

Labordiagnostik der Leberfibrose bei Fettlebererkrankungen

Die Fettlebererkrankungen entstehen aus einer anhaltenden Lipideinlagerung in die Leberzellen, welche im Verlauf in eine Leberzellentzündung (Steatohepatitis) übergeht. Ursachen für die Steatohepatitis sind vor allem Adipositas, Diabetes mellitus Typ II und Alkoholabusus. Daraus abgeleitet wird zwischen den Nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD = Non Alcoholic Fatty Liver Diseases), die weltweit bei 25 % der Erwachsenen und 3-10 % der Kinder vorkommen, und der Alkoholischen Fettleberhepatitis unterschieden. Die Fettlebererkrankungen sind somit die häufigste Ursache für eine Leberzirrhose und das Leberzellkarzinom. Dabei sind 30-40 % aller Leberzirrhosen durch Alkoholabusus und 10-20 % durch NAFLD bedingt. Die Prävalenz der NAFLD beträgt bei Normalgewicht 11 %, bei Übergewicht 46 % und bei Adipositas 70 %. Mehr als 70 % der Patienten mit NAFLD haben eine Dyslipidämie und 44 % leiden an einem Diabetes mellitus Typ II ¹. In der europäischen Bevölkerung werden Hinweise auf eine Leberfibrose bei 17 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und NAFLD gefunden^{2, 14, 15}.

Leberzellschädigung bei Fettleber

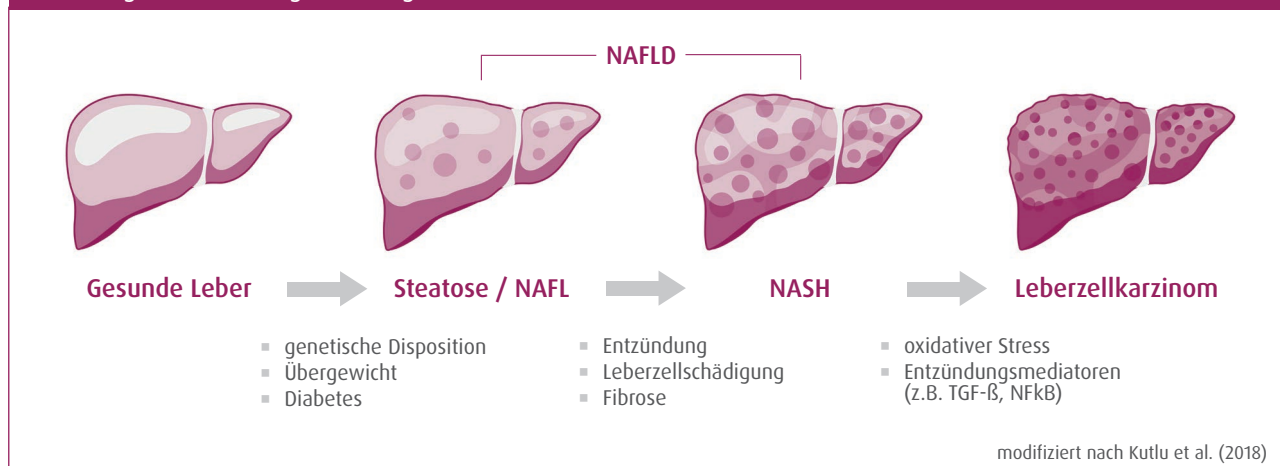
Die Einlagerung von Lipiden nichtalkoholischer Genese in die Hepatozyten führt über die Fettleber (NAFLD) zur

Leberzellentzündung (NASH = Non Alcoholic Steatohepatitis). NASH ist die aggressive Form der Fettlebererkrankung.

Die Mechanismen für den Übergang von der NAFLD zur NASH sind insgesamt noch nicht eindeutig geklärt. Als ein auslösender Schritt wird eine periphere Insulinresistenz mit daraus resultierender erhöhter Lipolyse und Erhöhung von freien Fettsäuren (FFA) im Serum angesehen.

