

## Differentialdiagnose und Abklärungen eines neu definierten Krankheitsbildes

# Leberzirrhose: Prozess mit Pro- und Regressionspotential

Seraina von Moos<sup>a</sup>, Beat Müllhaupt<sup>b</sup>

UniversitätsSpital, Zürich

<sup>a</sup> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, <sup>b</sup> Swiss HPB (Hepato-Pancreato-Biliary) Center und Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

## Quintessenz

- In den vergangenen Jahren hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden mit neuem Verständnis der Leberzirrhose als Stufenprozess anstelle eines irreversiblen Endstadiums.
- Das Ausmass der portalen Hypertonie bestimmt das Stadium der Leberzirrhose.
- Die Abklärungen bei einer neu diagnostizierten Leberzirrhose zielen auf eine Prognoseeinschätzung, welche durch Alter, Ätiologie, Stadium sowie Komplikationen der Leberzirrhose bestimmt wird.
- Die Betreuung eines Leberzirrhotikers beinhaltet eine ätiologiebezogene Therapie mit Möglichkeit der Verlangsamung des Fortschreitens oder sogar Regression der Zirrhose sowie auf Prävention von Komplikationen.
- Die bedeutendsten Komplikationen und Mortalitätsursachen der Leberzirrhose sind die Ösophagusvarizenblutung und das hepatozelluläre Karzinom, weshalb hierfür regelmässige Screening-Untersuchungen empfohlen sind.

### Paradigmenwechsel: «There are Many, where before there was One [1] ...»

«... cirrhosis is not a progressive chronic process, but an end-product» by Mallory 1914 [2].

Während «Zirrhose» in den vergangenen 200 Jahren der Inbegriff eines irreversiblen Endstadiums darstellte, ist zurzeit ein Wandel im Gange, nicht zuletzt ausgelöst durch die Fortschritte in der Behandlung der Virushepatitiden mit Nachweis einer Regression des einst als unheilbares Endstadium geltenden Krankheitsbildes [3]. Das neue Verständnis der Leberzirrhose als Krankheitsprozess mit Progressions- und Regressionspotential und je nach Ätiologie unterschiedlicher Prognose [1] hat zum Vorschlag geführt, den Begriff «Zirrhose» durch «Advanced stage of Chronic Liver Disease (ACLD)» zu ersetzen [4]. Dies erfordert ein Umdenken seitens der behandelnden Ärzte und bedeutet in Europa Hoffnung für 29 Millionen Menschen mit der Diagnose Leberzirrhose: verantwortlich für 1,5% der Todesfälle (170 000/Jahr) in Europa, rund ein Drittel davon verursacht durch ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). Trotz europaweit rückläufiger Inzidenz der Leberzirrhose im vergangenen Jahrzehnt muss aufgrund zunehmender Adipositas



© Sebastian Kautitzki | Dreamstime.com

(34,6% der Bevölkerung sind übergewichtig) in den nächsten Jahren erneut mit einem Anstieg gerechnet werden [5].

### Histopathologie

Histologisch gleicht der zirrhotische Umbau der Leber einem «Wundheilungsprozess» mit drei Schlüsselementen: (1.) Fibrose, (2.) Angiogenese und (3.) Leberzellregeneration, ausgelöst durch einen chronischen leberzellschädigenden Stimulus. Diese histologischen Umbauprozesse führen durch Veränderung der hepatischen Gefässstruktur und Erhöhung des Blutflusswiderstands zur Entwicklung der portalen Hypertonie, deren Ausmass einen bedeutenden klinisch prognostischen Wendepunkt darstellt.

### Abkürzungen

AFP = Alpha-Fetoprotein  
 HCC = hepatozelluläres Karzinom  
 HPVG = hepatovenöser Druckgradient  
 LS = Lebersteifigkeit  
 MELD = Model of End Stage Liver Disease  
 NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease



Seraina von Moos

Abhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose unterscheidet sich das Muster der Fibrosierung [6] und hiermit auch die Geschwindigkeit der Ausbildung der portalen Hypertonie, was die unterschiedliche Prognodienz und Prognose verschiedener Zirrhose-Ätiologien erklären könnte. So konnte gezeigt werden, dass die alkoholische Zirrhose mit ausgeprägter interzellulärer Fibrose schneller zur Dekompensation führt als die nicht-alkoholische Leberzirrhose [7].

