

Lebererkrankungen

K. Bertogg-Seegers, T. Kuntzen

8.1 Angeborene Lebererkrankungen – 105

8.1.1 Hämochromatose – 105

8.1.2 Morbus Wilson – 108

8.2 Virushepatitiden – 110

8.2.1 Hepatitis B – 110

8.2.2 Hepatitis C – 114

8.2.3 Andere Virushepatitiden – 116

8.2.4 Hepatitiden bei systemischen Virusinfektionen – 118

8.3 Parasitäre Lebererkrankungen – 119

8.3.1 Alveoläre Echinococcose – 119

8.3.2 Zystische Echinococcose – 121

8.4 Vaskuläre Lebererkrankungen – 123

8.4.1 Budd-Chiari-Syndrom (BCS) – 123

8.4.2 Sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) – 125

8.5 Autoimmunhepatitis (AIH) – 125

8.5.1 Definition und Epidemiologie – 125

8.5.2 Klinische Symptome, Verlauf und Komplikationen – 125

8.5.3 Klinische Untersuchungsbefunde – 126

8.5.4 Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde – 126

8.5.5 Differentialdiagnose – 126

8.5.6 Therapie – 126

8.6 Alkoholische Lebererkrankung – 128

8.6.1 Pathogenese und Epidemiologie – 128

8.6.2 Klinische Symptome – 128

8.6.3 Klinische Untersuchungsbefunde – 128

8.6.4 Verlauf und Komplikationen – 129

8.6.5 Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde – 129

8.6.6 Therapie – 129

8.6.7 Prognose – 130

8.7 Nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) – 130

8.7.1 Definition – 130

8.7.2 Epidemiologie und Pathogenese – 131

8.7.3 Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde – 131

8.7.4 Verlauf und Komplikationen – 131

8.7.5 Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde – 131

8.7.6 Differentialdiagnose – 131

8.7.7 Therapie – 131

8.7.8 Prognose – 131

8.8 Lebertumore – 132

8.8.1 Maligne Lebertumore – 132

8.9 Benigne Lebertumore – 137

8.9.1 Hämangiom – 137

8.9.2 Hepatozelluläres Adenom – 137

8.9.3 Fokal noduläre Hyperplasie (FNH) – 138

8.1 • Angeborene Lebererkrankungen

Die Leber als größtes inneres Organ des menschlichen Körpers ist ein zentrales Organ in Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel, in der Herstellung zahlreicher Eiweiße, Enzyme und Gerinnungsfaktoren und in der Entgiftung und Ausscheidung verschiedenster Substanzen. Dieses Kapitel gibt einen Überblick über angeborene und erworbene Lebererkrankungen, deren Epidemiologie, Pathophysiologie, klinische Symptome, Komplikationen und Verlauf, typische Befunde zur Diagnosestellung und Differentialdiagnosen sowie therapeutische Möglichkeiten und Prognose. Das breite Spektrum der Lebererkrankungen umfasst angeborene Defekte des Eisen- und Kupferstoffwechsels, virale und bakterielle Infektionen, Parasitenbefall, vaskuläre und autoimmune Erkrankungen, Schädigung durch Alkohol oder Verfettung sowie benigne und maligne primäre und sekundäre Lebertumore.

8.1 Angeborene Lebererkrankungen

8.1.1 Hämochromatose

Definition

Die hereditäre Hämochromatose (HH) bezeichnet eine Gruppe erblicher Erkrankungen des Eisenstoffwechsels, bei denen es durch gesteigerte intestinale Eisenresorption zur übermäßigen Eisenablagerung, v. a. in Leber, Pankreas und Herz, kommt.

Pathogenese

Eisen wird im Duodenum resorbiert und vermittelt durch den Transmembran-Transporter Ferroportin aus dem Dünndarmepithel ins Blut abgegeben. Weitere Ferroportin-Transporter befinden sich auf Makrophagen, die dadurch z. B. aus defekten Erythrozyten phagozytisiertes Eisen wieder ins Blut abgeben können. Im Blut wird Eisen an Transferrin gebunden und zu den Zielorganen transportiert. Dort wird es nach Bindung an den Transferrin-Rezeptor aufgenommen. In der Leber wird bei vollen Eisenspeichern reaktiv das Peptidhormon Heparin gebildet, das im Sinne einer negativen Rückkopplung die Funktion des Ferroportins hemmt, sodass weniger Eisen aus dem Darm resorbiert oder aus Makrophagen freigesetzt wird. Die Heparin-Produktion ist abhängig von einer Signalkaskade, die u. a. das *Bone morphogenic Protein* (BMP) beinhaltet. Hemojuvelin ist ein BMP Co-Rezeptor auf der Hepatozyten-Oberfläche. Die Heparin-Produktion wird durch das entzündliche Zytokin Interleukin-6 gefördert, was bei Entzündung zu verminderter Eisenaufnahme aus dem Darm und Eisenretention in Makrophagen führt (bei chronischer Entzündung In-

fektanämie bzw. *Anemia of chronic disease*). Das Produkt des HFE Gens ist ein Transmembranprotein, das an der Hepatozytenoberfläche mit dem Transferrin-Rezeptor interagiert.

Ursache der Hämochromatose sind verschiedene Mutationen in den Genen HFE (hohes Ferrum), Hemojuvelin, Heparin, Transferrin-Rezeptor 2 und Ferroportin (■ Tab. 8.1).

Nicht für alle Mutationen in diesen Genen ist der Pathomechanismus vollständig geklärt. Wahrscheinlich ist die Heparin-Rückkopplung gestört (Heparin, Hemojuvelin) und die Effizienz der Eisenaufnahme in die Leber (Transferrin-Rezeptor, HFE) erhöht. Für Ferroportin-Mutationen sind zwei verschiedene Mechanismen bekannt:

1. **Gain-of-Function-Mutationen** bewirken eine verminderte Heparin-vermittelte Internalisierung und Abbau von Ferroportin-Molekülen, sodass mit vermehrter Ferroportin-Aktivität Eisen aus Darmepithel und Makrophagen ins Blut abgegeben wird.
2. **Loss-of-Function-Mutationen** reduzieren die Präsenz von Ferroportin an der Zellmembran, mit Retention von Eisen v. a. in Makrophagen.

In Europa ist die autosomal-rezessive HFE-Hämochromatose für 85 % der klinisch manifesten Fälle verantwortlich. Der homozygote Austausch von Cystein gegen Tyrosin in Position 282 des HFE-Proteins (C282Y-Mutation, 80 % der HH Fälle), weniger auch eine Kombination der C282Y-Mutation mit der H63D-Mutation (kombiniert heterozygote HFE Mutation, 5 % der HH Fälle) erhöht das Risiko für eine Hämochromatose. Die Relevanz des kombiniert heterozygoten Genotyps C282Y/S65 C ist umstritten. Weitere symptomatische HFE-Mutationen wurden nur in einzelnen Familien beschrieben. Die Genotypen H63D/H63D, C282Y/Wildtyp, H63D/Wildtyp oder S65 C/Wildtyp erhöhen das Krankheitsrisiko nicht.

! Die homozygote HFE-C282Y Mutation ist mit einer Prävalenz von 1/260 Europäern häufig. Eine hepatische Eisenüberladung tritt jedoch nur bei 19–42 % ein und wird nur bei 1–33 % klinisch manifest (bei Frauen seltener wegen Eisenverlust durch Menstruation). Der Genotyp C282Y/C282Y (oder auch C282Y/H63D) ist somit wegen unvollständiger klinischer Penetranz nicht gleichbedeutend mit der Diagnose Hämochromatose, sondern lediglich als erhöhtes Risiko im Kontext der klinischen und laborchemischen Befunde zu interpretieren.

■ **Tab. 8.1** Hämochromatose-Gene und klinisches Manifestationsalter bei Gendefekt

	Juvenile Hämochromatosen		Adulte Hämochromatosen		
Manifestationsalter	20.–40. Lebensjahr		40.–60. Lebensjahr		
Gen	HJV	HAMP	HFE	TfR2	SLC40A1
Protein	Haemojuvelin	Hepcidin	HFE	Transferrin-Rezeptor 2	Ferroportin

■ **Tab. 8.2** Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde

Labor	↑ Ferritin, Serumeisen und Transferrinsättigung (> 45 %); Bei Leberzirrhose zusätzlich ↑ Bilirubin und INR, ↓ Albumin
Bildgebung Röntgen MRI	Arthrose Metacarpophalangeal-Gelenke 2 und 3, Chondrocalcinose In Gradient Recall Echo-Sequenzen Abschätzung des Eisengehaltes von Leber und Milz*
Leberbiopsie Histologie	Berliner Blau Färbung: ↑ Eisenablagerungen (semiquantitativ) Grad der Leberschädigung bis zur Zirrhose
Biochemischer Eisengehalt	Genaueste Methode zur Quantifizierung der Eisenüberladung in der Leber Eisenindex = Eisengehalt (mmol/kg Trockengewicht)/Lebensalter – Normwert < 1.1 mmol/kg/Jahr – gesicherte Hämochromatose > 1.9 mmol/kg/Jahr

* Hinweis: Ein erhöhter Eisengehalt der Milz durch Eisen-Akkumulation in Makrophagen kann einziger Hinweis auf eine *Loss-of-Function* Ferroportin-Krankheit sein, da nur in diesem Sonderfall die Transferrinsättigung normal ist.

Klinische Symptome, Verlauf und Komplikationen

Die Erkrankung manifestiert sich je nach zugrundeliegender Genmutation zwischen dem 20.–60. Lebensjahr (■ Tab. 8.1). Durch in den westlichen Ländern häufig durchgeführte Routine-Labordiagnostik oder Screening von Angehörigen Betroffener werden jedoch viele Fälle bereits in symptomfreien Stadien entdeckt. Bei später Diagnosestellung treten als Symptome Schwäche und Lethargie, Bauchschmerzen (Leberkapsel-Spannungsschmerz im rechten oberen Quadranten), Arthralgien und bei Männern Libido- und Potenzverlust auf. Selten kommt es zu einer Hypothyreose, Herzrhythmusstörungen oder Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz. Es besteht eine Assoziation der HFE Hämochromatose mit Porphyria cutanea tarda.

Untersuchungsbefunde

Erst im späten Krankheitsverlauf findet man in der klinischen Untersuchung Krankheitsmerkmale, wie Hepatomegalie, Braunfärbung der Haut und Zeichen des Diabetes mellitus („Bronzediabetes“), Zeichen der Leberzirrhose mit portaler Hypertonie, Hodenatrophie,

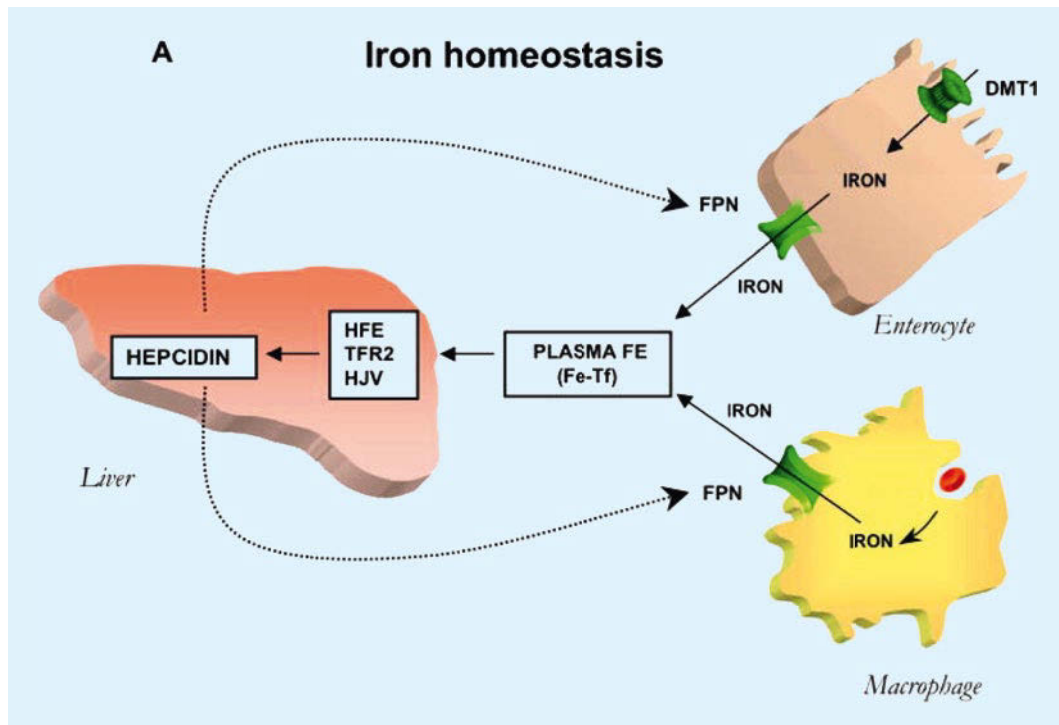
Hypogonadismus, und Symptome bei Hypothyreose. Zu Labor und bildgebender Diagnostik gibt ■ Tab. 8.2 eine Übersicht.

Differentialdiagnose

Eine Ferritinerhöhung mit oder ohne Eisenüberladung tritt sekundär bei einer Reihe anderer Erkrankungen auf (■ Abb. 8.1). Andererseits können diese Erkrankungen auch als Co-Faktoren der Auslöser dafür sein, dass bei genetischer Hämochromatose die Erkrankung tatsächlich klinisch manifest wird.

Ursachen von Ferritinerhöhung und/oder sekundärer Eisenüberladung können sein:

- Parenterale Eisensubstitution z. B. bei Dialyse, Transfusionen
- Enterale Eisenaufnahme (Bantu-Siderose, bei genet. Prädisposition)
- Chronische Entzündung
- Tumore
- Metabolisches Syndrom
- Rhabdomyolyse
- Lebererkrankungen
- Alkoholische Lebererkrankung
- Virushepatitiden



■ **Abb. 8.1** Diagnoseschema bei Verdacht auf Hämochromatose

- Leberzellnekrose
- Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
- Leberzirrhose
- Porphyria cutanea tarda
- Anämien
- Thalassämia major
- Aplastische Anämie
- Sideroblastische Anämie
- Chronisch hämolytische Anämie
- Pyruvat-Kinase Mangel
- Pyridoxin-responsive Anämie
- Seltene andere:
 - Acoeruloplasminämie
 - Neonatale Hämochromatose
 - Congenitale Atransferrinämie
 - Morbus Still
 - Hämophagozytose-Syndrom
 - Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom

➤ **Ferritin ist als Akutphase-Protein bei vielen Erkrankungen erhöht. Bei Leberzirrhose mit verminderter Transferrinbildung ist die Transferrinsättigung kompensatorisch gesteigert und diagnostisch nicht verwertbar. Oft kann erst durch eine Leberbiopsie beurteilt werden, ob**

eine klinisch relevante Eisenüberladung tatsächlich vorliegt.

Therapie

Effektivste Behandlung ist der Aderlass von 500 ml/Woche (= je nach Hämoglobin-Wert ca. 200–250 µg Eisen), wodurch das Ferritin jeweils um ca. 30 ng/ml gesenkt wird. Nach Erreichen eines Serum-Ferritins < 50 ng/ml ist als Erhaltungstherapie ein Aderlass alle 2–3 Monate ausreichend (Ziel Ferritin 50–100 ng/ml). Die Transferrin-Sättigung normalisiert sich erst spät (Zielwert < 50 %). Eine Anämie sollte durch Anpassung der Aderlass-Frequenz vermieden werden, insbesondere bei herzkranken Patienten. Alternativ ist hier eine Behandlung mit dem Eisenchelator Deferoxamin möglich, wodurch Eisen renal eliminiert wird.

Prognose

Bei konsequenter Behandlung frühzeitig vor Auftreten von Organschäden ist die Lebenserwartung normal. Müdigkeit, Abdominalschmerzen, Hautverfärbung und Therapieansprechen eines Diabetes können sich unter Therapie verbessern, wohingegen Arthralgien, Hypogonadismus, Impotenz und Herzrhythmusstö-

■ **Tab. 8.3** Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde bei M. Wilson

Leber	Asymptomatisch bis Leberzirrhose, Erstmanifestation in 25 % akutes Leberversagen (fast immer mit Coombs-negativer hämolytischer Anämie)
Neurologie	Akinese und Rigidität (juvener Parkinsonismus), Pseudosklerose mit Tremor, Dystonie, Dysarthrie mit Grimassieren und Speichelfluss, Ataxie, Chorea, Mikrographie
Psyche	Abnehmende Schulleistung, Persönlichkeitsveränderungen, Stimmungsschwankungen, Verhaltensauffälligkeit (auch sexuell), Schizophrenie, Depression, Angststörung, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizit
Auge	Kayser-Fleischer-Cornealring (■ Abb. 8.2) durch Ablagerung in der Descemet-Membran (in 90 % bei Neuro-Wilson, in 50 % bei hepatischem Wilson), Sonnenblumenkatarakt durch zentrale Kupferablagerungen in der Linse
Haut	Transienter Ikterus durch Hämolyse-Episoden
Niere	Niereninsuffizienz durch Kupfer-induzierten Tubulusschaden, Nephrolithiasis
Gynäkologie	Infertilität oder wiederholte Aborte
Sonstiges	Selten Myopathie, Kardiomyopathie, Hyperparathyreoidismus, Pankreatitis

8

ungen meist bestehen bleiben. Bei bereits etablierter Leberzirrhose ist das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom erhöht, sodass zur Früherkennung sechsmonatliche Screening-Untersuchungen empfohlen werden.

8.1.2 Morbus Wilson

Definition

Der Morbus Wilson ist mit einer Inzidenz von max. 1:30.000 eine seltene angeborene Störung des Kupferstoffwechsels, bei der es zur Akkumulation von Kupfer v. a. in Leber, Gehirn und Augen kommt.

Pathogenese

Die Krankheit wird autosomal-rezessiv durch Mutationen im ATP7B-Gen verursacht, wobei mindestens 380 verschiedene homozygote oder kombiniert heterozygote pathogene Varianten beschrieben sind. ATP7B kodiert für eine Kupfer-transportierende Transmembran-ATPase, die an der biliären Kupferexkretion und der Bindung von Kupfer an Apo-Coeruloplasmin beteiligt ist. Die Folgen sind ungenügende biliäre Ausscheidung von alimentärem Kupfer in den Stuhl, und De-Stabilisierung von (Apo-)Coeruloplasmin, das beschleunigt abgebaut wird.

Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde

Sowohl das Manifestationsalter als auch Art, Stärke und zeitliche Dynamik der Symptome variieren stark. Erstdiagnosen sind vom Kindes- bis zum Seniorenal-



■ **Abb. 8.2** Kayser-Fleischer-Cornealring. Bräunliche Kupfer-einlagerung am äußeren Irisrand

ter möglich. Man unterscheidet dominant hepatische oder neuro-psychiatrische Formen, die auch isoliert vorkommen können. Zur Übersicht der wichtigsten klinischen Symptome und Befunde dienen ■ **Tab. 8.3** und ■ **Tab. 8.4**.

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose hepatologischer und neurologischer Krankheitsbilder zum Morbus Wilson ist breit. Einzelne Symptome oder Laborveränderungen sind unspezifisch (■ **Tab. 8.5**) oder nicht ausreichend sensitiv, sodass trotz Normalbefunden ein Morbus Wilson vorliegen kann. Es ist daher immer ein Gesamtbild aus Klinik und Laborbefunden zur Diagnosesicherung nötig.