Mit Erhöhung der FFA im Serum kommt es zu erhöhter Triglyzerid-Synthese in der Leber mit intrahepatozellulärer Lipidakkumulation. Dies führt im Leberparenchym zu erhöhtem oxidativen Stress, vermehrter Lipidoxidation, Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen sowie zu mitochondrialer Schädigung. Konsekutiv resultieren daraus die hepatozelluläre Schädigung und der entzündliche fibrosierende Umbau der Leber. Die Leberenzyme GPT, GOT und Gamma-GT werden vermehrt ins Blut abgegeben. Die Ausprägung der entzündlichen Prozesse ist dabei abhängig von genetischen Faktoren, der mitochondrialen Dysfunktion und dem individuellen Mikrobiom. Eine andauernde intrahepatische Entzündungsaktivierung mit Zytokinfreisetzung (z.B. TNF-alpha, IL6, NFkB, TGF-β) triggert auch die Entstehung des hepatozellulären Karzinoms (Abbildung 1).

Abbildung 1: Entwicklung von der gesunden Leber zu NASH und Leberzellkarzinom ³



Indikation zur Diagnostik einer Leberfibrose / -zirrhose

Bei Patienten mit einer chronischen Leberwerterhöhung (GPT, GOT oder Gamma-GT) über mehr als 3 Monate oder einer auffälligen Abdomensonographie - mit Verdacht auf eine Steatosis hepatis - sollte eine Fibrose oder klinisch inapparente Zirrhose ausgeschlossen werden. Hierbei kann auch eine Steatose gut erkannt werden. Die computergestützte transiente Elastographie mittels Ultraschall (ARFI, FibroScan®) ermöglicht eine genauere Einschätzung des Fibrosegrades der Leber. Zur sicheren Einschätzung der entzündlichen Aktivität im Leberparenchym ist allerdings immer noch die Leberbiopsie notwendig⁴.

Serummarker zur Abschätzung der Leberfibrose

In der aktuellen AWMF-Leitlinie 'Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen'⁵ sowie in den Empfehlungen der *American Association For The Study Of Liver Diseases*⁶ und den Guidelines des Britischen *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁷ wird neben dem Einsatz der transienten Elastographie zur nichtinvasiven Einschätzung der Leberfibrose bei Steatosis hepatis bzw. NAFLD auch die Verwendung der Fibrose-Scores **FIB4-Test** und des **ELF-Test** empfohlen, welche aus Blutuntersuchungen im Labor durchgeführt werden können.

FIB4-Test

Der FIB4-Score errechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{FIB4-Score} = \frac{\text{Alter (Jahre)} \times \text{GOT (U/l)}}{\text{Thrombozytenzahl (10}^9\text{/l)} \times \sqrt{\text{GPT (U/l)}}}$$

- **Alter:** Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Wahrscheinlichkeit einer Leberfibrose.
- **Verhältnis GOT zu GPT im Serum:** Ist der Anteil der GOT zur GPT im Serum relativ erhöht, spricht dies für eine verminderte Clearance der GOT im Verhältnis zur GPT aus dem Serum durch die Leber. Darüber hinaus wird die GOT vermehrt bei mitochondrialer Schädigung aus den Leberparenchymzellen ins Blut freigesetzt.
- **Thrombozytenzahl:** Mit Zunahme der Leberfibrose sinkt die Thrombozytenzahl infolge erhöhten Pfortaderdrucks, welcher zu vermehrtem Abbau der Thrombozyten in der Milz führt. Die Schädigung des Leberparenchyms führt zu verminderter Thrombopoese durch verminderte Bildung von Thrombopoietin in der Leber.

In einer aktuellen Meta-Analyse von *Li et al.*⁷ werden für den FIB4-Score > 3,25 eine Positive Likelihood Ratio (PLR) mit 6,04 sowie eine Negative Likelihood Ratio (NLR) mit 0,85 bei deutlicher Fibrose angegeben. Die PLR ist somit ausreichend hoch, um mit dem FIB4-Test

Patienten mit einer deutlichen Fibrose und Zirrhose zu erkennen. Um eine Fibrose in der Leber mit einem negativen Vorhersagewert (NPV) von 90 % auszuschließen, muss jedoch ein niedrigerer Cut-off des FIB4-Scores von ≤ 1,30 bei Patienten bis 65 Jahren und < 2,0 bei Patienten älter als 65 Jahre angesetzt werden (Abbildung 2).