## Diagnostik der Leberzirrhose

Die Leberbiopsie gilt als Goldstandard für die Diagnostik der Leberzirrhose. Sie erfolgt entweder perkutan oder transjugulär (bei erhöhtem Blutungsrisiko oder ausgeprägtem Aszites). Eine aussagekräftige Biopsie enthält 11 bis 15 Portalfelder. Das Ausmass der Fibrose wird anhand semiquantitativer Scoring-Systeme festgelegt: METAVIR F4 und Ishak

F5–F6 entsprechen dem Stadium der Zirrhose. Aufgrund des neuen Verständnisses der Dynamik der Zirrhose wurde vorgeschlagen, zusätzlich den Grad der Nekro-Inflammation als Hinweis für die Aktivität, Zeichen der Regression sowie Zeichen der malignen Transformation zu beschreiben [4, 6]. Aufgrund hoher Korrelation mit dem Fibrosegrad kommt dem Fibroscan (transiente Elastographie) ein hoher Stellenwert in der Diagnostik der Leberzirrhose bei. Bei dieser Methode wird mittels Ultraschall eine niederfrequente Impulswelle erzeugt, welche sich in der Leber in Abhängigkeit von deren Steifigkeit mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ausbreitet. Je stärker fibrosiert das Gewebe, desto höher die Ausbreitungsgeschwindigkeit. Gemessen wird die Lebersteifigkeit (LS) in kPa (errechnet aus Ausbreitungsgeschwindigkeit und der Dichte). Insbesondere der negativ prädiktive Wert ist hoch. Eine LS <6 kPa gilt als normal. Ein Wert von >12 kPa gilt als Cut-off für eine Zirrhose [8]. Der Fibroscan wird in der Regel mit einer konventionellen Abdomensonographie ergänzt, welche im fortgeschrittenen Stadium eine verkleinerte, knotige Leber mit unregelmässiger Oberfläche und erhöhter Echogenität zeigt. Zudem erlaubt die konventionelle Sonographie eine kostengünstige Methode zur Überwachung von Zirrhosekomplikationen: knotiger Umbau, Aszites, HCC und Splenomegalie. Eine zusätzliche Duplex-Untersuchung erlaubt den Nachweis/Ausschluss einer Pfortaderthrombose. Insbesondere bei erschwerten Schall-

**Tabelle 1:** Abklärungen bei Leberzirrhose: Diagnosestellung und Prognoseeinschätzung. Letztere ist abhängig von Alter, Ätiologie, Stadium und Komplikationen.

Leberzirrhose «Advanced Stage of Liver Disease»	
Diagnose	(Leberbiopsie), Fibroscan, Sonographie, Klinik, Labor
Prognose	Alter
	Ätiologie Anamnese, Labor, evtl. Biopsie
	Stadium Klinik, Scores (CHILD, MELD)
	Komplikationen Gastroskopie, (Duplex-)Sonographie, MRI

**Tabelle 2:** Abklärungen: Ätiologie der Leberzirrhose.

Ätiologie	Erstlinienabklärungen	Zweitlinienabklärungen	Histologie
Alkohol	Anamnese, ( $\gamma$ GT $\uparrow$ , MCV $\uparrow$ , AST >ALT)		Ausgeprägte interzelluläre Fibrose und Kapillarisation der Sinusoide
NAFLD	Metabolisches Syndrom (Ausschluss anderer Genese)		
Hepatitis B	Hbs-Ag, AntiHbc-IgG/IgM		Porto-zentrale Septen und Interface-Hepatitis
Hepatitis C	HCV-PCR		
Hepatitis D		Anti-HDV (bei Hepatitis B Positivität)	
Autoimmunhepatitis		ANA, Anti-SMA, Total-IgG	
Primär biliäre Zirrhose		AMA, Alk. Phosphatase $\uparrow$	Porto-portale Septen mit erhaltener Verbindung zwischen Zentralvene und Portalfeld
Primär sklerosierende Cholangitis		Chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen, p-ANCA, Total-IgM $\uparrow$	
Hämochromatose	Ferritin (ohne CRP $\uparrow$ ) Transferrinsättigung >45%	Genetik-HFE	
M. Wilson		Caeruloplasmin $\downarrow$ , Kupfer-ausscheidung im Urin $\uparrow$	
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel		Alpha-1-Antitrypsin-Spiegel Genetik	
Medikamente (z.B. Methotrexat)	Kombiniert mit Alkohol oder metabolischem Syndrom		

ANA = anti-nukleäre Antikörper; Anti-SMA = Anti-smooth-muscle-Antikörper; AMA = anti-mitochondriale Antikörper.

bedingungen hat die CT-Untersuchung mit portalvenöser Kontrastmittelfase ihre Berechtigung. Die MRI-Untersuchung dient vor allem der Differenzierung von Regeneratknoten vom hepatozellulären Karzinom (HCC).