■ **Tab. 8.4** Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde

Labor	<ul style="list-style-type: none"> – Serum-Coeruloplasmin < 50 % erniedrigt (Norm > 0.2 g/l) – Coombs-negative hämolytische Anämie – Kupfer im Urin > 2 x über Normwert erhöht; oder normal, aber > 5 x über Normwert erhöht nach Einnahme von D-Penicillamin – Selten Aminacidurie und Hypercalciurie
Leberbiopsie	<ul style="list-style-type: none"> – Kupfergehalt > 5 x über Normwert erhöht (> 4 µmol/g Trockengewicht) – Histologie: Wenig sensitiv. Rhodanin- oder Orcein-positive Granula (Kupferfärbung)
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> – Mutationsanalyse im ATP7B-Gen auf beiden Chromosomen positiv (homozygot oder kombiniert heterozygot)
Ultraschall	<ul style="list-style-type: none"> – Selten Nephrolithiasis, Nephrocalcinose
Röntgen	<ul style="list-style-type: none"> – Chondrocalcinose, Arthritis
MRI	<ul style="list-style-type: none"> – T2 hyperintense Foci in den Basalganglien

■ **Tab. 8.5** Differentialdiagnosen und Fallstricke in der Diagnose des Morbus Wilson

HELLP-Syndrom	Hämolyse und erhöhte Leberwerte in der Schwangerschaft
Akutes Leberversagen	Haptoglobinsynthese häufig vermindert, daher für Diagnose Hämolyse nicht verwertbar Kupfer im Urin bei Leberzellnekrose erhöht, daher nicht verwertbar
Cholestase	Kupfer im Urin und in der Leber können wegen verminderter biliärer Ausscheidung erhöht sein. Auch ein Kayser-Fleischer-Cornealring kann daher selten, z. B. bei Primär biliärer Zirrhose, auftreten.
Coeruloplasmin	Erniedrigt, u. a. bei Leberinsuffizienz jeder Ursache, Autoimmunhepatitis, Eiweiß-Malabsorption, z. B. bei Zöliakie, familiärer Acoeruloplasminämie und bei heterozygoten Mutationen im Wilson-Gen ohne Krankheitswert Falsch hoch bei Entzündungsreaktionen (Akutphase-Protein), Schwangerschaft und Östrogentherapie

Therapie

Kupferreiche Nahrungsmittel, wie Nüsse, Schokolade, Pilze, innere Organe, Muscheln und Schalentiere sollten vermieden werden.

- **Eine alleinige Diät ohne medikamentöse Behandlung ist ineffektiv.**

D-Penicillamin und Trientin sind Chelatoren, die Kupfer binden und dadurch die renale Elimination ermöglichen. Zink hemmt die Kupferaufnahme im Darm und kann insbesondere als Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Wegen möglicher schwerer Nebenwirkungen und kompliziertem Monitoring des Therapieerfolges sollte die lebenslang notwendige Dauerbehandlung nur durch erfahrene Spezialisten durchgeführt werden.

Prognose

- **Unbehandelt oder auch nach Absetzen einer zuvor erfolgreichen medikamentösen Therapie**

ist der Morbus Wilson immer letal, meist durch Leberversagen, selten auch durch neurologische Komplikationen.

Falls noch keine Leberzirrhose vorliegt, lässt sich die hepatische Form jedoch medikamentös oft gut behandeln, mit Normalisierung der Leberfunktion innerhalb 1–2 Jahren. Bei akutem Leberversagen kommt die Behandlung i. d. R. zu spät, sodass fast immer eine Lebertransplantation erforderlich wird. Dies ist auch die letzte Option bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz. Der Gendefekt wird durch die Transplantation behoben, sodass die Leberfunktion danach normal ist.

Neurologische Symptome sind dagegen nicht immer voll reversibel oder können sich unter Therapie sogar noch verschlechtern. Nach Lebertransplantation sind die Daten zum Verlauf widersprüchlich, sodass diese bei vorwiegend neurologischer Manifestation nicht generell empfohlen wird, insbesondere wenn die Compliance bezüglich Medikamenteneinnahme durch psychiatrische Probleme gefährdet erscheint.

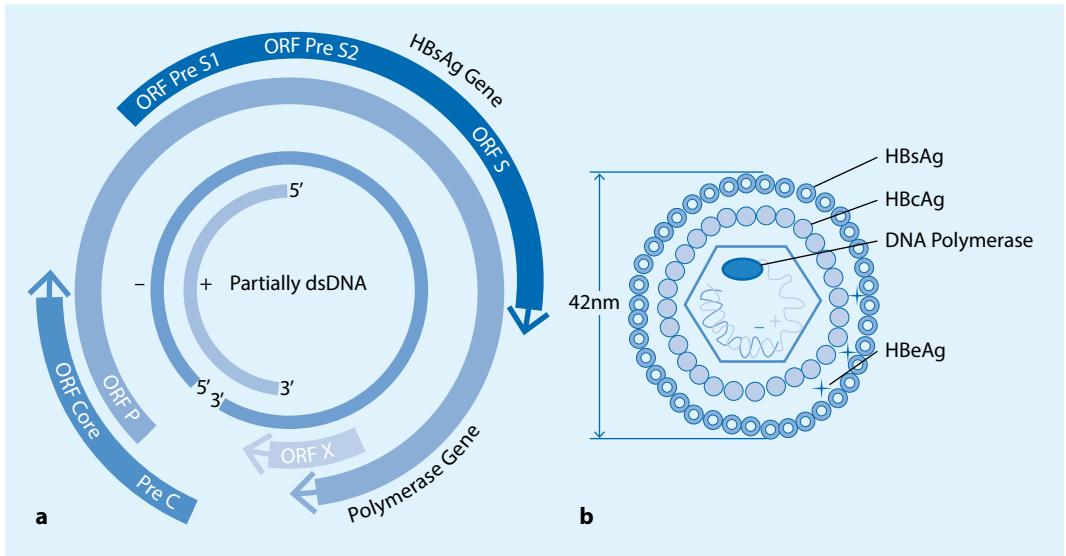


Abb. 8.3a,b Genom- und Protein-Struktur des Hepatitis B Virus

8.2 Virushepatitiden

8.2.1 Hepatitis B

Definition und Epidemiologie

Das *Hepatitis-B-Virus* ist ein hepatotropes DNA Virus, mit dem ca. 6 % der Weltbevölkerung chronisch infiziert sind, > 8 % in Asien und Afrika, 2–7 % im mittleren Osten, Ost- und Südeuropa und Nordafrika, und < 2 % in den übrigen Teilen der Welt.

Virusstruktur

Das HBV-Genom besteht aus einer zirkulären DNA (Abb. 8.3a,b). Mit jeweils > 8 % Unterschieden in der Nukleotidsequenz sind bisher 8 Genotypen A–H definiert, die sich im Therapieansprechen unterscheiden. Die Virusproteine werden in mehreren überlappenden Leserahmen (Open Reading Frame, ORF) abgelesen. Der Pre-S- und S-ORF kodiert das Hüllprotein (Surface, HBs-Antigen), der Core-ORF die innere Viruskapsel (Core, HBc-Antigen), der Pre-Core ORF ein assoziiertes Protein welches das HBe-Antigen beinhaltet. Aus zwei weiteren Leserahmen wird die Virus-DNA-Polymerase (ORF P) und ein Protein mit noch ungeklärter Funktion (X) erzeugt. In diesen Proteinen enthaltene Antigene und dagegen gebildete Antikörper dienen in der klinischen Diagnostik als Marker verschiedener Krankheitsstadien (s. u).

Infektionsweg

Die HBV-DNA ist in allen Körperflüssigkeiten, außer dem Stuhl, nachweisbar. Je höher die Viruslast desto

größer die Infektiosität, die auch aus getrocknetem Blut bei Raumtemperatur bis zu eine Woche lang fortbesteht. Die Infektionsrate bei Nadelstichverletzungen ist mit 30 % 10 x höher, als bei Hepatitis C und 100 x höher, als bei HIV. In Hochendemiegebieten erfolgt die Übertragung vorwiegend perinatal von der Mutter oder durch Kontakte im Kindergarten. In westlichen Ländern mit geringerer Prävalenz geschehen die meisten Infektionen durch Geschlechtsverkehr. Hochrisikosituationen entstehen bei Kontakt mit Körperflüssigkeiten oder kontaminierten, ungenügend sterilisierten Materialien im Rahmen von i. v. Drogenkonsum, Bluttransfusionen oder Behandlung mit Blutprodukten (heutzutage unwahrscheinlich durch Screening aller Blutprodukte), Transplantation infizierter Gewebe einschließlich Cornea, medizinischen Eingriffen, Tätowierungen, Dialyse, häufig wechselndem Geschlechtsverkehr sowie bei allen Personen mit engem Kontakt zu HBV-infizierten Personen einschließlich medizinischem Personal, Heimbewohnern und deren Betreuern, und Reinigungspersonal.

Verlauf und Diagnostik

Die Inkubationszeit beträgt 1–6 Monate. Die akute Infektion verläuft in 2/3 asymptomatisch, in 1/3 ikterisch. In 0,5 % der Fälle kommt es zur fulminanten Hepatitis mit akutem Leberversagen. Die Infektion heilt bei Erwachsenen in > 95 % der Fälle innerhalb von 6 Monaten spontan aus, chronifiziert jedoch in 90 % nach perinataler Übertragung, sowie in 30–50 % bei

■ **Tab. 8.6** Serologische Marker im Verlauf der HBV Infektion

	HBsAg	HBeAg	HBV DNA	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs
Akute Hepatitis B							
Frühphase	+	+	+	-	-	-	-
Window Phase	-	-	±	+	-	-	-
Ausheilung	-	-	-	bis 2 Jahre +	+	+	+
Chronische Hepatitis B							
Immuntoleranz	+	+	+++	-	+	-	-
Immunreaktive Phase	+	±	+ - +++	-	+	±	-
Inaktiver Carrier	+	-	±	-	+	+	-
Reaktivierung	+	±	+	gelegentlich +	+	+	-
Nach Impfung							+

Immunsupprimierten (Transplantierte, Dialyse). Der Nachweis der verschiedenen Virusantigene und der dagegen gerichteten Antikörper sowie der HBV-DNA im Plasma erlauben die Beurteilung des Infektionsverlaufes (■ Tab. 8.6).

Die akute Infektion zeigt sich 1–10 Wochen nach Inokulation durch neu im Plasma nachweisbare Virusbestandteile: HBV-DNA, HBs-Antigen und HBe-Antigen. Mit einsetzender Immunantwort werden zuerst Anti-HBc-IgM Antikörper gebildet, die allein das Virus nicht eliminieren können, diagnostisch aber die Differenzierung zur chronischen Infektion (Anti-HBc IgG positiv, IgM negativ) erlauben. Später wird auch Anti-HBc IgG und Anti-HBe gebildet. Erst Anti-HBs Antikörper neutralisieren das Virus, HBsAg, HBeAg und HBV-DNA sind nicht mehr nachweisbar. Im Übergang zur Ausheilung kann ein diagnostisches Fenster entstehen, in dem die Virusbestandteile nicht mehr, alle Antikörper ausser Anti-HBc IgM aber noch nicht nachweisbar sind. Nach durchgemachter Infektion können die Anti-HBs Antikörper im Verlauf verloren gehen, während die Anti-HBc IgG Antikörper i. d. R. weiterhin nachweisbar bleiben. Chronischer Verlauf: Werden keine HBs-Antikörper gebildet, so wird die Infektion chronisch. Das HBe-Antigen bleibt zunächst positiv, die Serokonversion zu Anti-HBe erfolgt meist erst nach Jahren. Seltener Sonderfall: Durch Mutation im Pre-S oder S-ORF kann das HBs-Antigen trotz aktiver Infektion (HBV-DNA positiv) nicht nachweisbar sein (HBsAg-Verlust). Sehr selten ist in dieser Konstellation auch der Impfschutz durch Anti-HBs-Antikörper unwirksam.

Bei chronischer Infektion werden verschiedene Krankheitsphasen durchlaufen:

- 1. Immuntoleranz:** Im Kindesalter ist die Immunreaktion gegen das Virus schwach, sodass es sich weitgehend ungehindert in der Leber vermehrt (HBV-DNA im Plasma bis 100 Mio IE/ml). Da es selbst nicht zytopathogen ist, kommt es kaum zu Leberzellschädigung und Fibrose.
- 2. Immunreaktive Phase:** Im frühen Erwachsenenalter setzt eine verstärkte Immunreaktion gegen das Virus ein. Infizierte Hepatozyten werden durch zytotoxische T-Lymphozyten zerstört (Transaminasenerhöhung, sinkende HBV-Viruslast) und bei unvollständiger Regeneration teilweise durch Narbengewebe ersetzt (Fibrosebildung). Gegen Ende dieser Phase entstehen Antikörper gegen das HBe-Antigen (Serokonversion). Daraufhin mutiert das Virus, sodass ein Stop-Codon in der Pre-Core Region die Expression des HBe-Antigens verhindert. Die Mutation unterläuft so die Immunantwort, verschlechtert aber auch die Replikationsfähigkeit des Virus. Die HBV-Viruslast sinkt erneut. Es schließt sich entweder die Phase 3 oder 4 an.
- 3. Inaktiver Carrier Status:** Das Virus verharrt in einem niedrig replikativen Status (Viruslast < 2000 IE/ml, selten bis 20.000 IE/ml), der kaum eine zytotoxische Immunantwort induziert, sodass die Leber keinen weiteren Schaden nimmt (normale Transaminasen, fast keine Fibroseprogression). Selten kann nach Jahren bis Jahrzehnten die Infektion spontan ganz

ausheilen (HBsAg Verlust und Konversion zu Anti-HBs in 1–2 %/Jahr).

4. **Reaktivierung:** Nach HBeAg Serokonversion ist die Virusreplikation reduziert, jedoch konstant oder intermittierend wieder aufflammend soweit vorhanden, dass entzündliche Immunaktivität mit Gewebeschäden in der Leber getriggert wird. Konsequenz ist eine fortschreitende Leberfibrose. Das HBe-Antigen kann vorübergehend wieder positiv werden.
5. **Okkulte Hepatitis B:** Als Sonderfall kann nach spontaner Ausheilung mit HBsAg Verlust und Bildung von Anti-HBs weiterhin auf sehr niedrigem Level HBV-DNA in der Leber (nicht im Plasma) nachweisbar bleiben. Wahrscheinlich aus dieser Konstellation heraus kommt es unter Immunsuppression (Chemotherapien, Transplantation etc.) in 5 % zur Hepatitis-B-Reaktivierung, die bis zum fulminanten Leberversagen gehen kann.

! Vor Chemotherapie, insbesondere mit B-Zell-Depletion (Rituximab), sollte wegen der Gefahr einer fulminanten HBV-Reaktivierung bis hin zum Leberversagen auf eine vorliegende (HBsAg) oder durchgemachte (Anti-HBc IgG) Hepatitis B gescreent werden. In Absprache mit einem Hepatologen muss der Patient je nach Risikokonstellation kontrolliert oder prophylaktisch antiviral behandelt werden.

Nach Erstdiagnose einer chronischen Hepatitis B besteht unbehandelt innerhalb von 5 Jahren ein 8–20 % Risiko, eine Leberzirrhose zu entwickeln. Hiervon sind insbesondere Patienten in der immunreaktiven Phase oder mit intermittierender Reaktivierung betroffen.

! Bei etablierter Zirrhose ist das 5-Jahres-Risiko ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln 6–15 % (höher bei Asiaten und Schwarzafrikanern), und 20 % erleiden eine hepatische Dekompensation (Ösophagusvarizenblutung, Aszites, hepatische Enzephalopathie). Bei dekompensierter Leberzirrhose liegt das 5-Jahres-Überleben unbehandelt bei 14–35 %.

Komplizierende extrahepatische Manifestationen bei chronischer Hepatitis B Infektion sind u. a. Polyarteriitis nodosa (1–5 %), Glomerulonephritis (1 %, v. a. Kinder), Serumkrankheit und Kryoglobulinämie.

Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde

Die akute Infektion verläuft nur in einem Drittel der Patienten symptomatisch mit Ikterus und dunklem Urin, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Druckschmerz in der Lebergegend, und eventuell Arthralgien. Bei chronischem Verlauf sind die meisten Patienten über Jahrzehnte asymptomatisch und zeigen nur im entzündlichen Schub gelegentlich die o. a. Krankheitszeichen. Erst wenn sich eine Leberzirrhose ausgebildet hat, treten entsprechende Beschwerden zutage.

Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde

Die Diagnose wird serologisch gestellt (■ Tab. 8.6), wobei zum Screening lediglich das HBs-Ag und das Anti-HBc (IgG+M) zum Nachweis einer aktiven oder stattgehabten HBV-Infektion eingesetzt und nur bei positivem oder unklarem Befund weitere Marker bestimmt werden. Untersucht werden sollten alle der o. g. Risikogruppen, Kinder HBV-positiver Mütter, alle Schwangeren, Personen mit erhöhten Transaminasen und Personen aus Regionen mit hoher Infektionsrate. Ist die Diagnose gestellt, so sollte mittels Ultraschall, Fibroscan und Labor der Zustand der Leber weiter untersucht werden (Fibrosegrad, Synthese- und Exkretionsfunktion). Diese Untersuchungen sollten in jährlichen Intervallen wiederholt werden.

Differentialdiagnose

Bei unklarer Transaminasenerhöhung kommt ein breites Spektrum alternativer Diagnosen in Frage: medikamentös toxische Leberschäden, Virushepatitiden A, C, und E, EBV- und CMV-Infektion, Primär biliäre Zirrhose (PBC) und Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), nicht-alkoholische oder alkoholische Fettlebererkrankung, Sprue, Hämochromatose, M. Wilson, α 1-Antitrypsinmangel, Echinococcosis, Leber- oder Gallengangstumore, hepatische Metastasen anderer Tumore sowie Cholezystitis und Choledocholithiasis. Wegen der identischen Übertragungswege sollten Patienten mit Hepatitis B immer auch auf Hepatitis C und HIV getestet werden.

Therapie

- **Allgemeinmaßnahmen**
 - Weglassen aller potentiell hepatotoxischen Einflüsse (Alkohol, Rauchen, Medikamente)
 - Behandlung von Koinfektionen mit Hepatitis C und D, oder HIV
 - Impfung gegen Hepatitis A
 - Screening der im gleichen Haushalt lebenden Personen und Sexualpartner auf HBV Infektion

■ Impfprophylaxe

Die Hepatitis-B-Impfung induziert Anti-HBs Antikörper, die nahezu 100 % Impfschutz verleihen. Sie wird für alle Risikogruppen und mittlerweile auch zusammen mit den Standardimpfungen im Kindesalter empfohlen. Ein Titer > 100 IE gilt als sicher protektiv.

Postexpositionsprophylaxe

Ist nach einer möglichen Exposition der Impftiter < 100 IE/ml, so wird eine einmalige Aktiv-Auffrischimpfung empfohlen. Wurde der Patient nie geimpft, oder liegt der Titer < 10 IE/ml oder besteht nicht die Möglichkeit, den Titer innerhalb 48 h zu bestimmen, so sollte zusätzlich eine Passiv-Impfung mit Hepatitis B Immunglobulin durchgeführt werden.

■ Eingeschränkte Erlaubnis zur Berufsausübung für infizierte Personen

Je nach gesetzlichen Bestimmungen im jeweiligen Land sind z. B. HBV-infizierten Chirurgen abhängig vom HBV Serostatus (HBeAg positiv oder negativ) und der HBV Viruslast Operationen untersagt, bei denen durch schwierige Operationsbedingungen eine hohe Gefahr für Schnittverletzungen des Operateurs mit Infektionsgefahr für den Patienten besteht.