ELF-Test

Der Enhanced Liver Fibrosis-Test (ELFTM-Test, Fa. Siemens Healthcare Diagnostics) dient der Bestimmung des Ausmaßes einer Leberfibrose durch die kombinierte Bestimmung von drei Serummarkern:

- **Hyaluronsäure**, welche ein Bestandteil der extrazellulären Matrix der Leber ist und über die Lebersinusoide mittels Endozytose aus dem Blut entfernt wird.
- **TIMP-1**, ein Gewebe (Tissue)-Inhibitor, welcher die Aktivität der Matrix Metallo-Proteinasen im Lebergewebe hemmt.
- **PIIINP**, das N-terminale Propeptid des Prokollagens Typ III, welches die Kollagensynthese im Rahmen der entzündlichen Aktivität in der Leber widerspiegelt und auch mittels Endozytose in der Leber aus der Zirkulation entfernt wird.

Durch die gemeinsame Bestimmung dieser Parameter aus einer Serumprobe am Siemens-Advia-Centaur lässt sich der **dimensionslose ELF-Score** nach der folgenden Formel errechnen:

$$\text{ELF-Score} = 2,278 + 0,851 \ln(C_{\text{HA}}) + 0,751 \ln(C_{\text{PIIINP}}) + 0,394 \ln(C_{\text{TIMP-1}})$$

mit Konzentrationen (C) in ng/ml

Von der Fa. Siemens werden folgende Cut-off-Werte zur Einschätzung des Grades einer Leberfibrosierung empfohlen:

ELF-Score	Interpretation*	Performance**
< 7,7	keine bis milde Fibrose	am Cut-off 7,7 AUC = 0,786 Sensitivität = 88,6 % Spezifität = 34,6 %
7,7 bis < 9,8	moderate Fibrose	
≥ 9,8	schwere Fibrose/ Zirrhose	am Cut-off 9,8 AUC = 0,859 Sensitivität = 65,4 % Spezifität = 89,7 %

* Definiert durch Leberbiopsie, ** n = 921 Proben mit Leberbiopsie⁸

Aus einer Meta-Analyse des ELF-Tests zur Eignung der Detektion einer fortgeschrittenen Leberfibrose ergaben sich eine diagnostische Sensitivität von 70-94 % (gepoolt 83 %) bei einer Spezifität von 62-93 % (gepoolt