### Abklärungen bei Diagnose der Leberzirrhose

Zur Abschätzung der Prognose und Präventions-/Therapiestrategien sollten bei Hinweis auf eine Leberzirrhose die Ätiologie sowie das Krankheitsstadium inklusive Komplikationen bestimmt werden (Tab. 1 und 2).

### Ätiologie der Leberzirrhose

Hauptursache der Leberzirrhose ist in Europa der chronische Alkoholkonsum, gefolgt von Hepatitis B ( $\pm$  Hepatitis-D-Co-Infektion). An dritter und vierter Stelle folgen Hepatitis C und «Non-Alcoholic Fatty Liver Disease» (NAFLD) [5]. Seltener immunologische und hereditäre Ursachen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Neben einer gezielten Anamnese bezüglich Alkoholkonsum, Sexualverhalten, Bluttransfusionen, intravenösen Drogenkonsums, inklusive Medikamentenanamnese, sind Laboruntersuchungen rich-

tungsweisend für die Ursache (Tab. 2). Falls durch diese Abklärungen eine ätiologische Zuordnung nicht gelingt, ist eine Leberbiopsie zu evaluieren.

### Stadieneinteilung: kompensierte und dekomensierte Zirrhose

Klinische Untersuchung und Labordiagnostik sind für die Abschätzung der Prognose von besonderer Bedeutung. Prognostisch relevant ist die Einteilung in vier klinisch definierte Stadien (Tab. 3) [1, 9], welche mit dem Ausmass der portalen Hypertonie korrelieren. Die bedeutendste Unterscheidung betrifft die Einteilung in «kompensierte» versus «dekomensierte Zirrhose». Entsprechend konnte gezeigt werden, dass das mittlere Überleben von Patienten mit «kompensierter Zirrhose» mit rund zwölf Jahren signifikant länger ist als jenes von Patienten mit «dekomensierter Zirrhose», bei welchen die Lebensdauer nur noch rund zwei Jahre beträgt [9].

Klinisch ist oft das Auftreten von Aszites der erste Hinweis für den Übergang ins Stadium der *dekomensierten Leberzirrhose*. Ebenso gehören das Auftreten eines Ikterus oder einer hepatischen Enzephalopathie zum Stadium der *dekomensierten Zirrhose*. Es existieren zwei unterschiedliche Scores zur prognosti-

Tabelle 3: Leberzirrhose als Stufenprozess.

Leberzirrhose-Stadien	Charakteristik	Mortalität*	Klassifikation
Stadium 1	Keine Ösophagusvarizen, kein Aszites, keine Blutung	1%/Jahr	<b>Kompensierte Zirrhose</b> CHILD A
Stadium 2	Ösophagusvarizen ohne Aszites und ohne Blutung	3,4%/Jahr	
Stadium 3	Aszites mit/ohne Ösophagusvarizen (nie geblutet)	20%/Jahr	<b>Dekomensierte Zirrhose</b> CHILD B und C
Stadium 4	Ösophagusvarizen- <b>Blutung</b> mit/ohne Aszites	57%/Jahr (50% der Todesfälle innert 6 Monaten nach initialer Blutungsperiode)	

\* Die Mortalität wird je nach Studien [7, 9] (und eingeschlossenem Kollektiv) unterschiedlich angegeben. Grundsätzlich zeigt sich jedoch in allen Studien ein signifikanter Unterschied der Mortalität zwischen kompensierter Zirrhose mit 7–15% im Vergleich zu 40–50% bei dekomensierter Zirrhose.

Tabelle 4: Prognostische Scores: CHILD- und MELD-Score.