Antivirale Therapie

Mit den aktuell verfügbaren Medikamenten kann nur bei sehr wenigen Patienten eine Viruselimination erreicht werden. Ziel der oft lebenslangen Behandlung ist daher meist die Virusreplikation zu unterdrücken (analog dem inaktiven Carrier-Status), wodurch die Entzündungsaktivität der Immunantwort begrenzt wird, und eine Progression der Leberfibrose verhindert und in vielen Fällen sogar eine Besserung erzielt werden kann.

- **Da die Therapie Nebenwirkungen und Kosten verursacht, und nur ein Teil der Patienten im Lauf des Lebens eine Leberzirrhose entwickelt, gilt es Patienten mit Fibroseprogression zu identifizieren und nur diese einer antiviralen Behandlung zuzuführen.**

Das Fibrose-Risiko wird einerseits durch Laboruntersuchungen evaluiert: Patienten im inaktiven Carrier-Status (HBeAg negativ, normale Transaminasen, HBV-DNA < 2000 IE/ml) oder in der Phase der Immuntoleranz (jung, HBeAg positiv, normale Transaminasen) haben meist nur eine minimale Fibroseprogression und benötigen daher keine Therapie. Andererseits wird die Leberfibrose nicht-invasiv mit einem Ultraschall-basierten Verfahren (Fibroscan)

oder Scores aus verschiedenen Laborparametern (Fibrotest und andere) abgeschätzt oder im Zweifel als Goldstandard durch histologische Scores (z. B. Metavir, Ishak) in einer Leberbiopsie beurteilt.

- **Eine Therapieindikation besteht bei Leberfibrose Metavir F2–4 (Skala 0 = keine Fibrose bis 4 = Zirrhose) oder bei signifikanter Entzündungsaktivität A2–3 (Skala 0–3). Patienten mit Leberzirrhose oder dauerhaft erhöhter Entzündungsaktivität haben ein erhöhtes Risiko, ein Hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln und sollten daher zusätzlich zur antiviralen Therapie in einem Screeningprogramm in sechsmonatlichen Intervallen sonographisch untersucht werden.**

Medikamente

■ Pegyliertes Interferon α

Wirkungsweise Immunmodulation und Hemmung der Virusreplikation.

Therapieziel und Erfolgsrate Durch eine einjährige Therapie kann bei HBeAg positiven Patienten je nach HBV Genotyp im Schnitt in 30 % (Genotyp A: 47 %, B: 44 %, C: 28 %, D: 25 %; ohne Therapie 4–20 %/Jahr) eine Serokonversion zu Anti-HBe mit Normalisierung der Transaminasen erzielt werden (= Überführung in den inaktiven Carrier-Status). Analog erreicht man bei 60 % der HBeAg negativen Patienten eine Normalisierung der Transaminasen auch noch 6 Monate nach Therapieende. Die HBsAg Clearance unterscheidet sich jedoch mit 3–7 % kaum von der Spontanheilungsrate, und die HBV-DNA bleibt bei maximal 19 % der Patienten langfristig supprimiert < 80 IE/ml.

- **Wegen häufiger Nebenwirkungen und limitierter Erfolgsraten kommt Interferon hauptsächlich zum Einsatz, um bei jungen HBeAg positiven Patienten durch Überführung in den inaktiven Carrier-Status eine lebenslange Dauertherapie mit Nukleosidanaloga zu vermeiden oder hinauszuschieben.**

■ Nukleosid- und Nukleotidanaloga

Wirkungsweise Diese Substanzen werden von der HBV-DNA-Polymerase kompetitiv zu natürlichen Nukleosiden für die DNA-Synthese verwendet und führen zum Abbruch des DNA-Stranges. Die Affinität zu humanen DNA-Polymerasen ist um mehrere Potenzen geringer und daher nicht relevant.

Therapieziel und Erfolgsrate Die HBe-Serokonversionsrate ist mit 12–23 % wenig besser, als der Spon-

tanverlauf. Therapieziel ist daher die Suppression der HBV-DNA mit Normalisierung der Transaminasen, die bei den älteren Substanzen Lamivudin und Adefovir bei HBeAg positiven Patienten in 20–40 % und bei HBeAg negativen Patientin in 50–70 % gelingt. Mit den neueren Medikamenten Telbivudin, Entecavir und Tenofovir konnten die Erfolgchancen auf 60–74 % bei HBeAg positiven und 88–91 % bei HBeAg negativen Patienten gesteigert werden. Auch eine teilweise Rückbildung der Leberfibrose ist möglich. Während es bei den älteren Substanzen Lamivudin, Adefovir und Telbivudin nach fünf Jahren in 30–70 % zu viralen Resistenzmutationen mit Wirkungsverlust kommt, tritt dieses Problem bei den neueren Medikamenten Entecavir und Tenofovir kaum noch auf (0–1.2 %).

➤ **Bei HBeAg positiven Patienten ist es nach unter Therapie erfolgter Serokonversion zu Anti-HBe sinnvoll, mit einer Medikamentenpause auszuprobieren, ob auch ohne Therapie ein inaktiver Carrier-Status erhalten bleibt.**

Ansonsten kommt es aber nach Absetzen des Medikaments fast regelhaft zum Rückfall, sodass die Behandlung lebenslang fortgeführt wird. Insbesondere bei bereits vorhandener Leberzirrhose sind Therapieunterbrechungen nicht ratsam, da der Virusrebound sehr heftig ausfallen und eine schwere Hepatitis mit Gefahr des Leberversagens auslösen kann.

8.2.2 Hepatitis C

Definition

Das Hepatitis C Virus ist ein hepatotropes einsträngiges RNA Virus, mit dem ca. 3 % der Weltbevölkerung (in der Schweiz und Deutschland ca. 0,5 %) infiziert sind. Es sind 7 verschiedene Genotypen bekannt, die sich in > 30 % ihrer Nukleotidsequenz unterscheiden und in > 67 Subtypen gegliedert werden. In Deutschland und der Schweiz findet man vorwiegend die Genotypen 1 und 3.

Virusstruktur

Die Virus RNA wird in ein Polyprotein translatiert, welches zum Aufbau der Virusstrukturen die Proteine Core (Viruskapsel), Envelope 1+2 (äußere Hülle), und den Ionenkanal p7, sowie die Nicht-Strukturproteine NS2, 3, 4a+b und 5a+b enthält. Als Proteasen sind NS2, 3 und 4a dafür verantwortlich, dass das Viruspolyprotein nach der Translation in funktionelle Einheiten zerschnitten werden kann. NS3 besitzt außerdem eine Helicase-Funktion. NS4b und NS5a sind u. a. an

einer netzartigen Membranformation am endoplasmatischen Reticulum beteiligt, die für die Virusreplikation erforderlich ist. NS5b ist eine RNA-abhängige RNA-Polymerase zur Vervielfältigung der HCV RNA.

Infektionsweg

Das Hepatitis C Virus wird hauptsächlich durch Blutkontakt übertragen, heutzutage v. a. durch i. v. Drogenabusus bei Gebrauch kontaminierter Nadeln, Tätowierungen, aber auch durch Nadelstichverletzungen im Gesundheitssektor (Infektionsrisiko 0.3–4 %), gelegentlich bei Hämodialyse sowie selten bei medizinischen Eingriffen. Seit Einführung von Screeningtests für Blutprodukte Anfang der 90er Jahre ist das Risiko bei Bluttransfusionen mit < 1:4.000.000 sehr gering. In monogamen heterosexuellen Beziehungen mit einem infizierten Partner ist das Übertragungsrisiko so niedrig, dass außerhalb der Menstruationsphase keine Schutzmaßnahmen empfohlen werden. Es steigt jedoch bei Analverkehr, häufig wechselnden Geschlechtspartnern, HIV-Ko-Infektion und möglicherweise bei parallel vorliegenden anderen Geschlechtskrankheiten. Abhängig von der Höhe der HCV-Viruslast übertragen bis zu 7 % der HCV-positiven und 20 % der HIV/HCV-ko-infizierten Mütter das Virus bei Geburt auf ihr Kind. In bis zu 25 % der Fälle lässt sich keine Infektionsquelle eruieren.

Verlauf, klinische Symptome und Untersuchungsbefunde

Nach Erstinfektion entwickeln maximal 20–30 % der Patienten nach einer Inkubationszeit von 2–24 Wochen selbstlimitierend unspezifische grippale Symptome, Übelkeit oder Erbrechen. In nur 10 % tritt transient für 2–4 Wochen ein Ikterus auf. Schwere Verläufe mit ALT-Werten > 1000 IU/ml oder Leberversagen sind eine Rarität. Eine Spontanheilung tritt innerhalb von 4–6 Monaten in 10–55 % ein und ist bei symptomatischen Patienten mit 25–50 % häufiger, als bei asymptomatischer akuter Hepatitis C (10 %).

➤ **Eine ausgeheilte Hepatitis C Infektion verleiht keine Immunität.**

Chronische Verläufe bei Reinfektion und auch Superinfektionen mit verschiedenen HCV-Genotypen sind möglich. Patienten mit chronischer Hepatitis C klagen häufig über Müdigkeit oder Depression, selten auch über Arthralgien, Myalgien, Sicca-Symptome, Übelkeit, Anorexie und Konzentrationsschwierigkeiten. In den meisten Fällen verläuft die Infektion jedoch über Jahrzehnte asymptomatisch. Durch chronische Entzündung in der Leber kommt es bei einem kleineren

■ **Tab. 8.7** Assoziation der Hepatitis C mit extrahepatischen Erkrankungen

Nachgewiesene Assoziationen	Nicht sicher belegte Assoziationen
Autoimmunthyreoiditis Gemischte Kryoglobulinämie B-Zell Non-Hodgkin Lymphom Monoklonale Gammopathien Lichen planus Diabetes mellitus Porphyria cutanea tarda	Schilddrüsenkarzinom Nicht-cryoglobulinämie Nephropathien Nierenzellkarzinom Chronische Polyarthritits Vitiligo Idiopathische Lungenfibrose Sicca Syndrom

Teil der Patienten über Jahrzehnte zu einer progredienten Leberfibrose, wobei 20 Jahre nach Infektion nur 2 % der jüngeren Frauen, aber bis zu 24 % älterer Patienten eine Leberzirrhose entwickelt hatten. Es ist noch unklar, ob die Fibroseprogression sich mit dem Alter beschleunigt, oder eine Infektion in jüngeren Jahren zu einem benigneren Verlauf führt. Faktoren, die mit einer schnelleren Progression der Leberfibrose einhergehen, sind u. a. Alkohol- und Marihuana-Konsum, Rauchen, Übergewicht, Ko-Infektion mit HIV oder Hepatitis B und Immunsuppression.

Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde

Eine Neuinfektion lässt sich durch Detektion der HCV-RNA im Plasma nach 7–21 Tagen und durch Serokonversion mit Bildung von Anti-HCV Antikörpern nach 2–12 Wochen nachweisen. Die Antikörperbildung kann jedoch bei Immunsuppression verzögert sein oder fehlen. Bei Nadelstichverletzungen wird daher ein Test der HCV-RNA nach 2–4 Wochen und ggfs. erneut nach 6–8 Wochen sowie die Bestimmung der Transaminasen und Anti-HCV Antikörper nach 12 und 24 Wochen empfohlen.

Bei Ausheilung der Hepatitis C ist die HCV-RNA im Plasma nicht mehr nachweisbar, wohingegen die Anti-HCV Antikörper jahrzehntelang detektierbar bleiben. Durch Amplifikation eines Teils des Virusgenoms mittels RT-PCR und nachfolgende DNA-Sequenzierung oder Hybridisierung mit spezifischen DNA-Proben kann der HCV-Genotyp ermittelt werden. Die HCV-Viruslast wird mittels quantitativer RT-PCR bestimmt. Da eine einmal etablierte chronische Hepatitis C Infektion praktisch nie mehr spontan ausheilt (Ausnahme: bei akuter Superinfektion mit Hepatitis B), hat die HCV-RNA nur für die Kontrolle des Therapieansprechens Bedeutung, ist aber zur anderweitigen Beurteilung des Krankheitsverlaufes nicht aussagekräftig. Insofern sollte diese relativ teure Laboruntersuchung nur im Rahmen der Therapie eingesetzt werden. Bei Risikopatienten sollte eine Hepatitis C

auch bei unauffälligen Laborwerten zumindest einmalig gesucht werden, da die Transaminasen in bis zu 40 % der HCV-Infektionen trotz signifikanter histologischer intrahepatischer Entzündungsaktivität normal sein können. Das Ausmaß der Leberschädigung mit der Frage nach einer signifikanten Leberfibrose oder Entzündungsaktivität wird – wie auch bei der Hepatitis B – durch Labor, Ultraschall und Fibroscan und falls nötig eine Leberbiopsie ermittelt und in jährlichen Verlaufskontrollen verfolgt.

Komplikationen

Neben der Leberzirrhose können an weiteren Komplikationen extrahepatische Manifestationen auftreten, die in ■ Tab. 8.7 zusammengefasst sind.

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose entspricht der der Hepatitis B Infektion (► Abschn. 8.2.1).

Therapie

■ Prävention

Es ist keine Vakzine gegen Hepatitis C verfügbar, so dass der Prävention bei Risikogruppen eine besondere Bedeutung zukommt, z. B. Ausgabe sauberer Nadeln an Drogenkonsumenten, Aufklärung, Kondome bei sexuellem Risikoverhalten, bei Hämodialyse räumliche Trennung und separate Maschinen für HCV-infizierte Patienten, Hospitalisation getrennt von immunsupprimierten Patienten, Screening von im gleichen Haushalt lebenden Personen. Um weitere Leberschäden zu verhindern, wird eine Impfung gegen Hepatitis A und B empfohlen. Wie auch bei der Hepatitis B sollten HCV Infizierte z. B. im medizinischen Bereich keine verletzungsträchtigen Tätigkeiten mit Infektionsgefahr für andere durchführen.

■ Akute Infektion

Nach Nadelstichverletzung wird eine Postexpositionsprophylaxe wegen des relativ geringen Übertragungsriskos (0,3–4 %) nicht empfohlen. Kommt es zur akuten

Hepatitis C Infektion und heilt diese nicht innerhalb von 12 Wochen aus, kann eine Therapie mit pegyliertem Interferon α für 24 Wochen in 71–98 % zur Ausheilung führen.

■ Chronische Infektion

Die Therapie der chronischen Hepatitis C ist komplex und unterliegt wegen zahlreicher neu in Entwicklung befindlicher Medikamente aktuell einem starken Wandel. Eine detaillierte Darstellung ist daher nicht sinnvoll, sodass hier nur ein kurzer Überblick geboten wird.

■ Therapieindikation

Bei länger etablierter chronischer Hepatitis C besteht eine Indikation zur antiviralen Therapie in jedem Fall bei erhöhter histologischer Entzündungsaktivität oder Leberfibrose ab einem Metavir Score A2/F2. Auf Wunsch des Patienten kann die Behandlung aber auch bei weniger ausgeprägten Befunden durchgeführt werden.

■ Pegyliertes Interferon α und Ribavirin

Wirkungsweise Pegyliertes Interferon α : Immunmodulation und Hemmung der intrazellulären Virusreplikation

Ribavirin: Guanosin-Analog, u. a. Hemmung der Inosin Monophosphat, Dehydrogenase mit GTP Depletion, Mutagenese der HCV RNA, Hemmung der RNA-abhängigen HCV RNA Polymerase

Mit dieser Kombinationstherapie können die am schwierigsten zu behandelnden HCV Genotypen 1 und 4 mit einer 48 wöchigen Behandlung in 45 % bzw. 65 % zur Ausheilung gebracht werden, während die Genotypen 2 und 3 mit nur 24 Therapiewochen zu 80–90 % eradizierbar sind. Der Nachteil sind häufige Nebenwirkungen, wie grippale Symptome, Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Depression, und selten Induktion von Autoimmunerkrankungen.

■ Response-guided Therapy

Einige Patienten zeigen nach nur 4 Wochen unter dieser Therapie einen sehr schnellen Abfall der HCV-Viruslast unter die Nachweisgrenze (rapid virological response, RVR) und erzielen bei initial niedriger Viruslast mit einer auf 24 Wochen (Genotyp 1) bzw. 16 Wochen (Genotypen 2 und 3) verkürzten Therapie deutliche höhere Heilungsraten (bis 90 %), als langsamer ansprechende Patienten bei längerer Therapiedauer. Zu einem wesentlichen Teil scheinen hierfür genetische Unterschiede durch einen Polymorphismus im Interferon $\lambda 4$ -Gen verantwortlich zu sein, dessen Funktion derzeit erforscht wird.

■ Directly Acting Antiviral Therapy

Im Jahr 2012 wurde eine neue Klasse antiviraler Medikamente eingeführt, die durch direkte Bindung an die NS3 Protease des HCV Virus eine starke Hemmung der Virusreplikation bewirken. Die erste Generation dieser zunächst nur für den HCV Genotyp 1 optimierten Protease-Hemmer (Telaprevir und Boceprevir) erhöhen in Kombination mit Peg-Interferon und Ribavirin bei teilweise verkürzter Therapiedauer die Heilungsraten von 45 % auf 75 %. Die Verträglichkeit auch dieser Medikamente ist jedoch relativ schlecht mit häufig noch weiter verstärkter Anämie, Leukopenie und schweren Hautausschlägen. Derzeit wird eine zweite Generation von Protease-Hemmer mit verbesserter Verträglichkeit und Wirksamkeit entwickelt. Substanzen zur Hemmung der viralen RNA-Polymerase (NS5b) und des NS5a Proteins befinden sich ebenfalls in klinischer Erprobung und scheinen hinsichtlich Verträglichkeit und Wirksamkeit noch vielversprechender, als die Protease-Inhibitoren, sodass eine Behandlung ohne Kombination mit Interferon und/oder Ribavirin möglich erscheint. Neue Standardtherapien werden sich sehr bald etablieren.

8.2.3 Andere Virushepatitiden

Hepatitis A

■ Definition, Epidemiologie und Infektionsweg

Das Hepatitis A Virus ist der häufigste Verursacher akuter Virushepatitiden weltweit. Die Übertragung erfolgt fäkal oral, wobei in 2/3 der Fälle die Infektionsquelle unbekannt bleibt. Infektionen entstehen bei Haushaltsangehörigen oder sexuellen Kontakten mit infizierten Patienten, Homosexuellen, durch kontaminiertes Wasser oder Nahrungsmittel, bei Kindern und Angestellten in Kinderkrippen und auch durch i. v. Drogenabusus.

➤ **Das Hepatitis A Virus ist sehr widerstandsfähig. Es überlebt im sauren Milieu des Magens bei pH 3, in getrocknetem Stuhl für 4 Wochen, in lebenden Austern für 5 Tage und in 60 °C heißem Wasser über eine Stunde, wird aber bei 85 °C innerhalb einer Minute inaktiviert.**

■ Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde, Verlauf und Komplikationen

Nach einer Inkubationszeit von 15–50 Tagen verursacht die Infektion eine meist innerhalb 2 (bis 6) Monaten selbstlimitierende, oft ikterische Hepatitis, die

nur sehr selten (0,2 %, bei HBV Trägern bis 10 %) einen fulminanten Verlauf mit akuten Leberversagen nimmt, jedoch in 1/4 der Fälle eine Hospitalisation erforderlich macht. Als extrahepatische Komplikationen können in bis zu 14 % Hautausschlag und Arthralgien auftreten, selten auch wahrscheinlich Kryoglobulin-assoziiert eine leukozytoklastische Vaskulitis oder Glomerulonephritis.

