php> [Abrufdatum: 29.06.2014]
- 2 Deutsche Stiftung Organtransplantation (2014) Lebertransplantation. Online im Internet: URL: <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/lebertransplantation.html> [Abrufdatum: 28.06.2014]
- 3 Universitätsklinikum Würzburg (2015) Abbildung FibroScan 502 und Sonde. Online im Internet: URL: <http://www.medicin2.ukw.de/schwerpunkte-der-klinik/infektiologie/leber-und-infektionsambulanz/sonographiefibroscan.html> [Abrufdatum: 26.04.2015]
- 4 Eurotransplant (2015) Eurotransplant Stiftung. Online im Internet: URL: [https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat\\_germany](https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany) [Abrufdatum: 16.05.2015]
- 5 Abd El Rihim AY, Omar RF, Fathalah W, El Attar I, Hafez HA, Ibrahim W (2013) Role of fibroscan and APRI in detection of liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Arab J.Gastroenterol. 14 (2): 44-50
- 6 Abraham SC, Poterucha JJ, Rosen CB, Demetris AJ, Krasinskas AM (2008) Histologic abnormalities are common in protocol liver allograft biopsies from patients with normal liver function tests. Am.J.Surg.Pathol. 32 (7): 965-973
- 7 Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. (2005) Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. Clin.Chem. 51 (10): 1867-1873
- 8 Adebajo CO, Talwalkar JA, Poterucha JJ, Kim WR, Charlton MR (2012) Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in patients with recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl. 18 (3): 323-331
- 9 American Diabetes Association (2008) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 31 (1): 55-60
- 10 Bahr MJ (2009) Nichtinvasive Leberfibrosebestimmung. Die Medizinische Welt – aus der Wissenschaft in die Praxis 60 (6): 137-142
- 11 Baranova A, Lal P, Bircerdinc A, Younossi ZM (2011) Non-invasive markers for hepatic fibrosis. BMC Gastroenterol. 11: 91-230X-11-91

- 12 Barrault C, Roudot-Thoraval F, Tran Van Nhieu J, Atanasiu C, Kluger MD, Medkour F, et al. (2013) Non-invasive assessment of liver graft fibrosis by transient elastography after liver transplantation. *Clin.Res.Hepatol.Gastroenterol.* 37 (4): 347-352
- 13 Batts KP, Ludwig J (1995) Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am.J.Surg.Pathol.* 19 (12): 1409-1417
- 14 Beckebaum S, Iacob S, Klein CG, Dechene A, Varghese J, Baba HA, et al. (2010) Assessment of allograft fibrosis by transient elastography and noninvasive biomarker scoring systems in liver transplant patients. *Transplantation* 89 (8): 983-993
- 15 Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A (2013) Transplant Hepatology: A comprehensive update. In: Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer (Hrsg) *Hepatology*. flying publisher, Deutschland, 4. Aufl., S. 361-405
- 16 Becker L, Salameh W, Sferruzza A, Zhang K, ng Chen R, Malik R, et al. (2009) Validation of hepascore, compared with simple indices of fibrosis, in patients with chronic hepatitis C virus infection in United States. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 7 (6): 696-701
- 17 Bedossa P, Poynard T (1996) An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 24 (2): 289-293
- 18 Bedossa P, Dargere D, Paradis V (2003) Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38 (6): 1449-1457
- 19 Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Aguilera V, Berenguer J (2005) Prediction of fibrosis in HCV-infected liver transplant recipients with a simple noninvasive index. *Liver Transpl.* 11 (4): 456-462
- 20 Benlloch S, Heredia L, Barquero C, Rayon JM, Pina R, Aguilera V, et al. (2009) Prospective validation of a noninvasive index for predicting liver fibrosis in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 15 (12): 1798-1807
- 21 Berenguer M, Palau A, Fernandez A, Benlloch S, Aguilera V, Prieto M, et al. (2006) Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.* 12 (7): 1067-1076
- 22 Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. (2013) Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* 33 (8): 1138-1147
- 23 Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Jurchis A, et al. (2014) Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography--analysis of a cohort of 1,031 subjects. *Eur.J.Radiol.* 83 (2): 268-272
- 24 Bravo AA, Sheth SG, Chopra S (2001) Liver biopsy. *N.Engl.J.Med.* 344 (7): 495-500
- 25 Bravo AA, Sheth SG, Chopra S (2014) Percutaneous, fine-needle aspiration, and laparoscopic liver biopsy. *UpToDate*