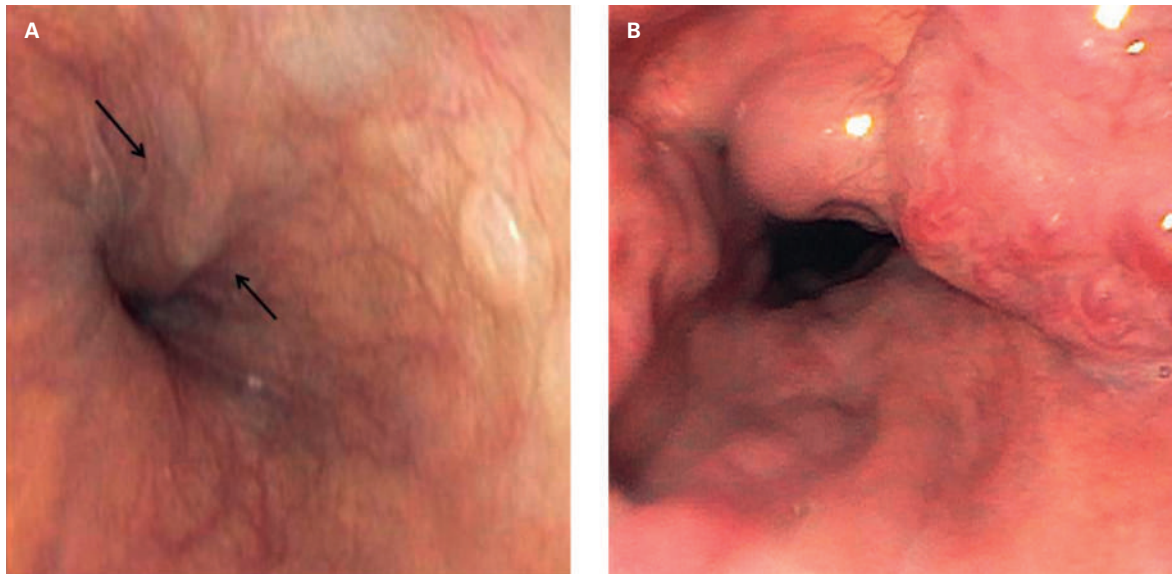
Punkte CHILD	1	2	3
Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	<34	34–50	>50
INR (Quick %)	<1,7 (>70)	1,7–2,2 (40–70)	>2,2 (<70)
Albumin (g/l)	>35	28–35	<28
Aszites (klinisch)	kein	Mässig, therapierbar	Schwer, therapierefraktär
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad I–II	Grad III–IV

CHILD A: 5–6 Punkte; CHILD B: 7–10 Punkte; CHILD C: 11–15 Punkte; eingeführt seit 1964.

MELD\*:  $9,6 \times \ln(\text{Serumkreatinin mg/dl}) + 3,8 \times \ln(\text{Bilirubin gesamt mg/dl}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,4$  ([10], siehe: <https://sas1.unibas.ch/11calculators-MELD.php>). ( $\ln$  = natürlicher Logarithmus.)

MELD-Score (Model of end stage liver disease) 6–40 Punkte: seit 2002 verwendet für Organallokation bei Lebertransplantation. Patienten mit hohem Score werden priorisiert, und die Zeit auf der Warteliste spielt keine Rolle mehr.

\* Im Falle eines HCC werden zusätzliche Punkte vergeben, je nach Stadium.



**Abbildung 1:** Ösophagusvarizen. (A) Kleine Varizen (markiert durch Pfeile) (<5 mm) ohne «red wale sign» mit geringem Blutungsrisiko. (B) Grosse Varizen (>5 mm) mit hohem Blutungsrisiko.

schen Einschätzung des Schweregrades: der CHILD-Pugh-Score sowie der MELD-Score. Während der CHILD-Pugh-Score Parameter der portalen Hypertonie miteinbezieht (Aszites), wird im MELD-Score der Grad der Nierenfunktionseinschränkung berücksichtigt (Tab. 4). Obwohl der CHILD-Pugh-Score aus subjektiv-evaluierten Parametern errechnet wird, konnte bisher keine klare Überlegenheit des aus objektiven Parametern zusammengesetzten MELD-Scores in Bezug auf die individuelle Prognoseeinschätzung gezeigt werden [10]. Während der CHILD-Pugh-Score eine klare Diskriminierung in drei Stadien A, B, C erlaubt, sind beim MELD-Score keine diskriminierenden Cut-off-Werte gegeben.