■ Laborchemische Untersuchungsbefunde

Die Diagnose erfolgt über den Nachweis von Anti-HAV IgM im Serum, das parallel mit Anti-HAV IgG mit Symptombeginn positiv wird und 4 Monate lang nachweisbar bleibt, während die IgG Antikörper lebenslang persistieren. Während der Inkubationszeit und eine bis mehrere Wochen nach Symptombeginn sind im Stuhl bei 45 % der Patienten Virusantigene und bis zu 5 Monate später HAV-RNA nachweisbar. Ferner findet sich das Virus in Blut, Galle, Urin und Sekreten aus dem Nasen-Rachen-Raum.

■ Therapie

Es ist keine wirksame antivirale Therapie verfügbar. Für Risikogruppen (s. u.) wird daher eine Aktiv-Impfung empfohlen. Als Post-Expositionsprophylaxe bis zwei Wochen nach dem Risikoereignis (vor Symptombeginn) angewendet, ist die Aktiv-Impfung einer Passiv-Impfung mit Immunglobulin gleichwertig. Nach Aktiv-Immunsierung sind Antikörper für 20 Jahre im Blut nachweisbar. Immunität ist wahrscheinlich noch darüber hinaus gegeben.

Risikogruppen, für die eine Hepatitis A Impfung empfohlen wird

- Reisende in Hepatitis A Endemiegebiete und Kontaktpersonen Hepatitis A Infizierter
- Homosexuelle Männer
- HIV-positive Patienten
- Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen
- Patienten mit Gerinnungsstörungen
- Drogenkonsumenten

Hepatitis D

■ Definition, Epidemiologie und Infektionsweg

Das Hepatitis D Virus ist ein sog. Satellitenvirus, da es kein eigenes Hüllprotein besitzt, sondern auf die Hülle des Hepatitis B Virus als „Verpackung“ angewiesen ist für die HDV-RNA und ein einziges Virusprotein, das HDV Antigen.

➤ **Es wird geschätzt, dass ca. 5 % aller Hepatitis B infizierten Patienten weltweit mit dem Hepatitis D Virus superinfiziert sind, mit einer hohen Prävalenz in den Mittelmeer-Anrainerstaaten und Südamerika, während in Nordeuropa und Nord-Amerika hauptsächlich Drogenkonsumenten betroffen sind.**

Wegen der Satellitenbeziehung zum Hepatitis B Virus sind die Infektionswege weitgehend identisch. Wie auch HBV ist HDV nicht zytopathisch, sondern die Leberschädigung entsteht durch die zytotoxische Immunantwort gegen Virusantigen tragende Hepatozyten.

■ Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde, Verlauf und Komplikationen

Wird HDV gleichzeitig mit HBV übertragen, so verläuft die akute Infektion, ähnlich der HBV Monoinfektion, mit einer Spontanheilungsrate von > 95 % für beide Viren. Möglicherweise gibt es allerdings etwas häufiger fulminante Verläufe. Ob die **Ko-Infektion** den chronischen Verlauf und die Progression zur Leberzirrhose verändert, ist umstritten. Im Gegensatz dazu kommt es bei HDV **Superinfektion** auf eine länger bestehende Hepatitis-B-Infektion wegen der schon in großer Zahl vorhandenen HBV-Hüllen zu einer hoch replikativen Hepatitis-D-Infektion, die zu schweren Hepatitis-Schüben mit hepatischer Dekompensation führen kann. In dieser Situation verläuft die Hepatitis D in 70–90 % chronisch, häufig mit progredienter Leberfibrose und Zirrhose.

■ Laborchemische Untersuchungsbefunde

Zum Zeitpunkt der akuten HDV-Infektion sind im Plasma HDV-RNA und Anti-HDV IgM nachweisbar, zusätzlich zu den Markern der akuten (Anti-HBc IgM) oder chronischen Hepatitis B Infektion (HBs-Antigen und HBV-DNA, Anti-HBc IgG). Immunhistochemisch kann HDV-Antigen im Lebergewebe nachgewiesen werden. In der chronischen Phase wird auch das Anti-HDV IgG positiv und persistiert, bei Ausheilung ist die HDV-RNA nicht mehr nachweisbar. Charakteristisch für eine HDV-Infektion ist eine niedrige HBV-Viruslast, da die Hepatitis-B-Replikation durch Hepatitis D supprimiert wird.

➤ **Jeder Hepatitis-B-infizierte Patient sollte bei Erstdiagnose auch auf Hepatitis D getestet werden. Bei einem plötzlichen Hepatitis-Schub eines zuvor stabil chronischen HBV-Carriers sollte neben einer HBV-Reaktivierung immer auch eine HDV-Superinfektion in Betracht gezogen werden,**

insbesondere bei zum Transaminasenanstieg diskordant niedriger HBV-Viruslast.

■ Therapie

Pegyliertes Interferon α als einzige verfügbare Therapieoption kann nach 48–72 Wochen Behandlungsdauer bei 25–40 % der Patienten zum anhaltenden Verlust der HDV-RNA führen und auch eine histologische Verringerung des Fibrosegrades bewirken.

Die bei HBV verwendeten Nukleosidanaloga hemmen die HDV-Replikation nicht. Die HBV-DNA-Synthese wird erst nach der Translation von HBV-Proteinen gehemmt, sodass die Expression des für HDV als Hüllprotein essenziellen HBs-Antigens nicht verhindert werden kann. Da Hepatitis D die HBV-Replikation ohnehin meist nahezu komplett supprimiert, wird ein möglicher Nutzen von Nukleosidanaloga nur bei Patienten mit HBV-Viruslasten > 2000 IE/ml angenommen.

Hepatitis E

■ Definition, Epidemiologie und Infektionsweg

Hepatitis E ist ein RNA-Virus, das sowohl Menschen als auch Wild, Vieh, Schweine, Ratten, Mäuse und Hunde befällt. Die Übertragung erfolgt in Epidemien fäkal-oral meist über kontaminiertes Wasser, während Genuss von rohem Wild- oder Schweinefleisch nur in Einzelfällen als Infektionsquelle beschrieben ist. In Endemiegebieten (Indien und Zentralasien) ist das Virus für 50–70 % aller akuten Hepatitiden verantwortlich. Kleinere Epidemien wurden aus Mexiko, Afrika und dem mittleren Osten, jedoch sehr selten in Europa berichtet, wo meist nur isolierte Fälle bei Reiserückkehrern auftreten. Die direkte Übertragung zwischen Kontaktpersonen ist selten (0,7–2 %) und auf sexuellem Weg nicht beschrieben, jedoch per Bluttransfusion möglich. Insbesondere Schwangere scheinen infektionsgefährdet und können das Virus vertikal auf das Neugeborene übertragen.

■ Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde, Verlauf und Komplikationen

Nach einer Inkubationszeit von 2–10 Wochen verursacht das Virus eine akute ikterisch verlaufende Hepatitis mit Allgemeinsymptomen und Untersuchungsbefunden ähnlich anderen Virushepatitiden. Asymptomatische Verläufe sind ebenfalls möglich. Bis zu 4 Wochen nach Symptombeginn werden Viruspartikel im Stuhl ausgeschieden. Die Erkrankung ist zu 98 % innerhalb von 4–8 Wochen selbstlimitierend, nur selten sind bei Immunsupprimierten chronische Hepatitiden beschrieben. Fulminante Verläufe mit letalem

Ausgang treten in max. 0,6 % auf. Eine Ausnahme bilden Schwangere, bei denen in 20 % ein fulminantes Leberversagen mit letalem Ausgang eintritt. Bei Ausheilung kommt es gehäuft zu Aborten, Totgeburten und Todesfällen der Neugeborenen.

■ Laborchemische Untersuchungsbefunde

Die HEV-RNA kann im Serum während der symptomatischen Phase ca. 2–5 Wochen nach Infektion nachgewiesen werden, im Stuhl protrahiert noch einige Wochen länger. Anti-HEV IgM ist während und nach der akuten Infektion bis zu 5 Monate lang detektierbar. Anti-HEV IgG erscheint nur wenige Wochen nach IgM im Serum und bleibt mindestens 1–5 Jahre lang positiv. Die Sensitivität verschiedener serologischer Tests variiert allerdings zwischen 17–100 %, vermutlich, weil vier verschiedene Genotypen des Virus mit regionalen Unterschieden die Entwicklung global gültiger Test-Antigene erschweren.

■ Therapie

Eine prophylaktische Vakzine wurde in Nepal entwickelt und zeigte dort gute Wirksamkeit, ist jedoch noch nicht kommerziell erhältlich. Beobachtungen in anderen Ländern zeigten, dass IgG-Antikörper nach durchgemachter Infektion zumindest nicht dauerhaft vor Re-Infektionen schützen, sodass auch ein möglicher Impfschutz noch in weiteren Studien bestätigt werden muss.

Eine wirksame Therapie der akuten Infektion existiert derzeit nicht, sodass präventive Maßnahmen, insbesondere bei der Trinkwasserhygiene z. B. mit Abkochen des Wassers, im Vordergrund stehen. Da eine Transmission zwischen Kontaktpersonen sehr selten ist, wird keine Isolation empfohlen. Bei Infizierten stehen lediglich supportive Maßnahmen, wie Flüssigkeitssubstitution, zur Verfügung, bei Leberversagen Intensivbehandlung und ggfs. eine Lebertransplantation.

8.2.4 Hepatitiden bei systemischen Virusinfektionen

Für eine ausführliche Darstellung dieser Erkrankungen wird auf Lehrbücher der Infektiologie verwiesen.

Epstein-Barr-Virus (Infektiöse Mononukleose)

Bei bis zu 90 % der Patienten kommt es zu 2–3facher Transaminasenerhöhung und leichter Hyperbilirubinämie, die innerhalb von 4 Wochen wieder abklingen. Selten sind fulminante Hepatitiden oder ein Hämophagozytose-Syndrom (Fieber, Hepatosplenomegalie,

Leberinsuffizienz, Zytopenie und starke Hyperferritinämie) mit letalem Ausgang beschrieben. Die Diagnose erfolgt durch Nachweis von Anti-EBV IgM oder in der Leberbiopsie mit Darstellung eines mononukleären Infiltrates, *in situ* Hybridisierung und PCR. Eine spezifische Therapie ist nicht etabliert, in einzelnen Fallberichten wurde eine Verbesserung durch Ganciclovir erzielt.

Cytomegalievirus (CMV)

Die Erstinfektion verursacht bei Immunkompetenten eine Mononukleose-artige Erkrankung, die oft mit einer milden Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase einhergeht, jedoch nur sehr selten eine granulomatöse, cholestatische Hepatitis bis hin zur massiven Leberzellnekrose mit letalem Ausgang verursacht. Bei HIV-Infizierten kann eine disseminierte CMV-Infektion mit Hepatitis, Pankreatitis, akalkulöser gangränöser Cholezystitis oder einer PSC-ähnlichen Cholangiopathie auftreten. Bei Lebertransplantierten kann eine Erstinfektion oder CMV-Reaktivierung zu einer aggressiven Hepatitis (ohne Cholangiopathie) führen. Die Diagnose erfolgt durch Nachweis von CMV-IgM oder eine positive CMV-PCR und gelegentlich histologisch u. a. mit der typischen Darstellung von Eulenaugen-artigen Zelleinschlüssen. Bei Immunkompetenten ist die Therapie symptomatisch, bei Immunsupprimierten kommen Ganciclovir, oder als Zweitlinientherapie Foscarnet oder Cidofovir zum Einsatz.

Herpes-Simplex-Virus

Neugeborene können nach Infektion während des Geburtsvorganges einen schweren Multiorganbefall mit Hepatitis und Nebenniereninsuffizienz erleiden. Auch bei Schwangeren verläuft die Infektion meist fulminant, und wird wegen in 50 % fehlenden Hautläsionen oft zu spät diagnostiziert. In beiden Situationen geht die Mortalitätsrate gegen 40 %. Bei anderen immunkompetenten Erwachsenen kommt es im Zuge einer genitalen Herpesinfektion nur gelegentlich zu einer leichten Transaminasenerhöhung, während Immunsupprimierte ebenfalls fulminante Verläufe zeigen können. Die Diagnose wird histologisch gestellt. Die Leberbiopsie zeigt hier **Milchglas-Hepatozyten** mit intranukleären Einschlusskörperchen sowie hämorrhagische Nekrosen. PCR und Immunhistochemie dienen zur spezifischeren Diagnosesicherung. Die Behandlung mit Aciclovir muss schon bei klinischem Verdacht sofort begonnen werden.

Gelbfiebervirus

Die Übertragung erfolgt durch Mücken in tropischen und subtropischen Regionen Afrikas und Südamerikas. Es kommt für wenige Tage meist selbstlimitierend

zu Übelkeit und Fieber. Selten tritt eine Hepatitis mit Ikterus und Gerinnungsstörung (hämorrhagisches Fieber) auf. Es ist ein Lebendimpfstoff verfügbar.

Weitere virale Hepatitiden

Bei den folgenden viralen Infektionen kann es gelegentlich zu einer hepatitischen Mitbeteiligung kommen: *Varizella-Zoster-Virus*, *Coronavirus* mit SARS, *Coxsackie-*, *Dengue-*, *Lassa-*, *Marburg-*, und *Ebola-Viren*, Rift-Valley-Fieber und Südamerikanisches hämorrhagisches Fieber.

8.3 Parasitäre Lebererkrankungen

Die humane Echinococcosis wird durch die Metazootiden (Larvenstadien) des Bandwurmes *Echinococcus* verursacht. Die wichtigsten humanpathogenen Erreger der Echinococcosis sind *Echinococcus multilocularis* und *Echinococcus granulosus*. Sie verursachen die alveoläre Echinococcosis, auch Fuchsbandwurminfektion, bzw. die zystische Echinococcosis, auch Hundebandwurminfektion genannt. Tiere tragen die Bandwürmer in ihrem Darm und scheiden infektiöse Eier über den Kot aus. Die Infektion kann beim Menschen unbehandelt zu schweren bis letalen Komplikationen führen.

8.3.1 Alveoläre Echinococcosis

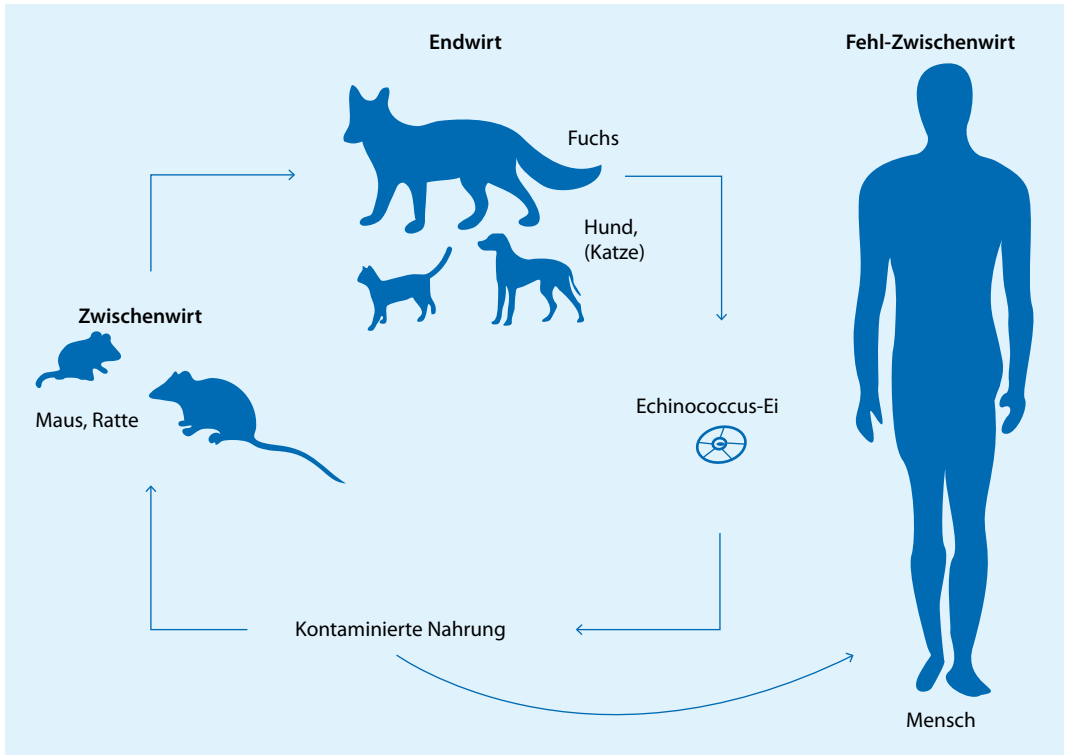
Definition

Unter einer alveolären Echinococcosis versteht man eine Infektion mit Bandwurmeiern des *Echinococcus multilocularis* und der daraus folgenden Ausbildung von Pseudotumoren in der Leber, Lunge oder anderen Organen. Die Infektion erfolgt durch perorale Aufnahme der Eier aus mit Kot von infizierten Carnivoren (u. a. Rotfuchs) (■ Abb. 8.4). Der natürliche Zwischenwirt des Parasiten sind Nager. Der Mensch gilt als Fehl-Zwischenwirt.

Epidemiologie

Die Inzidenz liegt je nach Region bei 0.03 bis 1.2 /100.000 Einwohner pro Jahr. Unbehandelt ist die Letalität über 90 %. Durch die Entdeckung der parasitostatischen medikamentösen Behandlung mit Benzimidazolen konnte die durchschnittliche Lebenszeitverkürzung der Patienten ab Diagnosestellung von ca. 20 Jahren auf nur noch ca. 3 Jahre reduziert werden. Die Inkubationszeit liegt bei 5 bis 15 Jahren.

Echinococcus multilocularis ist in Zentral- und Osteuropa, im Nahen Osten, Russland, China und Nordjapan sowie Nordamerika endemisch.



▣ **Abb. 8.4** Lebenszyklus *Echinococcus multilocularis*

Ätiologie

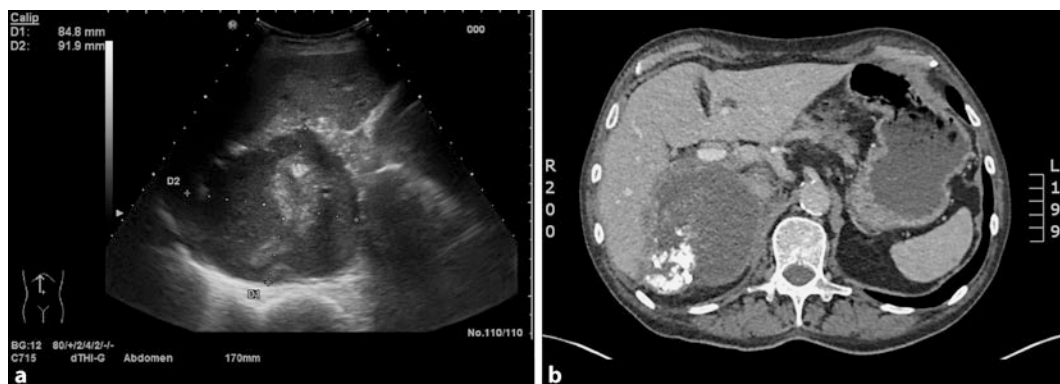
Die Bandwurmeier gelangen durch die intestinalen Blutgefäße zur Leber und von dort aus in andere Organe. Sie entwickeln sich weiter zu Larvenstadien. Diese imponieren als parasitäre Tumore, die bis über 20 cm groß werden können. Die hepatische Manifestation ist die häufigste, gefolgt von der pulmonalen. Eine primär extrahepatische Manifestation ist sehr selten. Die Pseudotumore wachsen langsam, aber invasiv-destruierend und können somit alle umliegenden Strukturen und Organe infiltrieren. Auch eine Fernmetastasierung ist möglich. Das Wachstum ähnelt damit malignen Tumoren.