- 26 Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR (1999) Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am.J.Gastroenterol.* 94 (9): 2467-2474
- 27 Cabré E, Gassull M (2001) Nutritional aspects of liver disease and transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4 (6): 581-589
- 28 Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X (2006) Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 12 (12): 1791-1798
- 29 Carrion JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, et al. (2010) Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 51 (1): 23-34
- 30 Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. (2005) Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 128 (2): 343-350
- 31 Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. (2010) Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 51 (3): 828-835
- 32 Cholongitas E, Tsochatzis E, Goulis J, Burroughs AK (2010) Noninvasive tests for evaluation of fibrosis in HCV recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl.Int.* 23 (9): 861-870
- 33 Corradi F, Piscaglia F, Flori S, D'Errico-Grigioni A, Vasuri F, Tame MR, et al. (2009) Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig.Liver Dis.* 41 (3): 217-225
- 34 Cournane S, Browne JE, Fagan AJ (2012) The effects of fatty deposits on the accuracy of the Fibroscan(R) liver transient elastography ultrasound system. *Phys.Med.Biol.* 57 (12): 3901-3914
- 35 Crespo G, Fernandez-Varo G, Marino Z, Casals G, Miquel R, Martinez SM, et al. (2012) ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J.Hepatol.* 57 (2): 281-287
- 36 Cross TJ, Calvaruso V, Foxton MR, Manousou P, Quaglia A, Grillo F, et al. (2010) A simple, noninvasive test for the diagnosis of liver fibrosis in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J.Viral Hepat.* 17 (9): 640-649
- 37 Curran RC, Crocker J [Hrsg] (2000) *Atlas der Histopathologie*. Springer, Berlin, 5. Aufl.
- 38 UpToDate (2013) Tests used für the noninvasive assessment of hepatic fibrosis. Online im Internet: URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) [Abrufdatum: Jan 2014]
- 39 de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V (2010) Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int.* 30 (7): 1043-1048

- 40 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ (1994) Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 19 (6): 1513-1520
- 41 Echosens [Hrsg] (2009) Gebrauchsanweisung FibroScan. Echosens, Paris, Version 12. Aufl.
- 42 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285 (19): 2486-2497
- 43 Fierbinteanu-Braticevici C, Andronesu D, Usvat R, Cretoiu D, Baicus C, Marinoschi G (2009) Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J.Gastroenterol.* 15 (44): 5525-5532
- 44 Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. (2002) Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 36 (4 Pt 1): 986-992
- 45 Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. (2006) Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 55 (3): 403-408
- 46 Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. (2007) Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 56 (7): 968-973
- 47 Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. (2011) Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J.Hepatol.* 54 (4): 621-628
- 48 Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. (2008) Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 134 (4): 960-974
- 49 Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. (2012) Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J.Viral Hepat.* 19 (2): e212-9
- 50 Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, et al. (2003) Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch.Intern.Med.* 163 (2): 218-224
- 51 Godfrey EM, Mannelli L, Griffin N, Lomas DJ (2013) Magnetic resonance elastography in the diagnosis of hepatic fibrosis. *Semin.Ultrasound CT MR* 34 (1): 81-88
- 52 Goldschmidt I, Stieghorst H, Munteanu M, Poynard T, Schlue J, Streckenbach C, et al. (2013) The use of transient elastography and non-invasive serum markers of fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr.Transplant.* 17 (6): 525-534