#### **Abschätzung der portalen Hypertonie: HPVG, Fibroscan, Thrombozytopenie und Splenomegalie**

Das Ausmass der portalen Hypertonie stellt einen prognostischen Wendepunkt dar. Der portalvenöse Druck kann invasiv transjugulär gemessen werden als geblockter Druck der Vena hepatica. Aufgrund des intraabdominalen Drucks wird zur Korrektur der hepatovenöse Druckgradient (HPVG) errechnet (gewedgter Druck Vena hepatica minus freier Druck Vena hepatica, [Normalwerte 3 bis 5 mm Hg]). Eine Zirrhose wird bei einem HPVG von >6 mm Hg vermutet. Klinisch relevant wird die Druckerhöhung bei >10 mm Hg, und ab einem HPVG >12 mm Hg ist mit schweren Komplikationen zu rechnen, insbesondere Ösophagusvarizenblutungen.

Im Frühstadium korreliert das Ausmass der portalvenösen Drucksteigerung gut mit dem Fibrosegrad. Die Messung der Lebersteifigkeit (LS) mittels Fibroscan

stellt somit eine indirekte Messmethode dar, um den portalvenösen Druck abzuschätzen [11]. So erhöht eine LS >20 kPa deutlich die Wahrscheinlichkeit für Ösophagusvarizen. Im fortgeschrittenen Zirrhosestadium, ab einem HPVG >12 mm Hg, geht jedoch die Korrelation zwischen Fibrosegrad und portaler Hypertonie verloren. Zusätzlich zur intrahepatisch erhöhten Resistenz aufgrund zunehmender Fibrosierung tragen die aktive intrahepatische Vasokonstriktion sowie die hyperdynamische Kreislauftsituation mit erhöhtem Cardiac Index und erniedrigten peripheren Widerständen zur dynamischen Druckerhöhung bei. Als Folge der splanchnischen Vasodilatation kommt es zur Zunahme des portalvenösen Flusses [6]. Die Zirrhose ist zu einer systemischen Erkrankung geworden – klinisch manifest als *dekompensierte Zirrhose*. In diesem Stadium scheint die Milzgrösse und Thrombozytopenie eine bessere Korrelation mit dem Ausmass der portalen Hypertonie zu zeigen [12]. Klinisch ist das Auftreten von Aszites ein Hinweis für eine relevante portale Hypertonie.

#### **Screening für Komplikationen: Ösophagusvarizen und HCC**

Die Ösophagusvarizenblutung und das HCC stellen die häufigsten Mortalitätsursachen von Leberzirrhose dar. Ösophagusvarizen sind in rund 50% der Patienten vorhanden (30% CHILD A und 85% CHILD C). Ungefähr 30% der Patienten mit Ösophagusvarizen bluten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung, wobei eine Blutung mit einer Mortalität von 20% innerhalb der ersten sechs Wochen vergesell-

schaftet ist. Nach einer ersten Blutungsepisode kommt es bei  $\frac{2}{3}$  der Patienten innerhalb von ein bis zwei Jahren zur erneuten Blutung [13]. Rund 30% der Zirrhotiker entwickeln im Verlaufe ihres Lebens ein HCC (Inzidenz 2 bis 8% pro Jahr, abhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose, höher bei Virushepatitis) [14]. Bei früher Erkennung beträgt das Fünfjahres-Überleben 70% mit Transplantation und Resektion, während das mittlere Überleben bei Entdecken im fortgeschrittenen Stadium  $<1$  Jahr liegt [15]. Um diese tödlichen Komplikationen zu verhindern, werden regelmässige Screening-Massnahmen empfohlen.

### Ösophagusvarizen

Ein Varizenscreening mittels Gastroskopie sollte bei der Erstdiagnose einer Leberzirrhose erfolgen. Bei der *kompensierten Zirrhose* kann das Intervall auf ein bis zwei Jahre (mit Varizen) oder zwei bis drei Jahre (ohne Varizen) ausgedehnt werden. Bei der *dekompensierten Zirrhose* hingegen, welche mit einem erhöhten HPVG und somit erhöhtem Blutungsrisiko einhergeht, wird ein jährliches Screening empfohlen. Varizen werden in zwei Stadien eingeteilt: klein ( $<5$  mm) und gross ( $>5$  mm) sowie zusätzlich nach Blutungsrisiko: mit oder ohne «*red wale sign*»/«*cherry-red spot*» (Abb. 1A, 1B). Das «*red wale sign*» beschreibt lineare rote Streifen entsprechend einer Wandausdünnung der Ösophagusvarizen mit hohem Blutungsrisiko oder kürzlich stattgehabter Blutung. Vergleichbar steht das «*cherry-red spot*» für eine rundliche rote dünne Stelle der Wand mit erhöhtem Blutungsrisiko.