Klinische Symptome

Die Erkrankung bleibt meist für viele Jahre symptomfrei. Die klinischen Symptome richten sich nach der Lokalisation der Raumforderungen. Bei hepatischem Befall zeigen sich am häufigsten, rechtsseitige abdominellen Schmerzen oder Ikterus. Bei pulmonalem Befall kommen Schmerzen, Dyspnoe und Hämoptyse vor. Ein erkrankter Patient ist im Alltag für seine Umwelt nicht infektiös.

Diagnostik

Die Diagnose der alveolären Echinococose wird mittels Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) gestellt (▣ [Abb. 8.5a,b](#)). Zur Bestätigung der Diagnose empfiehlt sich eine serologische Bestimmung der relevanten Antikörper, wobei falsch negative oder falsch positive Ergebnisse in wenigen Einzelfällen möglich sind. Da die Erkrankung oft viele Jahre symptomfrei verläuft, handelt es sich bei einem Drittel der Fälle um einen Zufallsbefund in der Bildgebung oder bei der Abklärung erhöhter Leberwerte. Ein Klassifikationssystem für die Alveoläre Echinococose, angelehnt an das TMN-System für Malignome, wurde von der WHO-Arbeitsgruppe für Echinococose publiziert (Kern, P., Wen, H., Sato, N., Vuitton, D.A., Gruener, B., Shao, Y., Delabrousse, E., Kratzer, W., Bresson-Hadni, S., 2006. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. *Parasitol. Int.* 55, Suppl., S283–S287).



▣ **Abb. 8.5a,b** Bildgebende Befunde bei Alveolärer Echinococcose. **a** Abdomen-Sonographie mit deutlich erkennbarer rundlicher hepatischer Echinokokkenläsion mit hypo- und hyperechogenen Anteilen, **b** Computertomographie des gleichen Befundes mit deutlicher Darstellung der typischen Verkalkungen im inneren des Echinokokkentumors. (Mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, USZ bzw. Klinik für Radiologie, USZ)

Therapie

Die Therapie sollte, wenn immer möglich, an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden. Eine kurative Therapie ist durch die Kombination einer radikalen Resektion (R0), i. d. R. Hemihepatektomie, in Kombination mit (meist 2-jähriger) adjuvanter Benzimidazoltherapie möglich. Eine vollständige Resektion des Parasitenmaterials mit tolerierbarem Komplikationsrisiko ist bei über der Hälfte der Patienten möglich.

Alternativ, bei inoperabler Situation oder R1/R2-Resektion, ist eine Benzimidazoldauertherapie notwendig, um die Progression der Erkrankung aufzuhalten. Durch die Entdeckung der Benzimidazoltherapie kann ein letaler Verlauf so gut wie immer verhindert werden. Eine Nutzen- Risikoabwägung zwischen Chirurgie und rein medikamentöser Therapie sollte interdisziplinär und zusammen mit dem Patienten erfolgen.

Zur medikamentösen Therapie stehen Albendazol und Mebendazol zur Verfügung. Eine ausreichende Resorption beider Wirkstoffe ist nur durch gleichzeitige Einnahme von Fett (z. B. Butter, Käse) gewährleistet. Die tägliche Dosierung richtet sich nach dem individuellen Plasmaspiegel. Der Medikamentenspiegel, die Leberwerte, das Differentialblutbild sowie Kreatinin sollten unter Benzimidazoltherapie regelmäßig kontrolliert werden. In Ausnahmefällen kann eine Lebertransplantation erwogen werden.

Differentialdiagnosen

Die häufigsten Differentialdiagnosen sind benigne und maligne Lebertumore, wie das cholangio- oder hepatozelluläre Karzinom, Hämangiome sowie Raumforderungen durch andere Parasitosen (s. u.).

8.3.2 Zystische Echinococcose

Definition

Unter einer zystischen Echinococcose versteht man eine Infektion mit Bandwurmeiern des *Echinococcus granulosus* und der daraus folgenden Ausbildung von sog. Hydatidenzysten in der Leber, Lunge oder anderen Organen. Die Infektion erfolgt durch perorale Aufnahme von Bandwurmeiern aus dem Kot von infizierten Hunden (oder anderen Canidae, ▣ **Abb. 8.6**). Der natürliche Zwischenwirt des Parasiten sind Paarhufer. Der Mensch gilt als Fehl-Zwischenwirt.

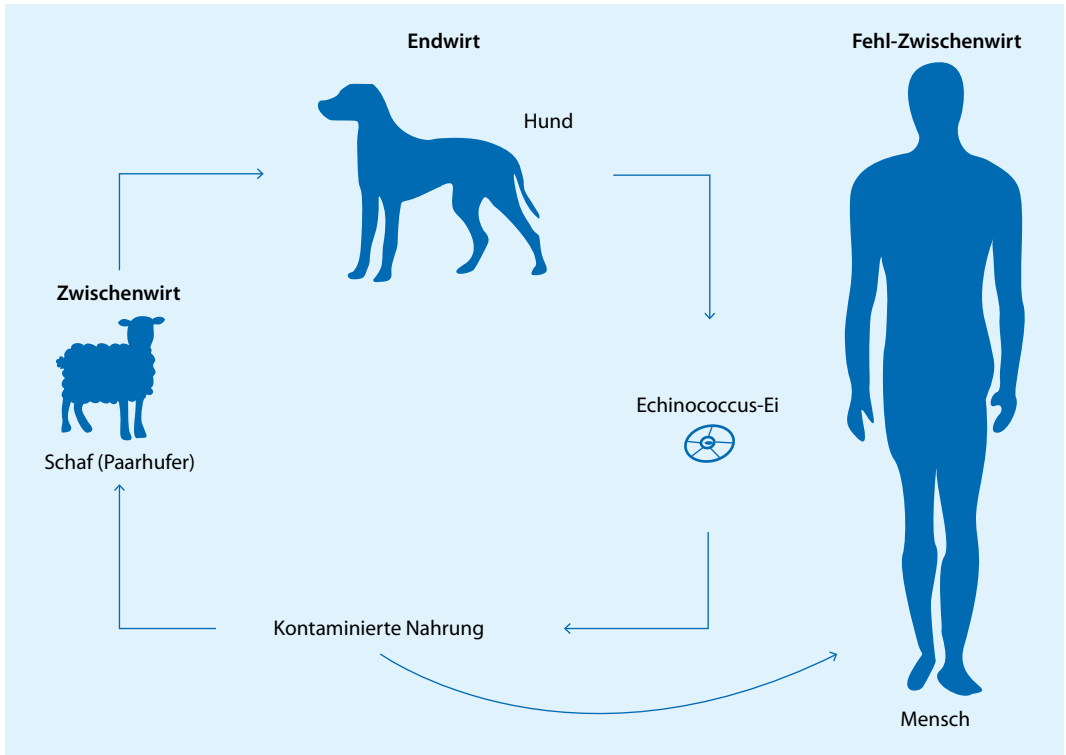
Epidemiologie

Die Inzidenz liegt je nach Region bei < 1 bis 200/100.000 Einwohner pro Jahr. Die Übertragung der Echinococcose betrifft besonders Gebiete mit viel Schafzucht. Die Inkubationszeit kann Jahrzehnte dauern. Die Prognose variiert individuell stark. Es gibt selbstlimitierende Verläufe, bis hin zu letalen Komplikationen.

Echinococcus granulosus ist in Süd-Amerika, an der Mittelmeerküste, in Osteuropa, im Nahen und Mittleren Osten, Ostafrika, Zentralasien, China und Russland endemisch.

Ätiologie

Die Bandwurmeier gelangen durch die intestinalen Blutgefäße zur Leber und in andere Organe. Es bilden sich Larvenstadien aus. Diese imponieren als Zysten, die mit klarer Flüssigkeit gefüllt sind. Diese Hydatidenzysten werden i. d. R. 1 bis 15 cm gross, gelegentlich größer und produzieren mit der Zeit infektiöse Protoskopolizes (Kopfanlagen). Es kommen univesikuläre Zysten vor, aber auch Zysten mit multiplen



■ **Abb. 8.6** Lebenszyklus *Echinococcus granulosus*

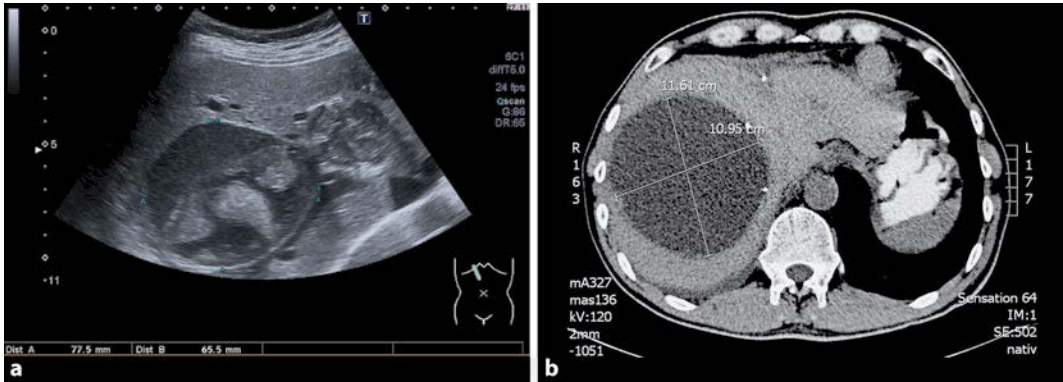
Tochterzysten. Die hepatische Manifestation ist die häufigste, gefolgt von der pulmonalen. Ein primärer Befall aller anderen Organe, inklusive Knochen, ist möglich. Das Wachstum der Zysten ist verdrängend. Eine Ruptur der Zysten (spontan, Trauma, iatrogen) mit Streuung und Ausbildung neuer Zysten (oft peritoneal) oder Auslösung allergischer Reaktion ist möglich.

Klinische Symptome

Die Erkrankung bleibt meist für viele Jahre symptomfrei. Die klinischen Symptome richten sich nach der Lokalisation der Zysten. Bei hepatischem Befall zeigt sich am häufigsten ein rechtsseitiges Druckgefühl im Oberbauch bis zu abdominellen Schmerzen. Bei pulmonalem Befall kommen Schmerzen und Dyspnoe vor. Da die Zystenwand leicht durchlässig sein kann, können auch ohne Ruptur allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie auftreten. Ein erkrankter Patient ist im Alltag für seine Umwelt nicht infektiös.

Diagnostik

Da die Erkrankung oft viele Jahre symptomfrei verläuft, handelt es sich oft um einen Zufallsbefund in der Bildgebung oder bei der Abklärung erhöhter Leberwerte. Die Diagnose der zystischen Echinococose wird mittels Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) gestellt (■ **Abb. 8.7a,b**). Zur Bestätigung der Diagnose empfiehlt sich eine serologische Bestimmung der relevanten Antikörper, wobei falsch negative oder falsch positive Ergebnisse möglich sind. Eine Stadieneinteilung der Zysten in der Sonographie wurde von der WHO-Arbeitsgemeinschaft für Echinococose publiziert (WHO-*Informal Working Group on Echinococcosis*, 2003b). International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop.* 85, 253–261).



▣ **Abb. 8.7a,b** Bildgebende Befunde bei zystischer Echinococcose. **a** Abdomen-Sonographie mit zwei deutlich erkennbaren inhomogenen hepatischen Echinokokkenzysten mit schon hyperechogenen Anteilen und abgelösten Membranen im Inneren, **b** Computertomographie einer Echinokokkenzyste mit beginnenden kleinen Verkalkungen in der Zystenwand. (Mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie USZ bzw. Klinik für Radiologie USZ)

Therapie

Die richtige Therapie wird individuell getroffen, da es kein eindeutiges Schema gibt. Einige Grundsätze haben sich in der Zwischenzeit aber etabliert: Nicht alle Zysten sind aktiv. Daher müssen nicht alle Patienten behandelt werden. Je solider der Zysteninhalt umso inaktiver ist die Zyste. Eine komplett verkalkte Zyste gilt als abgestorben. Aktive Zysten müssen behandelt werden. Dies kann chirurgisch oder medikamentös erfolgen, je nach Größe, Lokalisation und Aktivität der Zyste sowie nach dem Allgemeinzustand des Patienten. Vor einer invasiven Behandlung sollte eine Benzimidazol-Prophylaxe erfolgen. Außerdem wird eine adjuvante Benzimidazolbehandlung durchgeführt, um das Rezidivrisiko zu minimieren. Als invasive und oft kurative Therapien stehen die Resektion oder ggf. die perkutane Behandlung (z. B. PAIR, Punktion, Aspiration, Injektion, Re-Aspiration) zur Verfügung. Bei letzterer wird die Zystenflüssigkeit abgesaugt und eine parasitozide Flüssigkeit in die Zyste gespritzt. Wegen der Gefahr der Streuung, der Anaphylaxie sowie – bei Leberzysten und zystobiliären Fisteln – der toxischen sklerosierenden Cholangitis, sollte diese Prozedur nur von sehr erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Auch bei der chirurgischen Zystenresektion muss ein Austritt von Zystenflüssigkeit möglichst verhindert werden, um keine iatrogene, disseminierte Echinococcose oder Anaphylaxie auszulösen. Ist eine invasive Methode nicht möglich oder nicht gewünscht, kann mit Benzimidazolen behandelt werden. Bei kleinen flüssigkeitsgefüllten Zysten kann z. B. eine alleinige Benzimidazoltherapie kurativ sein. Die medikamentöse Therapie erfolgt mit den gleichen

Wirkstoffen wie bei der alveolären Echinococcose (siehe da).

Differentialdiagnosen

Die häufigsten Differentialdiagnosen sind Zysten anderer Genese sowie Raumforderungen durch andere Parasitosen.

8.4 Vaskuläre Lebererkrankungen

8.4.1 Budd-Chiari-Syndrom (BCS)

Definition

Das Budd-Chiari-Syndrom (BCS) bezeichnet den Verschluss einer oder mehrerer Lebervenen mit konsekutiver hepatischer Dekompensation und portalvenöser Hypertonie.

Pathogenese

In westlichen Ländern sind überwiegend thrombogene Grunderkrankungen oder Ereignisse ursächlich, wogegen in Afrika und Asien in > 40 % der Fälle eine membranöse Obliteration der V. cava inferior (MOVC) Auslöser der Leberventhrombose ist. Häufig liegen auch mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vor.

Thrombogene Grunderkrankungen oder Ereignisse als Auslöser des Budd-Chiari-Syndroms

- Myeloproliferative Erkrankungen: Polycythämia vera, Essenzielle Thrombozytose
- Maligne Tumore
- Benigne Raumforderungen: Leberabszess, Leberzysten
- Hormonelle Ursachen: Schwangerschaft, Orale Kontrazeptiva
- Infektionen: Tuberkulose, Aspergillose, Filariasis, Syphilis (Raumforderung durch Gummen), Echinococcose, Schistosomiasis
- Gerinnungsstörungen: Faktor V Leiden Mutation, Protein C / S Mangel, Prothrombin-Mutation G20210 A, Antithrombin-Mangel, Anti-Phospholipid-Syndrom, Lupus-Antikoagulans, Thrombotisch-thrombozytopenes Purpura, Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase Mutation TT677, Hyperhomocysteinämie
- Andere Erkrankungen: Sichelzellanämie, Morbus Behcet, Zöliakie, Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Sarkoidose, Membranöse Obstruktion der V. cava inferior (MOVC)
- Medikamente, Operationen und Traumata
- Idiopathisch (10–20 %)

Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde

Durch die venöse Stauung kommt es je nach Anzahl der thrombosierte Venen akut, subakut oder über Monate zur Leberschwellung mit Schmerzen, portalen Hypertonie mit Aszites und evtl. Ösophagusvarizenblutung und durch die insuffiziente Blutversorgung zur Leberdysfunktion bis zum Leberversagen mit Enzephalopathie und nachfolgendem Nierenversagen. Bei Thrombose der V. cava inferior findet man zusätzlich Umgehungskreisläufe (Caput medusae) und Beinödeme.

Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde

Je nach Ausmass des Lebervenenverschlusses sind die Transaminasen nur mild bis sehr stark erhöht. Als Zeichen der Leberdysfunktion findet man verminderte Blutgerinnungsfaktoren mit erniedrigter INR, Hypalbuminämie und Hyperbilirubinämie. Die übrigen Laborbefunde richten sich nach der auslösenden Erkrankung, wobei in Europa myeloproliferative

Erkrankungen (Polycythämia vera), Gerinnungsstörungen (Faktor-V-Leiden) und hormonelle Ursachen am häufigsten sind. Neben Blutbildveränderungen kann insbesondere die V617 F Mutation im Gen der Janus-Tyrosinkinase 2 (JAK2) wegweisend sein, die ursächlich für mehrere myeloproliferative Erkrankungen ist.

Doppler-Ultraschall, Computertomographie oder MRI zeigen eine oder mehrere thrombosierte Lebervenen, ggf. auch eine Thrombose der V. cava inferior mit oder ohne membranöse Obliteration sowie Zeichen der portalvenösen Hypertonie mit Aszites und Splenomegalie und ggfs. ursächliche Raumforderungen. Gelegentlich kann, insbesondere bei geplanter operativer Intervention, eine Angiographie hilfreich sein.

Histologisch findet man in der Akutphase eine zentrilobuläre Stauung mit Dilatation der Lebersinus, Hämorrhagien und ischämischen Nekrosen. Innerhalb von Wochen entwickeln sich zentral-betonte Fibrosezonen, die bis zur Zirrhose fortschreiten können.

Differentialdiagnose

Ähnliche Beschwerden entstehen durch andere Ursachen des akuten Leberversagens oder schwere Rechterzinsuffizienz, u. a. bei Trikuspidalinsuffizienz und restriktiver Pericarditis (hier auch Jugularvenenstauung).

Therapie

Neben der Behandlung der auslösenden Grunderkrankung wird die Leberventhrombose mit Antikoagulation (Ziel-INR 2–2.5) behandelt. Effektiver, insbesondere innerhalb der ersten drei Wochen nach Symptombeginn, ist eine vorzugsweise lokal in die thrombosierte Lebervene applizierte thrombolytische Behandlung, falls möglich in Verbindung mit Angioplastie und ggf. Stenteinlage. Bei schwerer portalen Hypertonie, therapierefraktärer Thrombose oder als Überbrückung zu einer Lebertransplantation kann ein Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent (TIPS) hilfreich sein. Eine gleichzeitige Thrombose der V. cava und der Lebervenen kann durch eine portocavale Shunt-Operation behandelt werden, ein MOVC mittels Angioplastie, Stent, Resektion, oder dorsale Leberresektion mit hepatico-atrialer Anastomose (Senning-OP). Neben den obigen Massnahmen zur Kausaltherapie wird der Aszites symptomatisch mit Diuretika und Beschränkung der Trinkmenge und Kochsalzzufuhr eingestellt.

8.4.2 Sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS)

Definition

Das Sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS, engl.: *Veno-occlusive Disease*) ist eine hepatische Perfusionsstörung durch Verschluss der Lebersinusoiden und der kleinen hepatischen Venolen, jedoch im Unterschied zum Budd-Chiari-Syndrom nicht der grossen Lebervenen.