- 53 Gor NV, Levy RM, Ahn J, Kogan D, Dodson SF, Cohen SM (2008) Biliary cast syndrome following liver transplantation: Predictive factors and clinical outcomes. *Liver Transpl.* 14 (10): 1466-1472
- 54 Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM (2007) Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic pre-disposition pending between fiction and reality. *J.Cell.Mol.Med.* 11 (5): 1031-1051
- 55 Grünhage F, Lammert F (2013) Assessment of Hepatic Fibrosis and Steatosis. In: Mauss S (Hrsg) *Hepatology*. Flying Publisher, Deutschland, 4. Aufl., S. 336-349
- 56 Guechot J, Loria A, Serfaty L, Giral P, Giboudeau J, Poupon R (1995) Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: effect of alpha-interferon therapy. *J.Hepatol.* 22 (1): 22-26
- 57 Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J (1996) Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin.Chem.* 42 (4): 558-563
- 58 Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Botta-Fridlund D, Renou C, Tran A, et al. (2006) Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. *Am.J.Gastroenterol.* 101 (3): 547-555
- 59 Harada N, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamashita Y, et al. (2008) Assessment of graft fibrosis by transient elastography in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Transplantation* 85 (1): 69-74
- 60 Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ (2000) Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am.J.Gastroenterol.* 95 (9): 2328-2332
- 61 Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. (1995) Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J.Hepatol.* 22 (6): 696-699
- 62 Jaffer OS, Lung PF, Bosanac D, Patel VM, Ryan SM, Heneghan MA, et al. (2012) Acoustic radiation force impulse quantification: repeatability of measurements in selected liver segments and influence of age, body mass index and liver capsule-to-box distance. *Br.J.Radiol.* 85 (1018): e858-63
- 63 Jung KS, Kim SU (2012) Clinical applications of transient elastography. *Clin.Mol.Hepatol.* 18 (2): 163-173
- 64 Kamphues C, Lotz K, Rocken C, Berg T, Eurich D, Pratschke J, et al. (2010) Chances and limitations of non-invasive tests in the assessment of liver fibrosis in liver transplant patients. *Clin.Transplant.* 24 (5): 652-659
- 65 Kanzler S, Baumann M, Schirmacher P, Dries V, Bayer E, Gerken G, et al. (2001) Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta. *J.Viral Hepat.* 8 (6): 430-437

- 66 Karlas T, Pfrepper C, Troeltzsch M, Wiegand J, Keim V (2010) Acoustic radiation force impulse liver stiffness measurement: interlobe differences demand standardized examination procedures. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 22 (11): 1387
- 67 Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. (2005) Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J.Hepatol.* 43 (1): 78-84
- 68 Kim KM, Choi WB, Park SH, Yu E, Lee SG, Lim YS, et al. (2007) Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J.Gastroenterol.* 42 (5): 382-388
- 69 Kornberg A (2012) Die Lebertransplantation in Zeiten der MELD-Ära -Auswirkungen auf Deutschland. *Klinikerzt* 41 (06/07): 304-308
- 70 Korner T, Kropf J, Gressner AM (1996) Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value. *J.Hepatol.* 25 (5): 684-688
- 71 Kropf J, Gressner AM, Negwer A (1988) Efficacy of serum laminin measurement for diagnosis of fibrotic liver diseases. *Clin.Chem.* 34 (10): 2026-2030
- 72 Liao CC, Chen TY, Tsang LC, Ou SY, Yu CY, Hsu HW, et al. (2014) The acoustic radiation force impulse elastography evaluation of liver fibrosis in posttransplantation dysfunction of living donor liver transplantation. *Transplant.Proc.* 46 (3): 876-879
- 73 Lieber CS, Weiss DG, Paronetto F, Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group (2008) Value of fibrosis markers for staging liver fibrosis in patients with precirrhotic alcoholic liver disease. *Alcohol.Clin.Exp.Res.* 32 (6): 1031-1039
- 74 Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. (2011) Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 53 (3): 726-736
- 75 Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, et al. (2010) Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J.Gastrointestin Liver Dis.* 19 (1): 53-60
- 76 Manning DS, Afdhal NH (2008) Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 134 (6): 1670-1681
- 77 Manns MP (2013) Leberzirrhose und -transplantation: Brennpunkt Organmangel. *Deutsches Ärzteblatt* 110 (6): 83-91
- 78 Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X (2011) Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 53 (1): 325-335
- 79 Mehta P, Ploutz-Snyder R, Nandi J, Rawlins SR, Sanderson SO, Levine RA (2008) Diagnostic accuracy of serum hyaluronic acid, FIBROSpect II, and YKL-40 for discriminating fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am.J.Gastroenterol.* 103 (4): 928-936