Bei Nachweis von Varizen mit erhöhtem Blutungsrisiko (grosse Varizen oder kleine mit «*red wale signs/cherry-red spots*» oder dekompensierte Zirrhosen) soll eine Primärprophylaxe mit nicht-selektivem Betablocker (Propranolol oder gemäss neuesten Guidelines Carvedilol) [13, 16] erfolgen. Die Dosis soll maximal tolerabel bis auf eine Herzfrequenz von 55/min titriert werden. Ziel ist es, den HVPG  $<12$  mm Hg zu senken (wobei jedoch keine Korrelation zur Herzfrequenz nachgewiesen werden konnte). Während bislang Propranolol (80 bis 160 mg/Tag) als Standardtherapie galt [13], zeigen neueste Studien eine signifikant verbesserte Antwort beim Einsatz von Carvedilol (6,25 bis 12,5 mg/d) zusätzlich mit  $\alpha_1$ -adrenerger Blockade (Therapieansprechen von ca.  $\frac{1}{3}$  unter Propranolol versus  $\frac{2}{3}$  unter Carvedilol) [16]. Nicht selektive Betablocker reduzieren sowohl den Cardiac Output ( $\beta_1$ -Effekt) als auch den splanchnischen Blutfluss durch Verhinderung splanchnischer Vasodilatation ( $\beta_2$ -Effekt). Durch zusätzliche  $\alpha_1$ -adrenerge Blockade kann auch der erhöhte intrahepatische Widerstand

mittels Antagonisierung vasokonstriktorisch aktiver peri-sinusoidaler glatter Muskelzellen beeinflusst werden. Bei Einsatz von Carvedilol  $>12,5$  mg/Tag und/oder schwerer Zirrhose CHILD B/C ist wegen des Risikos systemischer Hypotonie und Entwicklung eines hepatorenenalen Syndroms aufgrund verminderter renaler Perfusion Vorsicht geboten.

Für Patienten mit Kontraindikationen oder Malcompliance kommt als Alternative eine repetitive Varizenligatur (alle zwei bis vier Wochen) bis zur vollständigen Eradikation aller Varizen in Frage [13].

### Hepatozelluläres Karzinom

Die chronische Entzündung einhergehend mit Leberzellregeneration birgt ein hohes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Entsprechend zählt das HCC zur führenden Todesursache. Das HCC-Risiko ist unterschiedlich je nach Ätiologie der Zirrhose: am höchsten bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose, Hepatitis B und chronischer Hepatitis C. Während sich das HCC hauptsächlich auf dem Boden einer Zirrhose entwickelt, stellt die chronische Hepatitis B mit der HCC-Entwicklung auch ohne gleichzeitige Zirrhose eine Ausnahme dar. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zeigte, dass das Überleben durch Früherkennung signifikant verbessert wird [15]. Entsprechend ist für Hochrisikopatientengruppen (Zirrhotiker CHILD A + B, Zirrhotiker CHILD C auf der Lebertransplantationsliste, chronische Hepatitis B ohne Zirrhose) sechsmonatlich eine Abdomensonographie (Sensitivität 58 bis 89%, Spezifität  $>90\%$ ), begleitet von der AFP-Messung, empfohlen [14], obwohl Letzteres umstritten ist. Einerseits kann der AFP-Level bei HCV- und HBV-Infektionen abhängig von der Virusaktivität fluktuieren, andererseits zeigt nur ein kleiner Prozentsatz der HCC in frühen Stadien ein abnormes AFP. Somit präsentiert ein AFP-Cut-off von 20 ng/ml eine gute Sensitivität jedoch bei tiefer Spezifität; ein Cut-off  $>200$  ng/ml hingegen zeigt eine schlechte Sensitivität, jedoch bei hoher Spezifität. Ausgenommen vom Screening werden CHILD-C-Zirrhotiker, da die fortgeschrittene Zirrhose potentiell kurative Massnahmen verunmöglicht (mit Ausnahme von Lebertransplantationskandidaten).