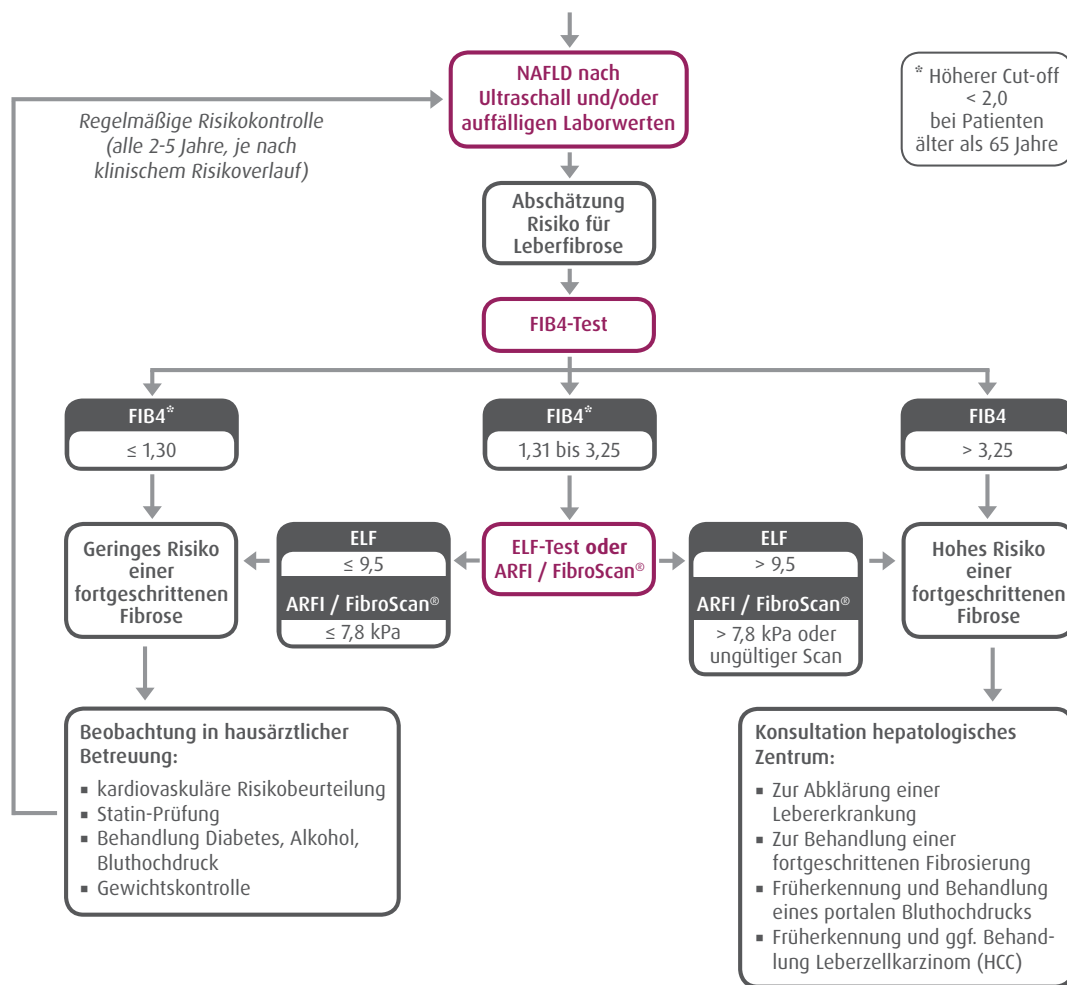
73 %). Für die Detektion einer Zirrhose betragen die diagnostische Sensitivität 70-100 % (gepoolt 80 %) und die Spezifität 47-95 % (gepoolt 71 %)¹⁰.

Der ELF-Score zeigt eine hohe Korrelation mit den Serumspiegeln der Aminotransferasen und der Entzündungsaktivität in der Leber. Er ist zur Beurteilung der Leberfibrose und des Fibrosegrades bei NAFLD, Alkoholischer Lebererkrankung, Hepatitis C und in gemischten Kohorten geeignet. Hierbei kann er auch zur Prognose und Überwachung des Krankheitsverlaufs, z.B. unter Therapie, herangezogen werden¹².

Ein Screening auf eine Leberfibrose wird mit dem FIB4-Test und dem ELF-Test nicht empfohlen¹.

Eine aktuelle Guideline des *Clinical Services and Standard Committee of the British Society of Gastroenterology*⁴ empfiehlt bei Verdacht auf NAFLD im Rahmen einer Abdomensonographie oder auffälligen persistierenden Leberenzymwerten (GOT, GPT oder Gamma-GT) das Risiko einer Leberfibrose zunächst mittels des FIB4-Tests abzuklären (Abbildung 2).

Abbildung 2: NAFLD-Pfad zur Risikoabschätzung einer Leberfibrose⁴



Bei einem FIB4-Score $\leq 1,30$ ($< 2,0$ bei Patienten mit 65 Jahren und älter) wird ein niedriges Risiko für eine Leberfibrose angenommen und abhängig vom klinischen Risiko eine Kontrollbestimmung des FIB4-Tests in 2-5 Jahren empfohlen. Bei einem grenzwertigen Ausfall des FIB4-Scores zwischen 1,31-3,25 (Patient > 65 Jahre: 2,0-3,25) wird die Bestimmung des ELF-Tests oder alternativ die transiente Elastographie (TE; z.B. FibroScan®) der Leber empfohlen.

Vergleichsstudien zwischen dem ELF-Test und TE haben vergleichbare Sensitivitäten zur Detektion einer Leberfibrose gezeigt¹¹. Werte des FIB4-Scores $> 3,25$ zeigen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose an. Dann ist die Weiterbehandlung des Patienten in einem hepatologischen Zentrum angezeigt. Gleiches gilt für einen Ausfall des ELF-Scores $> 9,5$; während ein ELF-Score $\leq 9,5$ ein niedriges Risiko für eine fortgeschrittene Fibrose anzeigt¹⁰.