Pathogenese

Toxische Schäden an zentrilubulären Endothelien der Lebersinus, der kleinen Venolen und an umliegenden Hepatozyten generieren Zelldebris und Blutkoagel, welche die Lebersinusoiden verstopfen und zu einer Stauungsleber führen. In den westlichen Ländern sind vor Knochenmarkstransplantationen eingesetzte zytotoxische Chemotherapien mit Dacarbazin, Cytarabin, Mithramycin, Actinomycin, Ozogamicin, Gemtuzumab, Busulfan und Cyclophosphamid häufigste Auslöser, insbesondere im Kontext vorbestehender Lebererkrankungen. Weitere Medikamente sind die bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder Autoimmunhepatitis verwendeten Immunsuppressiva Azathioprin und 6-Methylmercaptapurin. Auch Strahlentherapien unter Einbeziehung der Leber können das SOS verursachen. Weltweit sind Pyrrolizidin-Alkaloide häufigste Auslöser, die in ungenügend gereinigtem Weizen oder afrikanischem Buschtee sowie in Pflanzen der Arten *Senecio*, *Crotalaria* und *Heliotropium* enthalten sind.

Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde

Das SOS äußert sich meist innerhalb 2–3 Wochen nach Knochenmarkstransplantation mit Leberkapselspannungsschmerz, portaler Hypertonie mit Aszites und Gewichtszunahme.

Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde

Im Labor sieht man eine leichte Hyperbilirubinämie, eine Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase. Wegweisend ist die Histologie mit progredienten Kollagenablagerungen und Gefäßobliteration in einer zunächst entzündungsfreien Leber und später ischämischen Nekrosen. Im Ultraschall, CT oder MRI findet man Zeichen der portalen Hypertonie, die jedoch nicht für das SOS spezifisch sind, sodass diese Untersuchungen hauptsächlich zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen dienen.

Differentialdiagnose

Die Symptome einer Graft versus Host Disease können dem SOS ähneln, treten aber selten so früh nach der Transplantation auf. Eine Stauungsleber mit cholestatischen Laborveränderungen sieht man auch bei schwerer Herzinsuffizienz (hier aber auch Erweiterung der großen Lebervenen und Jugularvenenstauung), Cholestase und Transaminasenanstieg auch bei Reaktivierung von Virushepatitiden (Serologie), medikamentös-toxischer Leberschädigung, Hämolyse und Sepsis (Schmerzen und Aszites untypisch), sowie bei Verschlussikterus oder Cholezystitis.

Therapie und Prognose

Durch prophylaktische Gabe von Defibrinolytika (antithrombotische und thrombolytische Wirkung) während der Chemotherapie kann das Risiko eines SOS verringert werden. Leichte Fälle eines SOS bedürfen nur symptomatischer Therapie u. a. mit Diuretika. Etablierte Therapien für das schwere SOS mit Leberversagen existieren bisher nicht, da bei Einsatz von Antikoagulantien oder Fibrinolytika die Ansprechraten in etwa gleichauf mit dem Risiko lebensbedrohlicher Blutungen liegen. Die Mortalität des schweren SOS ist sehr hoch, und aufgrund der Tumoranamnese qualifizieren kaum Patienten für eine Lebertransplantation. Ein möglicher therapeutischer Nutzen von Defibrinolytika muss noch genauer untersucht werden.

8.5 Autoimmunhepatitis (AIH)

8.5.1 Definition und Epidemiologie

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine idiopathische chronische Entzündung der Leber, die inkonstant mit Hypergammaglobulinämie, verschiedenen Autoantikörpern und histologisch einer Interface-Hepatitis einhergeht. Die Erkrankung mit einer Inzidenz von 1.5/100.000 und einer Prävalenz von 15/100.000 betrifft zu 70 % Frauen im mittleren Lebensalter, kann aber auch bei Kindern und über 60-jährigen auftreten.

8.5.2 Klinische Symptome, Verlauf und Komplikationen

Die Erkrankung äussert sich mit Müdigkeit, Abdominalbeschwerden und Ikterus, variabel auch mit Juckreiz, Myalgien, Fieber, Inappetenz und Diarrhoe, verläuft aber initial in 1/3 der Fälle asymptomatisch. In 40 % ist der Krankheitsbeginn akut, und fulminant

Verläufe bis hin zum Leberversagen sind möglich. Bei chronisch therapierefraktärer AIH kann sich eine Leberzirrhose ausbilden. In beiden Fällen kann eine Lebertransplantation erforderlich werden. Komplizierend ist die AIH in bis zu 38 % assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen: Autoimmun-Thyreoiditis, M. Basedow, Colitis ulcerosa, Vitiligo, Typ 1 Diabetes und andere.

8.5.3 Klinische Untersuchungsbefunde

Die klinischen Untersuchungsbefunde mit Ikterus und ggf. Zeichen der Leberzirrhose und Leberinsuffizienz sind unspezifisch und entsprechen denen bei Virushepatitis und anderen Lebererkrankungen.

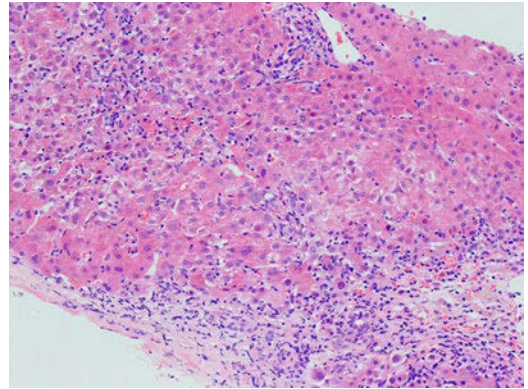
8.5.4 Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde

Im Labor sind die Transaminasen deutlich mehr als die alkalische Phosphatase erhöht.

Immunologisch ist die AIH charakterisiert durch Hypergammaglobulinämie (oder Gesamt-IgG), Anti-Nukleäre-Antikörper (ANA), Anti-Smooth-Muscle-Antikörper (SMA) und Anti-Liver-Kidney-Mikrosom Typ 1 Antikörper (LKM).

Histologisch findet man typischerweise plasmazelluläre Infiltrate, die als sog. Grenzzonenhepatitis die Grenzlamelle zwischen Portalfeld und Hepatozyten überschreiten (■ Abb. 8.8). Hingegen sprechen Gallengangsläsionen, Granulome oder andere für abweichende Diagnosen spezifische Veränderungen gegen eine AIH, sodass entweder an sog. Overlap-Syndrome (s. u.) oder Hepatitiden anderer Ursache gedacht werden muss.

Alle o. g. Marker sind bei der AIH nur inkonstant vorhanden (insuffiziente Sensitivität) und teilweise für die Diagnose nicht spezifisch (z. B. sind die ANA bei vielen rheumatischen Erkrankungen nachweisbar.) Daher wird die Wahrscheinlichkeit der Diagnose AIH durch Scores eingeschätzt. Der Score nach Hennes (Hepatology 2008;48(1):169–76, ■ Tab. 8.8) mit einer Sensitivität von 95 % und Spezifität von 90 % ist vergleichsweise einfach zu berechnen. Für den ausführlicheren Score nach Alvarez (J Hepatol 1999;31:929–38) wird auf die Originalpublikation bzw. die Leitlinien der *American Association for the Study of the Liver* verwiesen (Manns, Hepatology 2010;51(6):1–31).



■ Abb. 8.8 Plasmazelluläres Infiltrat mit Grenzzonenhepatitis bei Autoimmunhepatitis

8.5.5 Differentialdiagnose

Da keiner der obigen Befunde allein spezifisch für eine AIH ist, erfordert eine sichere Diagnose immer auch den Ausschluss anderer Erkrankungen: Virushepatitiden (Serologie), Zöliakie (Anti-Transglutaminase- und Anti-Endomysium-IgA), Alkohol (Anamnese), Primär biliäre Zirrhose (AMA), Primär sklerosierende Cholangitis (pANCA, MRCP), Morbus Wilson (Coeruloplasmin, Kupfer im 24 h Sammelurin), α 1-Antitrypsin-Mangel (α 1 Antitrypsin), Hämochromatose (Ferritin, Transferrinsättigung). Ebenfalls sollte an die Möglichkeit einer medikamenten-induzierten AIH gedacht und probeweise mögliche auslösende Substanzen abgesetzt werden.

Gelegentlich kann als **Overlap-Syndrom** die AIH auch kombiniert mit einer cholestatischen Erkrankung (PBC, PSC, Autoimmunchoolangitis) vorliegen. Es zeigt sich durch entsprechende Laborveränderungen (GOT/AP < 3, serologische Marker der cholestatischen Erkrankungen), und mikroskopische (Histologie) oder makroskopische (MRCP, ERCP) Gallengangsläsionen.

8.5.6 Therapie

Indikation

Die Mortalität bei Patienten mit fulminanter oder stark aktiver AIH mit bioptisch gesicherten ausgedehnten Nekrosen oder schwerer konfluierender Grenzzonen-Hepatitis liegt unbehandelt innerhalb von 6 Monaten bei 60 %. Bei unbehandelten Überlebenden kommt es in 82 % zu einer Leberzirrhose mit einer 5-Jahres-Mortalität von 45 %. Hierauf basierend ergeben sich klare Empfehlungen zur Therapieindi-

■ **Tab. 8.8** Vereinfachter Score zur Diagnose der Autoimmunhepatitis

Marker	Wert	Score
Autoantikörper ANA oder Anti-SMA ANA oder Anti-SMA oder Anti-LKM oder Anti-SLA	1:40 ≥ 1:80 ≥ 1:40 positiv	+ 1 + 2
IgG	> ULN > 10 % über ULN	+ 1 + 2
Histologie	Vereinbar mit AIH Typisch für AIH	+ 1 + 2
Virushepatitis	Nicht vorhanden	+ 2

Interpretation: Summe ≥ 7 = definitive AIH, Summe 6 = wahrscheinliche AIH

■ **Tab. 8.9** Indikation zur immunsuppressiven Therapie*

Absolut	Labor	GOT > 10x ULN oder GOT > 5x ULN + IgG > 2x ULN
	Klinik	Schwer beeinträchtigende Symptome, klinische Progression
	Histologie	Histologisch brückenbildende oder multilobuläre Nekrosen, schwere konfluierende Grenzzonen-Hepatitis
Relativ	Labor	GOT 3 – 9.9 x ULN oder GOT > 5 x ULN + IgG < 2x ULN
	Klinik	Milde oder keine Symptome
	Histologie	Milde bis moderate Grenzzonen-Hepatitis
Keine Indikation	Labor	GOT < 3x ULN (schwere Zytopenie)
	Klinik	Asymptomatisch mit milden Laborveränderungen Frühere Intoleranz von Prednison/Azathioprin Dekompensierte Leberzirrhose, Varizenblutung, Enzephalopathie
	Histologie	Minimale Aktivität mit nur fokaler Grenzzonen-Hepatitis oder portaler Hepatitis. Inaktive Zirrhose

*Nach Manns, Hepatology 2010;51(6):1–31

kation für diese Hochrisikogruppe (■ Tab. 8.9) sowie für Patienten mit anderen intolerablen Symptomen, wie schwere Müdigkeit oder Arthralgien. Weniger klar ist die Indikation bei nur milden histologischen oder laborchemischen Veränderungen, bei denen die Erkrankung (leider nicht prognostizierbar) über lange Jahre blande verlaufen kann, sodass ein möglicher Therapievorteil immer individuell gegen Medikamentennebenwirkungen abgewogen werden muss. Patienten mit inaktiver Erkrankung oder mit schon „ausgebrannter“ Zirrhose profitieren nicht von einer Behandlung.

Therapieschema

Als Erstlinientherapie kommt Prednison entweder als Monotherapie oder zur Reduzierung von Steroidnebenwirkungen in niedrigerer Dosis kombiniert mit Azathioprin zur Anwendung. Die Behandlung wird zur Remissionsinduktion mit 60 mg Prednison oder 30 mg Prednison + Azathioprin (2 mg/kg Körpergewicht) begonnen, Prednison schrittweise innerhalb von 4 Wochen auf die Hälfte herabgesetzt und schließlich weiter auf eine individuell zu bestimmende Erhaltungsdosis reduziert.

Nebenwirkungen

Steroid-Nebenwirkungen, wie Osteoporose, Psychosen, Stimmungsschwankungen, Diabetes, Gewichtszunahme, Hypertonie, Akne, Hirsutismus, Alopezie, Katarakt und Glaukom, führen bei über 50 % der Patienten zum Therapieabbruch. Bei Patienten mit intakter Leberfunktion können die Nebenwirkungen durch die Anwendung von Budesonid reduziert werden, das einem hohen First-Pass-Effekt in der Leber unterliegt.

Unter **Azathioprin** können Leuko- und Thrombopenie, Pankreatitis, Übelkeit, Hautausschläge und Arthralgien, villöse Atrophie mit Diarrhoe und Malabsorption sowie in bis zu 3 % innerhalb von 10 Jahren maligne Tumore auftreten. In diesen Fällen muss Azathioprin abgesetzt werden. Weitere bei AIH bislang nicht beschriebene Komplikationen sind das Sinusoidale Obstruktionsyndrom und die Nodulär regenerative Hyperplasie der Leber.

Therapieziel und Prognose

Eine Remission (Normalisierung der klinischen Beschwerden, der Leberwerte und des Gesamt-IgG) gelingt innerhalb von 3 Jahren bei 65 % der Patienten mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von 22 Monaten und verbessert die Lebenserwartung und das Ausmass der Leberfibrose. Leider ist die Remission aber nur bei 20 % der Patienten dauerhaft. Der Rückfall tritt in 50 % der Fälle schon innerhalb der ersten 6 Monate ein und erfordert eine erneute Induktion und oft langfristige Erhaltungstherapie.

Bei Therapieversagen auch nach Dosissteigerung wurden versuchsweise Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin, Tacrolimus, 6-Mercaptopurin, Methotrexat und Cyclophosphamid eingesetzt, jedoch bislang ohne ausreichende Evidenz durch kontrollierte Studien.

Rezidive treten nach Lebertransplantation in 17 % auf, sprechen jedoch meist gut auf erhöhte Immunsuppression an, sodass 5-Jahres-Überlebensraten bis 92 % erzielt werden können.

8.6 Alkoholische Lebererkrankung

8.6.1 Pathogenese und Epidemiologie

Alkohol wird in der Leber durch die Alkoholdehydrogenase, das Mikrosomale Ethanol-oxidierende System und Cytochrom P2E1 zu Acetaldehyd abgebaut, das nach Umwandlung zu Essigsäure durch die Acetaldehyd-Dehydrogenase über den Citratzyklus verstoffwechselt wird. Verschiedene dabei anfallende Stoffwechselprodukte

begünstigen die Lipogenese oder wirken hemmend auf die Lipolyse. Acetaldehyd kann hepatische Sternzellen aktivieren und so Kollagenbildung induzieren und verändert zusammen mit ebenfalls anfallenden reaktiven Sauerstoff-Spezies durch Protein- und DNA-Bindung Stoffwechselvorgänge in der Zelle, verursacht Schäden an Mitochondrien und behindert den anti-oxidativen Effekt von Glutathion. Entsprechend reicht das Spektrum der Leberveränderungen bei Alkoholismus von einfacher Leberzellverfettung über die alkoholische Fettleberhepatitis mit Zellschäden und Entzündungsreaktion bis hin zur Leberfibrose und -zirrhose und zum Hepatozellulären Karzinom.

Das Risiko für eine Leberzirrhose ist bereits ab einem täglichen Konsum von 12 g (♀)–24 g (♂) Alkohol erhöht und steigt dosisabhängig an. Exzessiver Konsum > 40 g/d bei Männern oder > 20 g/d bei Frauen wird in Europa von 15 % der Bevölkerung betrieben.

8.6.2 Klinische Symptome

Klassische Anzeichen der Alkoholabhängigkeit mit täglich mehrfachem Alkoholkonsum in größeren Mengen sind Entzugserscheinungen, Schuldgefühle, Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit, Gedächtnisverlust, Fremdschädigung unter Alkoholeinwirkung und Reaktionen des sozialen Umfeldes (abzufragen z. B. über *Alcohol Use Disorders Inventory Test*, AUDIT).

Bei Alkoholabstinenz entwickeln abhängige Patienten innerhalb 6–24 h nach dem letzten Konsum ein **Entzugssyndrom** mit Tremor, Angstzuständen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, gesteigerten Reflexen, Schweissausbruch, Hypertonie und Tachykardie. In der lebensbedrohlichen Extremform des **Delirium Tremens** treten Komplikationen, wie Halluzinationen, Krampfanfälle, Koma, und Herzstillstand auf.

Die alkoholische Fettleber oder Steatohepatitis sind bis auf wenige akut fulminante Fälle meist asymptomatisch. Wie bei anderen Hepatopathien findet man im Spätstadium der Erkrankung Symptome einer Leberzirrhose.

8.6.3 Klinische Untersuchungsbefunde

Schwer alkoholabhängige Patienten sind häufig mangelernährt mit Muskelatrophie, zeigen eine bilaterale Parotis-Hypertrophie und eine symmetrische periphere Polyneuropathie. Im Endstadium der Erkrankung kommen Zeichen der Leberzirrhose hinzu.

8.6.4 Verlauf und Komplikationen

Nur in einem kleineren Teil der Patienten mit Lebersteatose tritt auch eine Steatohepatitis auf, und nur 10–30 % entwickeln eine Leberzirrhose. Das Risiko ist bei starkem Alkoholkonsum > 60 g/d, gleichzeitiger Adipositas oder Virushepatitiden um ein Vielfaches erhöht. Auch andere Organe können Schaden nehmen, u. a. mit alkoholischer Kardiomyopathie, Induktion einer IgA-Nephropathie, zentraler und peripherer Neuropathie, Demenz, Wernicke-Enzephalopathie (bei Vitamin-B₁-Mangel), und chronischer Pankreatitis.

❗ Neben chronischen Organschäden kann ein einmaliger Konsum grosser Alkoholmengen auch aus voller Gesundheit heraus zu einer akuten schweren Steatohepatitis mit Fieber (auch ohne Infektion), progredientem Ikterus und schmerzhafter Hepatomegalie bis zum Leberversagen mit hoher Mortalität führen.

8.6.5 Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde

Klinische Chemie

Die Transaminasen sind i. d. R. auf weniger als 300 IU/ml erhöht. Im Gegensatz zu den Virushepatitiden ist die AST/ALT Ratio > 1. Bei der akuten schweren Alkoholhepatitis findet man zusätzlich eine Hyperbilirubinämie und Leukozytose mit Neutrophilie sowie verschlechterte Lebersyntheseparameter mit erhöhter INR und vermindertem Albumin.

Neben erhöhten Alkoholspiegeln im Blut können das **Carbohydrate-deficient Transferrin (CDT)** und die **Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)** mit einer Sensitivität von 69 % bzw. 73 % und Spezifität von 92 % bzw. 75 % Alkoholkonsum > 50 g/d anzeigen. An einigen Zentren der Rechtsmedizin kann Ethylglucuronid per Haaranalyse quantitativ nachgewiesen werden.

Histologie

Histologisch zeigt sich initial eine überwiegend makrovesikuläre Verfettung der Hepatozyten. Bei der äthylischen Steatohepatitis findet man zusätzlich ballonierte Hepatozyten, entzündliche Infiltrate – insbesondere mit neutrophilen Granulozyten –, Mallory-Denk-Körperchen und Mega-Mitochondrien. Die Leberfibrose entwickelt sich charakteristisch mit Maschendraht-artiger Faserbildung zwischen den Hepatozyten, die im Endstadium in eine kleinknotige



▣ **Abb. 8.9** Lebersteatose im Ultraschall: Hyperechogenes Lebergewebe

Leberzirrhose mündet. Für die Diagnose einer akuten schweren Alkoholhepatitis ist eine Leberbiopsie zwingend erforderlich.