Stellt sich sonographisch ein Knoten  $<1$  cm dar, sollte die Sonographie nach drei Monaten wiederholt werden. Bei einem Knoten  $>1$  cm sollte ein MRI veranlasst werden. Die diagnostischen bildgebenden Kriterien für ein HCC sind hierbei: frühe arterielle Kontrastmittelaufnahme und verspätetes venöses *wash-out*. Bei typischen Bildkriterien ist bei einem Knoten von  $>1$  cm Grösse keine Biopsie notwendig [14].

## Prognose

Für eine umfassende Prognoseeinschätzung ist schliesslich eine integrative Betrachtung von Alter, Ätiologie, Krankheitsstadium sowie Komplikationen notwendig (Tab. 1). So ist beispielsweise die Dekompensationsrate von Patienten mit alkoholischer Zirrhose deutlich höher als jene bei nicht-alkoholischer Zirrhose: 37,6 versus 25,2% im ersten Jahr nach Diagnosestellung und 7,3 versus 5,5% in den Folgejahren [7]. Das Risiko der Entwicklung eines HCC hingegen ist kleiner bei der alkoholischen Zirrhose im Vergleich zur virusassoziierten Zirrhose.

## Zuweisung zur Lebertransplantation

Bei der Erwägung der Lebertransplantation muss das Überleben nach Transplantation gegenüber der Prognose des natürlichen Krankheitsverlaufs abgewogen werden. Der MELD-Score hat sich hinsichtlich der Organallokation und Priorisierung auf der Lebertransplantationsliste als bester Parameter erwiesen. Entsprechend sollen Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose oder einem MELD-Score  $\geq 10$  in ein Zentrum überwiesen werden, um eine allfällige Lebertransplantationsindikation zu evaluieren. Ebenso

sollen Patienten mit der neuen Diagnose eines HCC für eine Transplantation evaluiert werden. Diese stellt bei Erfüllen der Milan-Kriterien (Einzelläsion  $< 5$  cm, bis zu drei Knoten  $< 3$  cm, keine extrahepatische Manifestation) eine kurative Option dar.

## Ausblick

Der Paradigmenwechsel mit dem Verständnis der Leberzirrhose als dynamischer Prozess mit Möglichkeit der Verlangsamung und sogar dem Potential zur Regression hat bedeutende Implikationen für die ärztliche Tätigkeit. Aktives Handeln ist gefordert, mit ätiologiebezogener Therapie der Leberzirrhose, dem Ziel der Verlangsamung des Fortschreitens und der Prävention von Komplikationen. Hierzu gehört auch die Impfung aller Zirrhotiker gegen eine Hepatitis A und B.

## Finanzierung / Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

## Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

---

Korrespondenz:  
Prof. Dr. Beat Müllhaupt  
Swiss HPB (Hepato-Pan-  
creato-Biliary) Center und  
Klinik für Gastroenterologie  
und Hepatologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[beat.muellhaupt\[at\]usz.ch](mailto:beat.muellhaupt[at]usz.ch)

## Leberzirrhose: Prozess mit Pro- und Regressionspotential

### Cirrhose hépatique: potentiel de progression et régression

#### Literatur / Références

- 1 Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(4):1445–9.
- 2 Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis – fact or fantasy? *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S82–8.
- 3 Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381(9865):468–75.
- 4 Hytioglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et al. Beyond “cirrhosis”: a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(1):5–9.
- 5 Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593–608.
- 6 Rosselli M, MacNaughtan J, Jalan R, Pinzani M. Beyond scoring: a modern interpretation of disease progression in chronic liver disease. *Gut*. 2013;62(9):1234–41.
- 7 Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(11–12):1343–50.
- 8 Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343–50.
- 9 D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–31.
- 10 Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 (Suppl.1):S100–7.
- 11 Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepat Med*. 2010;2:49–67.
- 12 Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(1):102–11 e1.
- 13 O’Brien J, Triantos C, Burroughs AK. Management of varices in patients with cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(7):402–12.
- 14 EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908–43.
- 15 Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(4):e1001624.
- 16 Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013;62(11):1634–41.