- 80 Mells G, Neuberger J (2008) Protocol liver allograft biopsies. *Transplantation* 85 (12): 1686-1692
- 81 MENGHINI G (1958) One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 35 (2): 190-199
- 82 Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Buchler MW, et al. (2008) Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 48 (5): 1718-1723
- 83 Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, et al. (2010) Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J.Hepatol.* 52 (2): 206-210
- 84 Murawaki Y, Ikuta Y, Idobe Y, Kawasaki H (1999) Serum matrix metalloproteinase-1 in patients with chronic viral hepatitis. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 14 (2): 138-145
- 85 Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Beaton M, Levstik M, et al. (2012) Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. *J.Hepatol.* 56 (3): 564-570
- 86 Nierhoff J, Chavez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M (2013) The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur.Radiol.* 23 (11): 3040-3053
- 87 Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, et al. (2004) Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J.Hepatol.* 41 (6): 935-942
- 88 Patel K, Nelson DR, Rockey DC, Afdhal NH, Smith KM, Oh E, et al. (2008) Correlation of FIBROSpect II with histologic and morphometric evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 6 (2): 242-247
- 89 Pinto J, Matos H, Nobre S, Cipriano MA, Marques M, Pereira JM, et al. (2014) Comparison of acoustic radiation force impulse/serum noninvasive markers for fibrosis prediction in liver transplant. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 58 (3): 382-386
- 90 Pissaia A,Jr, Borderie D, Bernard D, Scatton O, Calmus Y, Conti F (2009) APRI and FIB-4 Scores Are Useful After Liver Transplantation Independently of Etiology. *Transplant.Proc.* 41 (2): 679-681
- 91 Rahn SB (2001) Liver biopsy interpretation in chronic hepatitis. *J.Insur.Med.* 33 (1): 110-113
- 92 Reedy DW, Loo AT, Levine RA (1998) AST/ALT ratio  $\geq 1$  is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig.Dis.Sci.* 43 (9): 2156-2159
- 93 Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. (2002) Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am.J.Gastroenterol.* 97 (10): 2614-2618

- 94 Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, et al. (2011) Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig.Liver Dis.* 43 (6): 491-497
- 95 Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, et al. (2008) Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut* 57 (6): 821-827
- 96 Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. (2004) Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 127 (6): 1704-1713
- 97 Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, de Boer B, Garas G, et al. (2003) Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin.Chem.* 49 (3): 450-454
- 98 Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M (2008) Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J.Hepatol.* 48 (4): 606-613
- 99 Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M (2008) Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J.Hepatol.* 48 (4): 606-613
- 100 Rozga J, Malkowski P (2010) Artificial liver support: quo vadis? *Ann.Transplant.* 15 (4): 92-101
- 101 Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M (2014) FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am.J.Gastroenterol.* 109 (6): 796-809
- 102 Scheenstra R, Peeters PM, Verkade HJ, Gouw AS (2009) Graft fibrosis after pediatric liver transplantation: ten years of follow-up. *Hepatology* 49 (3): 880-886
- 103 Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP (2004) Bioptische Diagnostik der chronischen Hepatitis. Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DPG), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). *Z Gastroenterol* 42: 175-185
- 104 Schomacher T (2013) Einfluß der MARS®-Dialysen auf das Überleben und die Laborparameter bei Patienten im Leberversagen [zugl. Doctor medicinae]. *Klinik für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster, Münster*
- 105 Sebagh M, Rifai K, Feray C, Yilmaz F, Falissard B, Roche B, et al. (2003) All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology* 37 (6): 1293-1301
- 106 Seo S, Maganti K, Khehra M, Ramsamooj R, Tsodikov A, Bowlus C, et al. (2007) De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl.* 13 (6): 844-847