Bildgebende Verfahren

Die Lebersteatose zeigt sich im Ultraschall durch im Vergleich zum Nierenparenchym hyperechogenes Lebergewebe, in ausgeprägten Fällen mit Schallabschwächung nach dorsal (▣ **Abb. 8.9**). Häufig finden sich polygonal weniger verfettete, hypoechogene Zonen angrenzend an die Gallenblase und die Pfortaderäste. Bei alkoholischer Hepatitis oder Leberfibrose ist die Lebersteifigkeit in der transienten Elastographie (Fibroscan) erhöht. Der Nachweis einer Lebersteatose mittels CT oder MRI ist möglich, aber noch wenig verbreitet. Im Endstadium der Erkrankung findet man im Labor und den bildgebenden und endoskopischen Untersuchungen die gängigen Zeichen der Leberzirrhose mit portaler Hypertonie.

Differentialdiagnose

Die möglichen Alternativdiagnosen bei erhöhten Leberwerten und Leberinsuffizienz entsprechen denen bei der Hepatitis B (► **Abschn. 8.2.1**) aufgelisteten Differentialdiagnosen.

8.6.6 Therapie

Alkoholabstinenz Disulfiram hemmt den Abbau von Acetaldehyd zu Essigsäure und führt dadurch schon

bei geringem Alkoholkonsum zu unangenehmen Acetaldehyd-Wirkungen mit Tachykardie und Hypotonie, Hautrötung, Kältegefühl der Extremitäten, Übelkeit und Kopfschmerzen und soll so Alkoholiker bei der Vermeidung des Alkoholkonsums unterstützen. Es ist jedoch bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz wegen möglicher Hepatotoxizität kontraindiziert. **Acamprosate**, ein Modulator zentraler Glutamat-Rezeptoren und der Opioid-Antagonist **Naltrexon** können als Begleittherapie das Verlangen nach Alkohol reduzieren, sind jedoch ebenfalls nur bei nicht-zirrhatischen Patienten anzuwenden.

! **Schock und Herzinfarkt beim Gebrauch von Disulfiram und gleichzeitigem Alkoholkonsum möglich!**

Alkoholentzug Die Therapie des Alkoholentzugs erfolgt hauptsächlich mit **Benzodiazepinen**, die für eine suffiziente Symptomkontrolle ggfs. sehr hoch dosiert werden müssen.

Begleitmaßnahmen Bei Mangelernährung sollte Kostaufbau sowie Substitution, insbesondere von Vitamin-B-Komplex zur Prävention der Wernicke-Enzephalopathie, erfolgen. Da Rauchen und Alkoholabusus synergistisch kardiovaskuläre Erkrankungen und Malignome verursachen, sollte außerdem darauf hingearbeitet werden, dass der Patient das Rauchen einstellt.

Schwere akute Alkoholhepatitis Die Schwere der Erkrankung kann durch den **Maddrey-Score** eingeschätzt werden:

$$\text{Maddrey-Score} = \text{Bilirubin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) + 4.6 \times \left(\frac{\text{Prothrombinzeit}}{s} - \text{ULN Prothrombinzeit} \right)$$

ULN – upper limit of normal = obere Normgrenze

Bei Patienten mit einem Maddrey-Score ≥ 32 liegt die 1-Monats-Mortalität unbehandelt bei 35–50 %, kann jedoch durch eine vierwöchige Behandlung mit Prednison 40 mg/d gesenkt werden. Bei aktiver oder kurz zurückliegender gastrointestinaler Blutung, Infektionen oder Niereninsuffizienz wird alternativ Pentoxifyllin 400 mg 3x/d eingesetzt. Bessert sich die Leberfunktion darunter innerhalb einer Woche nicht (Evaluation per Lille-Score), so kann die Behandlung abgebrochen werden.

8.6.7 Prognose

Die Prognose richtet sich nach der Intensität und Dauer des Alkoholkonsums. Bei absoluter Alkoholkarenz besteht auch bei bereits dekompensierter Leberzirrhose ein Erholungspotential, sodass eine Lebertransplantation unter Umständen vermieden werden kann.

8.7 Nicht-alkoholische Fettleber (NAFL)

8.7.1 Definition

Die Diagnose einer nicht-alkoholischen Fettleber erfordert den Nachweis einer makrovesikulären Verfettung von $> 5\%$ der Leberzellen in der Histologie oder einer Lebersteatose durch Bildgebung sowie den Ausschluss anderer Ursachen der Leberzellverfettung. Es werden zwei Formen unterschieden: Bei der einfachen **Nicht-alkoholischen Fettleber (NAFL)** tritt keine relevante Leberschädigung ein, wohingegen die **Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)** mit Leberzellschäden, Entzündung und Fibrose einhergeht.

Sekundäre Ursachen der Leberverfettung

- Alkoholkonsum > 20 g/d (♀) bzw. > 30 g/d (♂)
- Medikamente
 - TNF α -Hemmer, Steroide, Amiodaron, Tamoxifen, Nifedipin, Diltiazem, Hochaktive antiretrovirale (HIV) Therapie, Methotrexat, Valproat, parenterale Ernährung, Chemotherapien
- Extremer Gewichtsverlust
 - Anorexie, Magenbypass-OP
- Morbus Wilson
- Virushepatitis C (Genotyp 3)
- Zöliakie
- Reye-Syndrom
- Akute Schwangerschaftsfettleber
- HELLP-Syndrom
- Hereditäre Erkrankungen
 - Abetalipoproteinämie, Hypobetalipoproteinämie, LCAT-Defizienz, Familiäre kombinierte Hyperlipidämie, Glycogenspeicherkrankheiten, Weber-Christian-Krankheit, Cholesterin-Ester-Speicherkrankheit und Wolman-Krankheit

8.7.2 Epidemiologie und Pathogenese

Die NAFL ist mit einer geschätzten weltweiten Prävalenz von 20 % (NASH: 3–5 %) in Wohlstandsnationen, wie den USA, die häufigste Lebererkrankung und betrifft bis zu 70 % der Patienten mit metabolischem Syndrom (Übergewicht, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypertonie). Zusätzliche Risikofaktoren sind höheres Alter, männliches Geschlecht und lateinamerikanische Abstammung. Neben Überernährung spielen auch *de-novo* Synthese und gesteigerte Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe, sowie oxidativer oder endoplasmatischer Stress eine Rolle.

8.7.3 Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde

Leberspezifische Symptome treten erst spät bei dekompenzierter Leberzirrhose auf, sodass eine Evaluation mittels Labor, Ultraschall und ggfs. Leberbiopsie bei allen Patienten mit metabolischem Syndrom erfolgen sollte.

8.7.4 Verlauf und Komplikationen

Ob die NAFL in eine NASH übergehen kann, ist derzeit noch unklar. Aus einer NASH heraus kann sich eine Leberfibrose und Zirrhose entwickeln. Bei etablierter Leberzirrhose besteht, wie bei anderen Lebererkrankungen, ein erhöhtes Risiko für hepatozelluläre Karzinome.

8.7.5 Laborchemische und bildgebende Untersuchungsbefunde

Im Labor findet man meist ein metabolisches Syndrom mit Hypertriglyceridämie, erhöhtem HbA1c und Nüchternblutzucker sowie eine erhöhte γ -GT. Bei der NASH sind zusätzlich die Transaminasen erhöht, wobei der De-Ritis-Quotient GOT/GPT im Gegensatz zur alkoholischen Steatohepatitis typischerweise < 1 ist. Die Befunde von Ultraschall, Fibroscan und Histologie entsprechen denen bei alkoholischer Fettleber (► Abschn. 8.6.5). Histologisch findet man bei der NASH zusätzlich zu den mit Fettvakuolen beladenen Hepatozyten auch ballonierte Hepatozyten, entzündliche Infiltrate und ggf. fibrotische Veränderungen.

8.7.6 Differentialdiagnose

Mangels spezifischer Merkmale lässt sich die NAFL von der alkoholischen Fettleber nur anamnestisch abgrenzen. Bei erhöhten Transaminasen müssen zur sicheren Diagnose der NASH auch die bei der Hepatitis B (► Abschn. 8.2.1) genannten Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Häufig findet sich ein mäßig erhöhtes Ferritin, das jedoch nicht mit einer Eisenüberladung einhergeht (normale Transferrinsättigung). Bei homozygotem oder compound heterozygotem HFE-Genotyp C282Y kann jedoch eine quantitative Eisenbestimmung aus dem Lebergewebe notwendig sein. In 21 % der Fälle sind die ANA $> 1:160$ und die ASMA $> 1:40$ erhöht, ohne dass andere Charakteristika einer Autoimmunhepatitis festzustellen wären.

8.7.7 Therapie

Als kausale Behandlung ist die Gewichtsreduktion durch Umstellung des Lebensstils Therapie der Wahl. Bei extremem Übergewicht (BMI > 35 – 40 kg/m²) kann hierfür eine Magenbypass-Operation erwogen werden, wobei beachtet werden muss, dass ein zu schneller Gewichtsverlust (> 1 kg/Woche) selbst eine Lebersteatose auslösen oder verschlechtern kann. Auch durch Behandlung mit dem Insulin-Sensitizer Pioglitazon oder mit dem Antioxidans Vitamin E können die Lebersteatose und die histologische Entzündungsaktivität vermindert und die Transaminasen in den Normbereich gesenkt werden. Ebenfalls zur Besserung beitragen kann ein erhöhter Anteil von Omega-3 Fettsäuren in der Nahrung (Fisch, pflanzliche Kost) und das Vermeiden von Fructose und Alkohol.

8.7.8 Prognose

Bei der einfachen NAFL ist das Risiko einer klinisch relevanten Leberschädigung gering. Etwa 11 % der Patienten mit NASH-induzierter Leberfibrose entwickeln innerhalb von 15 Jahren eine Zirrhose. Die Mortalität von Leberzirrhotikern mit NASH ist gegenüber der Normalbevölkerung um 85 % erhöht und entspricht in etwa der bei Hepatitis C. Häufigste Todesursache sind dabei jedoch kardiovaskuläre Ereignisse, während das Risiko für hepatozelluläre Karzinome zwar höher ist als in der Normalbevölkerung, aber niedriger als bei Leberzirrhose durch chronische Hepatitis C.

8.8 Lebertumore

8.8.1 Maligne Lebertumore

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

■ Epidemiologie und Pathogenese

Das HCC als häufigster primärer maligner Tumor der Leber entsteht im Gegensatz zu vielen anderen Tumoren fast immer auf dem Boden definierter Risikofaktoren.

Hauptrisikofaktoren für Entstehung eines HCC

- Leberzirrhose jeglicher Ursache, insbesondere bei chronischer Hepatitis B oder C Infektion
- Exposition gegenüber Aflatoxin B1 (Schimmel in Nahrungsmitteln)
- Gelegentlich Hepatitis-B-Infektion ohne Leberzirrhose (insbesondere Schwarzafrikaner)

Seltene Risikofaktoren für HCCs bei nicht-zirrhotischen Patienten

- Eisenüberladung
- Glycogenspeicherkrankheiten Typ 1 und 2
- Tyrosinämie Typ 1
- Membranöse Obstruktion der V. cava (mit chronischer Stauungshepatitis)

Ein gering erhöhtes Risiko wurde außerdem für Raucher, Diabetiker und bei Einnahme oraler Kontrazeptiva festgestellt. Entsprechend dieser Risikofaktoren ist die jährliche Inzidenz global sehr unterschiedlich, am höchsten mit > 30/100.000 in Regionen mit hoher Prävalenz der Virushepatitiden in Südostasien und Afrika und relativ gering im deutschsprachigen Raum mit ca. 7/100.000 Männern und 2,4/100.000 Frauen. Der Altersgipfel liegt in Europa in der 5. und 6. Lebensdekade, in Asien und Afrika in der 3. und 4. Dekade.

■ Klinische Symptome und Untersuchungsbefunde

Durch Surveillance-Programme bei Hochrisikopatienten werden heutzutage viele Tumore in asymptomatischen Stadien entdeckt. Verursacht der Tumor eine Obstruktion der Gallenwege oder Thrombosen bei Infiltration der Pfortader oder der V. cava, so kann bei bestehender Leberzirrhose eine plötzliche klini-

sche Verschlechterung mit Zunahme von Aszites und Beinödemen, gastrointestinalen Blutungen, Ikterus mit Pruritus und hepatischer Enzephalopathie zu weiteren Abklärungen und Diagnosestellung führen. Daneben sind unspezifische Symptome Abdominalschmerzen im rechten oberen Quadranten oder epigastrisch, ein arterielles Strömungsgeräusch oder Peritonealreiben über dem Tumor, sowie Gewichtsverlust, Schwäche und Fieber.

■ Histologie

Makroskopisch unterscheidet man unifokale, multinoduläre und diffus infiltrierende Tumore, wobei letztere insbesondere bei zirrhotischen Lebern mit multiplen Regeneratknoten in der Bildgebung schwer zu identifizieren sein können.

Histologische Vorstadien des HCC sind niedrig- oder hochgradig dysplastische Knoten, die sich später zu gut-, mittelgradig und wenig differenzierten Tumoren weiter entwickeln. Als Sonderformen unterscheidet man Vorläuferzelltumore und das Fibrolamelläre HCC.

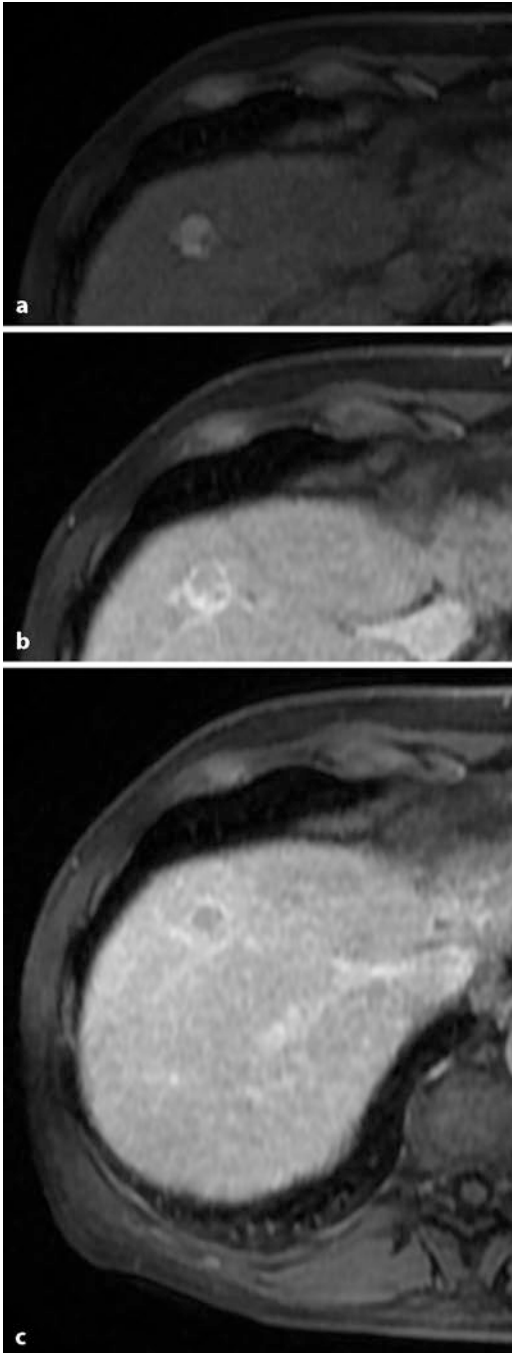
Vorläuferzelltumore entstehen aus hepatischen Stammzellen, können entweder rein hepatozellulär oder als cholangio-hepatozelluläre Mischformen imponieren, und haben einen besonders aggressiven Verlauf.

Das **Fibrolamelläre HCC** tritt typischerweise bei jungen Patienten ohne Hepatitis B oder C Infektion in nicht-zirrhotischen Lebern auf und ist daher oft resektabel.

■ Laborchemische und bildgebende Befunde

Der **Tumormarker α -Fetoprotein (AFP)** kann bei HCC erhöht sein, wird jedoch nicht von allen HCC gebildet und ist auch bei aktiver Virushepatitis, beim Nicht-Seminom des Hodens, gelegentlich bei gastrointestinalen Tumoren oder Bronchialkarzinom sowie bei Schwangerschaft erhöht. Er wird daher nicht als alleiniger Screeningparameter empfohlen, kann aber bei AFP-positivem HCC als Verlaufsparemeter verwendet werden.

Nativ-Sonographie Der Ultraschall wird als nebenwirkungsarme und kostengünstige Untersuchung mit annehmbarer Sensitivität von 65–80 % zum Screening in 6-monatlichen Intervallen bei Hochrisikopatienten eingesetzt. Während kleine Tumore < 1 cm meist hypoechoogen imponieren, gibt es für größere HCC Rundherde kein typisches Erscheinungsbild. Sowohl hyper-, als auch iso- oder hypoechoogene Befunde sind möglich. Insbesondere bei grobknotiger Leberzirrhose oder Adipositas können Tumorherde schwer zu identifizieren sein.



▣ **Abb. 8.10a–c** Dynamische MRI-Untersuchung mit typischem HCC-Befund. **a** Früharterielle Phase, Tumorknoten mit KM-Anreicherung. **b** Portalvenöse Phase, zentral isointenser Knoten mit nur residual randständiger Anreicherung. **c** Venöse Phase, hypointenser Tumor („wash-out“). (Mit freundlicher Genehmigung des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, USZ)

Dynamische Kontrastmitteluntersuchungen HCCs schaffen sich durch **Neo-Angiogenese** eine hauptsächlich arterielle Blutversorgung und unterscheiden sich dadurch vom umliegenden Lebergewebe, das vorwiegend durch die Pfortader gespeist wird. Dieses Phänomen macht man sich zur Diagnose des HCC in dynamischen Vier-Phasen-Untersuchungen in MRI, CT und Ultraschall zunutze (▣ **Abb. 8.10**):

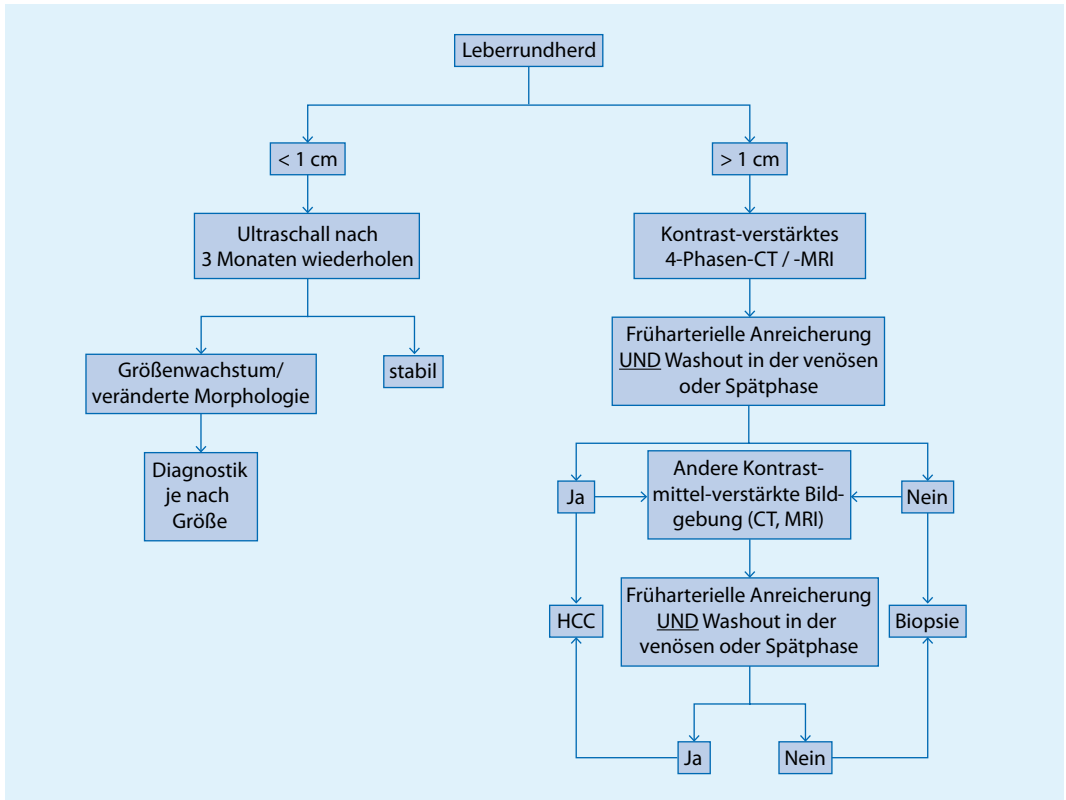
Diagnose des HCC in dynamischen Vier-Phasen-Untersuchungen

1. **Nativaufnahme ohne Kontrastmittel**
Detektion von Verkalkungen und anderen morphologischen Auffälligkeiten. Tumore sind häufig nicht ohne Kontrastmittel (KM) darstellbar.
2. **Früharterielle Anreicherung**
Venös appliziertes KM erreicht Tumore über die A. hepatica schon innerhalb ca. 15 s in hoher Konzentration. Im umliegenden normalen Lebergewebe wird das arteriell anflutende KM durch nicht KM-haltiges portalvenöses Blut stark verdünnt.
3. **Iso-Kontrastierung in der Portalvenösen Phase**
Das normale Lebergewebe wird voll kontrastiert, sobald kontrastmittelhaltiges Blut die Darmkapillaren durchlaufen hat und über die Pfortader zur Leber gelangt.
4. **Washout in der venösen (Spät-)Phase**
Das früher ins HCC gelangte KM fließt auch früher über die Venen in den Körperkreislauf ab. Der Tumor ist gegenüber dem umliegenden Lebergewebe vermindert kontrastiert im Ultraschall meist schlechter zu beurteilen als in MRI oder CT.