Patel et al.¹³ geben für die Cut-off-Werte der Fa. Siemens mit ELF-Score $< 9,8$ einen hohen *Negative Predictive Value* (NPV) von 91,7 % und für einen ELF-Score $\geq 9,8$ einen *Positive Predictive Value* (PPV) von 95,8 % zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung einer klinisch relevanten Leberfibrose an.

Präanalytik und Abrechnung

Der **FIB4-Test** beruht auf den Basislaborleistungen GOT, GPT und Thrombozytenzahl bzw. kleines Blutbild und kann daher auch im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung durchgeführt werden.

FIB4-Test					
Probenmaterial		1 ml Serum, 1 ml EDTA-Blut			
Probentransport		Standardtransport, Material bei Raumtemperatur bis zu 12 Stunden stabil			
Methode		Photometrie, masch. Thrombozytenzählung			
	EBM		GOÄ	1,0-fach	1,15-fach
GOT	32069	0,25 €	3594	2,33 €	2,68 €
GPT	32070	0,25 €	3595	2,33 €	2,68 €
kl. Blutbild	32120	0,50 €	3550	3,50 €	4,02 €
Gesamt FIB4-Test		1,00 €		8,16 €	9,38 €

Der **ELF-Test** ist aus dem Serum als Privatleistung oder IGeL-Bestimmung mit den folgenden Abrechnungsziffern durchführbar:

ELF-Test				
Probenmaterial		3 ml Serum		
Probentransport		Standardtransport; Material bei Raumtemperatur bis zu 48 Stunden stabil		
Methode		CLIA		
	EBM	GOÄ	1,0-fach	1,15-fach
Hyaluronsäure	-	A4062	27,98 €	32,18 €
TIMP-1	-	A4062	27,98 €	32,18 €
PIIINP	-	A4069	43,72 €	50,28 €
Gesamt ELF-Test			99,68 €	114,64 €

Autor:

Dr. med. Diethard Müller, MVZ Labor Ravensburg GbR

Literatur:

1. Stefan N (2019) Neues zur nichtalkoholischen Steatohepatitis. Internist 2:128-132
2. Neuschwander-Tetri (2017) Non-alcoholic fatty liver disease. BMC Medicine DOI10:1-6
3. Kutlu O, Kaleli HN, Ozer E (2018) Molecular Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis- (NASH-) Related Hepatocellular Carcinoma. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology:1-9
4. Newsome PN, Cramb R, Davison SM et al. (2017) Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut 0:1-14
5. Roeb E, Steffen HM*, Bantel H, Baumann U et al. (2015) Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen. AWMF Register Nr. 021-025
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. (2018) The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 67:329-356
7. National Clinical Guideline Centre (NICE) (2015) Non-alcoholic fatty liver disease: Assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in adults, children and young people
8. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R et al. (2004): Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. Gastroenterology 127:1704-1713
9. Li Y, Chen Y, Zhao Y (2014) The Diagnostic Value of the FIB-4 Index for Staging Hepatitis B-Related Fibrosis: A Meta-Analysis. PLOS ONE 9:1-13
10. Xie Q, Zhou X, Huang P et al. (2014) The Performance of Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. PLOS ONE 4:1-12
11. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Herrmann E et al. (2010) Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. BMC Gastroenterology 10:1-8
12. Martinez SM, Fernández-Varo G, González P et al. (2011) Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 33:138-148
13. Patel JP, Horsfall FHLU, Hayward XBKL et al. (2018) A Pragmatic Approach Identifies a High Rate of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis in Primary Care. Hepatology Communications. 00:893-905
14. Niederau C (2011) Epidemiologie der Leberzirrhose. Hepatitis&more 1:11-14
15. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic et al. (2013) The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. Journal of Hepatology 58:593-608

Stand: Juni 2019

Ihr Ansprechpartner:
Fachärzte für Laboratoriumsmedizin
Abteilung für Klinische Chemie
 E-Mail: info@labor-gaertner.de
 Telefon: +49 751 502 0