- 107 Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S (1998) AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am.J.Gastroenterol.* 93 (1): 44-48
- 108 Siemens Healthcare ACUSON S2000 (ARFI). Online im Internet: URL: [http://www.healthcare.siemens.de/how-can-we-help-you#01923778\\_DE\\_DE](http://www.healthcare.siemens.de/how-can-we-help-you#01923778_DE_DE)  
[Abrufdatum: 28.04.2015]
- 109 Slapak GI, Saxena R, Portmann B, Gane E, Devlin J, Calne R, et al. (1997) Graft and systemic disease in long-term survivors of liver transplantation. *Hepatology* 25 (1): 195-202
- 110 Sporea I, Sirlin RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, Danila M, et al. (2011) Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall Med.* 32 Suppl 1: S46-52
- 111 Stauber R (2009) Nichtinvasive Diagnose der Leberfibrose bei chronischen Hepatopathien. *Journal für Gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen, J Gastroenterol Hepatol Erkr* 7 (4): 12-17
- 112 Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, et al. (2010) A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J.Clin.Gastroenterol.* 44 (3): 214-219
- 113 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. (2006) Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 43 (6): 1317-1325
- 114 Sun J (2010) Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases are essential for the inflammatory response in cancer cells. *J.Signal.Transduct* 2010: 985132
- 115 Takahara T, Furui K, Yata Y, Jin B, Zhang LP, Nambu S, et al. (1997) Dual expression of matrix metalloproteinase-2 and membrane-type 1-matrix metalloproteinase in fibrotic human livers. *Hepatology* 26 (6): 1521-1529
- 116 Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM (2007) Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 5 (10): 1214-1220
- 117 Toniutto P, Fabris C, Bitetto D, Falletti E, Avellini C, Rossi E, et al. (2007) Role of AST to platelet ratio index in the detection of liver fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 22 (11): 1904-1908
- 118 Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, et al. (2011) New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J.Gastroenterol.* 46 (5): 705-711
- 119 Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK (2011) Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J.Hepatol.* 54 (4): 650-659

- 120 van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR (1995) Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. *Semin.Liver Dis.* 15 (4): 340-359
- 121 Veidal SS, Vassiliadis E, Bay-Jensen AC, Tougas G, Vainer B, Karsdal MA (2010) Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats. *Fibrogenesis Tissue Repair* 3 (1): 5-1536-3-5
- 122 Walsh KM, Timms P, Campbell S, MacSween RN, Morris AJ (1999) Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases -1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis. *Dig.Dis.Sci.* 44 (3): 624-630
- 123 Welsch U [Hrsg] (2005) *Sobotta Atlas Histologie.* Elsevier Urban&Fischer, München, 7. Aufl.
- 124 Wildner D, Strobel D, Konturek PC, Gortz RS, Croner RS, Neurath MF, et al. (2014) Impact of acoustic radiation force impulse imaging in clinical practice of patients after orthotopic liver transplantation. *Med.Sci.Monit.* 20: 2027-2035
- 125 Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. (2010) Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 51 (2): 454-462
- 126 Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. (2012) Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am.J.Gastroenterol.* 107 (12): 1862-1871
- 127 Zhou K, Lu LG (2009) Assessment of fibrosis in chronic liver diseases. *J.Dig.Dis.* 10 (1): 7-14
- 128 Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. (2005) Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 41 (1): 48-54

## 12. Lebenslauf

### **13. Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. Vito Cicinnati für die Vergabe des Dissertationsthemas und die Betreuung. Ich möchte mich außerdem ganz herzlich bei Frau Professor Dr. Susanne Beckebaum bedanken. Sie hat mich jederzeit mit hilfreichen Ratschlägen und neuen Anregungen unterstützt und mir so geholfen, diese Arbeit in eine sinnvolle Richtung zu lenken.

Auch den Mitarbeitern der hepatologischen Transplantationsambulanz des Universitätsklinikums Münster (UKM), insbesondere den ehemaligen Mitarbeitern Herrn Dr. Peter Baier und Frau Dr. Tina Schomacher, gilt mein Dank für die herzliche Aufnahme in der Ambulanz und die große Hilfsbereitschaft.

Besonders danke ich auch Frau Dipl.-Math. Cristina Sauerland vom Institut für Biometrie und klinische Forschung des UKM für die Ratschläge bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Meiner Familie und David danke ich für ihre Zuversicht und Unterstützung während des gesamten Projektes.