Bei Tumoren > 2 cm kann bereits mit einer einzigen typischen dynamischen Bildgebung eine hohe Treffsicherheit erreicht werden (Spezifität nahe 100 %), während bei Tumorgößen von 1–2 cm zusätzlich eine zweite bildgebende Methode zur Bestätigung verwendet werden sollte. Tumore < 1 cm sind sowohl in der Bildgebung schwer beurteilbar, als auch bioptisch schwer zu treffen, und sollten daher in dreimonatlichen Abständen auf Wachstum kontrolliert und bei ausreichender Größe erneut beurteilt werden (▣ **Abb. 8.11**).

➤ **In einer zirrhotischen Leber ist das HCC gegenüber allen anderen Tumoren so viel häufiger, dass ein typischer Befund im Vier-Phasen-MRI allein zur Diagnosesicherung ausreicht.**

⚠ **Zur definitiven Diagnosestellung kann Gewebe durch Leberbiopsie oder Feinnadelpunktion gewonnen werden, was jedoch in 2.7 % zur Verschleppung von Tumorzellen durch den Stichka-**



■ **Abb. 8.11** Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung von Raumforderungen bei Leberzirrhose. (Aus Bruix, 2011)

nal führt. Da auch die Histologie keine 100%ige Treffsicherheit aufweist, erhöht sie bei eindeutigen Befunden in der Bildgebung die Sicherheit der Diagnose nicht (sollte aber zur Klärung atypischer Befunde oder bei gesundem, nicht-zirrhotischem Lebergewebe eingesetzt werden).

Die Leberbiopsie dient einerseits zur Abklärung atypischer bildgebender Befunde und andererseits von Tumoren in gesundem, nicht-zirrhotischem Lebergewebe, da hier die Vortestwahrscheinlichkeit für ein HCC geringer ist, sodass auch bei typischem Kontrastmittelverhalten andere Tumorentitäten ausgeschlossen werden müssen.

■ **Komplikationen**

Selten treten paraneoplastische Syndrome auf: Polyzythämie (Erythropoietin-artige Substanzen), Hyperkalzämie (*Parathormon-related Peptid*, PTHrP) oder Hypoglykämie (fehlerhafter Abbau des *Insulin like Growth Factor-II Precursors*). Durch Gefäßinvasion mit Wachstum von Tumorzapfen bis in den rechten Vorhof kann es zu Thrombosen der Pfortader und der V. cava

kommen. Das HCC kann sowohl lymphogen als auch hämatogen metastasieren.

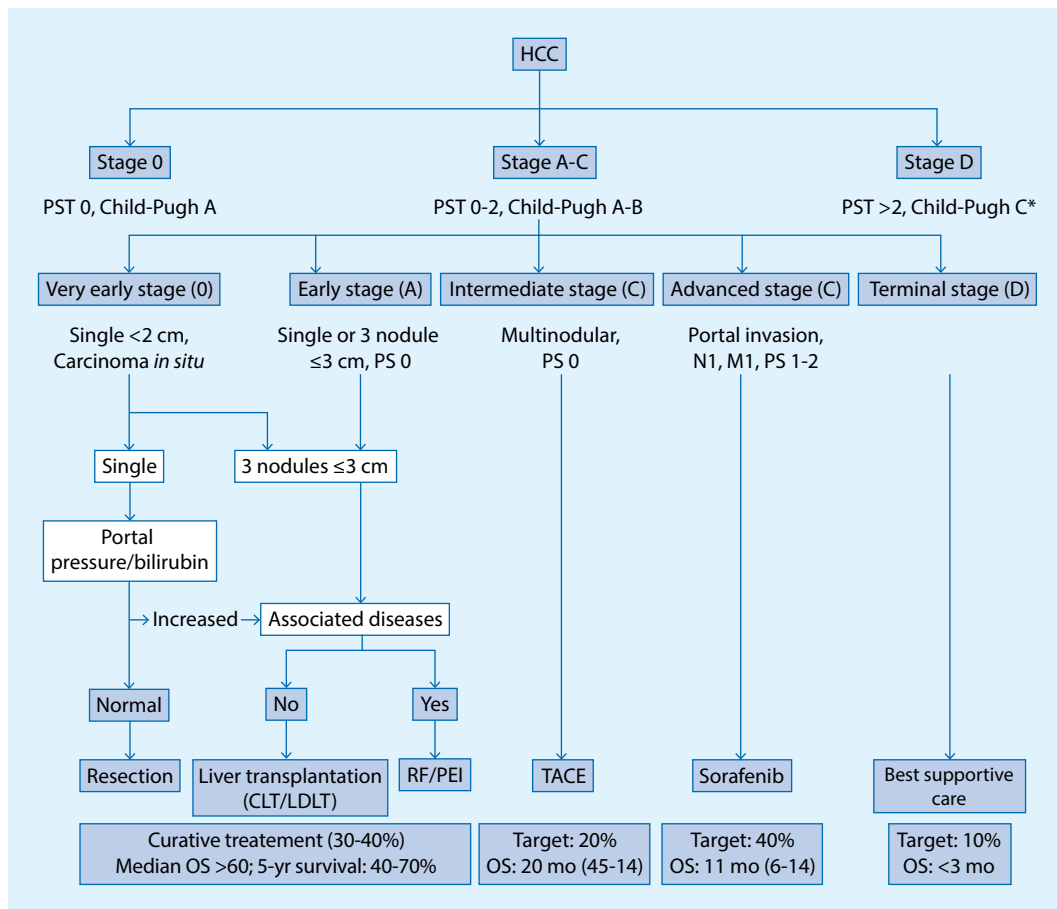
■ **Differentialdiagnose**

Abzugrenzen sind hepatische Metastasen anderer Tumore, hypovaskuläre HCCs (keine früharterielle KM-Anreicherung), intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinome (früharterielle Anreicherung, aber kein venöses Washout), dysplastische Knoten, arterio-portale Shunts, gutartige Lebertumore, Abszesse, eingeblutete Zysten, Echinokokken, Hämatome und Granulome.

■ **Therapie**

Es steht eine Reihe verschiedener Therapieoptionen zur Verfügung, die je nach Tumorstadium, Zustand der Leber und Allgemeinzustand des Patienten in kurativer oder palliativer Intention einzusetzen sind (■ [Abb. 8.12](#)).

Leberteilresektion Eine Resektion ist nur bei ausreichender funktioneller Reserve der Rest-Leber möglich, da ansonsten eine hepatische Dekompensation zu befürchten wäre. Dies kann durch transjuguläre Messung des **porto-systemischen Druckgradienten** (= Leberve-



■ **Abb. 8.12** Therapie bei gesichertem HCC. (Nach *EASL Guidelines, Journal of Hepatology* 2012). Stadien: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System. PST = Performance Status (0 = keine Einschränkung, 1–2 = Selbstversorgung möglich, 3 = eingeschränkte Selbstversorgung und Mobilität), N1 = Lymphknotenbefall, M1 = Fernmetastasen

nen-Wedgedruck als Äquivalent des Pfortaderdrucks, minus Blutdruck in der ungeblockten Lebervene) oder Suche nach Ösophagusvarizen abgeschätzt werden. Bei einem auf ≥ 11 mmHg erhöhten Gradienten oder vorhandenen Varizen ist von einer hochgradigen Leberzirrhose mit ungenügender funktioneller Reserve auszugehen.

Lebertransplantation Eine Transplantation ist bei gleichzeitig bestehender Leberzirrhose sinnvoll, falls je nach Ausmass des Tumorbefalls eine ausreichende Chance auf Langzeitüberleben besteht. Hierfür werden die in Mailand etablierten **Milan-Kriterien** angewendet: Bei bis zu 3 Tumoren ≤ 3 cm oder einem Tumor ≤ 5 cm werden nach Transplantation rezidiv-freie Überlebensraten $> 70\%$ erzielt, während bei größeren oder zahlreicheren Herden die Metastasierungs- und Rezidiv-Wahrscheinlichkeit steigt.

Radiofrequenzablation (RFA) und Perkutane Ethanolinjektion (PEI) Bei diesen ebenfalls potentiell kurativen Verfahren werden kleinere Tumorherde bis 3 cm Größe nach perkutaner CT oder Ultraschall-gesteuerter Punktion elektrisch koaguliert oder durch Injektion hochprozentigen Alkohols zerstört.

Transarterielle Chemoembolisation (TACE) Die TACE ist eine palliative Therapie oder dient dazu, das Tumorwachstum während der Wartezeit bis zur Lebertransplantation zu bremsen. Durch Arteriographie wird die Gefäßversorgung der Tumorherde dargestellt. Lokal werden in Segment- oder Subsegmentarterien zytotoxische Substanzen sowie Öl- oder Kunststoffpartikel injiziert, die durch Gefäßverschluss eine Hypoxie auslösen und die Verweildauer der Chemotherapie im Tumor verlängern.

Selektive intra-arterielle Radiotherapie (SIRT) Ähnlich der TACE werden bei diesem relativ neuen Verfahren mit radioaktivem ^{90}Y trium beladene Mikrosphären in Leberarterien injiziert.

Sorafenib Dieses bisher einzige Medikament zur systemischen Behandlung bei metastasiertem HCC ist ein Inhibitor der RAF-Kinase (Serin-/Threoninkinase) und der Rezeptortyrosinkinasen KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR- β , die zentrale Schaltstellen in Signalkaskaden der Tumorzellproliferation und Angiogenese darstellen. Bei Patienten mit relativ kompensierter Leberfunktion (Child Stadium A–B) kann eine Lebensverlängerung um durchschnittlich 3 Monate erreicht werden.

➤ **Wegen zunehmend schwerer Nebenwirkungen und nicht mehr gewährleistetem Überlebensvorteil sollte Sorafenib bei höhergradiger Leberzirrhose nicht angewendet werden.**

■ Prognose

Die Prognose richtet sich nach dem Tumorstadium und möglichen Therapieoptionen. Ungefähre Richtwerte sind in [Abb. 8.12](#) dargestellt.

Lebermetastasen extrahepatischer Tumore

➤ **Metastasen sind die häufigste Tumorform in der Leber.**

Sie stammen am häufigsten aus dem Einzugsgebiet der Pfortader (Magen-Darm-Trakt und Pankreas) sowie aus Brust und Lunge. Die bildgebende Diagnostik erfolgt mittels Ultraschall, Vier-Phasen-CT oder -MRI. Parallel mit der Behandlung des Primärtumors kann insbesondere beim Kolonkarzinom in vielen Fällen durch selektive Metastasen- oder Leberteileresektion eine Heilung erzielt werden. Alternativ ist bei Metastasen bis 3 cm Durchmesser je nach Lage auch eine Radiofrequenzablation möglich.

Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom (ICC)

Das ICC macht etwa 15 % der primären Leber- und 20 % der Cholangiokarzinome aus. Ähnlich dem HCC manifestiert es sich klinisch erst in fortgeschrittenen Stadien, sodass die 1- und 5-Jahres Überlebensraten nur 28 % bzw. 5 % betragen. Die ausführliche Darstellung erfolgt bei den Erkrankungen der Gallenwege.

Hepatoblastom

Das Hepatoblastom entwickelt sich in den ersten drei Lebensjahren aus inkomplett differenzierten Hepatozyten-Vorläuferzellen, gelegentlich in Zusammenhang mit familiären Syndromen, wie dem Beckwith-Wiedemann Syndrom oder der Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) und ist der dritthäufigste maligne Tumor bei Kindern. Es manifestiert sich u. a. mit Gewichtsverlust, Schwellung des Abdomens und metastasiert häufig pulmonal. Therapieoptionen sind Resektion mit oder ohne Chemotherapie, sowie Transplantation.

Hämangiosarkom

Hämangiosarkome sind seltene endotheliale Tumore, die vorwiegend in der 6. und 7. Lebensdekade auftreten. Als möglicher Auslöser gilt die Exposition gegenüber Vinylchlorid-Monomeren (VCM), Arsen oder Thorium-Dioxid (nicht mehr gebräuchliches Röntgenkontrastmittel Thorotrast). Die multizentrischen, oft mit blutgefüllten, endothelialisierten Zysten durchsetzten, rasch wachsenden Tumore können gelegentlich ins Peritoneum rupturieren und durch Thrombosen zu einer Verbrauchskoagulopathie mit Thrombopenie und sekundärer Fibrinolyse (Kasabach-Merritt-Syndrom), sowie einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie führen. Die Tumore verdrängen Arterien, was in der arteriellen Phase der dynamischen Bildgebung zu einer ringförmigen Kontrastierung um einen zentral hypovaskulären Tumor führt. Bei Diagnosestellung liegen in 50 % Fernmetastasen vor, oder ein lokal fortgeschrittenes Wachstum verhindert eine kurative Resektion. Radiatio oder Chemotherapie können die Progression nur wenig beeinflussen. Die mittlere Überlebensdauer beträgt 6 Monate.

Epitheloid-Hämangioendotheliom

Dieser dem Hämangiosarkom verwandte Tumor ist niedrig maligne und hat bei konsequenter chirurgischer Therapie eine deutlich bessere Prognose als das Hämangiosarkom. Radiologisch imponiert er hoch vaskularisiert und stoffwechselaktiv im PET.

8.9 Benigne Lebertumore

8.9.1 Hämangiom

Epidemiologie

Das Leberhämangiom ist der häufigste benigne Lebertumor mit einer Prävalenz von 7 % und einer Assoziation mit extrahepatischen Hämangiomen.

Es tritt in allen Altersgruppen auf, mit einem Häufigkeitsgipfel im 3.–5. Lebensjahrzehnt, und ist im Verhältnis 4:1 häufiger bei Frauen als bei Männern. Beim seltenen Krankheitsbild des Morbus Rendu-Osler-Weber finden sich Hämangiome generalisiert im ganzen Körper.

Pathogenese Histologie

Histologisch handelt es sich um ektatische vaskuläre Malformationen oder Hamartome mit einem Wechsel von Gefäßkanälen und Bindegewebsformationen.

Klinische Symptome, Verlauf und Komplikationen

Es handelt sich meist um asymptomatische Zufallsbefunde. Selten können sehr große oder teilweise infarzierte Hämangiome Abdominalschmerzen verursachen. Selten kommt es zum Kasabach-Merritt-Syndrom (s. Hämangiosarkom) oder zur Spontanruptur mit Blutung in die Bauchhöhle.

➔ **In der Schwangerschaft oder bei Einnahme oraler Kontrazeptiva ist eine deutliche Größenzunahme möglich. Hier sind regelmäßige Kontrollen sinnvoll.**

Diagnostik / Bildgebende Untersuchungsbefunde

Die Diagnose wird in der Bildgebung gestellt. Biopsien sind obsolet und können zu schweren Blutungen führen. Sonographisch stellen sich Hämangiome bis 3 cm Größe homogen hyperechogen und scharf berandet dar (Abb. 8.13). Im CT sind sie hypointens, im MRI hypo-intens in der T1 und hyper-intens in der T2 Wichtung. In dynamischen Kontrastmitteluntersuchungen zeigt sich das sog. Irisblenden-Phänomen mit früharteriell peripherer Kontrastierung, die im Verlauf zentripetal fortschreitet. Größere Hämangiome können heterogen und teilthrombosiert mit atypischem Kontrastmittelverlauf imponieren.

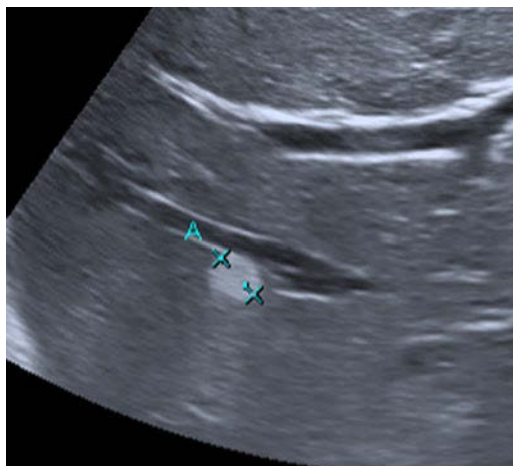
Therapie

Eine Therapie durch Resektion oder arterielle Embolisation ist nur selten bei großen symptomatischen Befunden indiziert.

8.9.2 Hepatozelluläres Adenom

Epidemiologie und Pathogenese

Das Hepatozelluläre Adenom betrifft bei einer Inzidenz von 1–4/100.000 zu > 90 % Frauen im gebärfähigen Alter. Es besteht eine starke Assoziation mit



■ **Abb. 8.13** Typischer Ultraschallbefund eines Hämangioms

der Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie anaboler Androgene (Steroide, Barbiturate, Clomifen). Weitere Risikofaktoren sind Glykogenspeicherkrankheiten Typ I (Adenome in 60 % der Patienten), III und IV, Adipositas sowie die Familiäre adenomatöse Polyposis und das Klinefelter-Syndrom.

Genetisch bzw. histologisch unterscheidet man drei Mutationswege, die entweder zur Inaktivierung des HNF1 α -Gens, zu einem inflammatorischen Typ oder zu β -Catenin Aktivierung führen und sich in der Entartungstendenz unterscheiden. 10–20 % können keinem Subtyp zugeordnet werden.

Klinische Symptome, Verlauf und Komplikationen

Die meist zufällig entdeckten, asymptomatischen Tumore können infarzieren und dabei akute Abdominalschmerzen verursachen. Bei > 5 cm großen, nahe der Leberkapsel gelegenen Tumoren, besteht eine erhöhte Rupturgefahr mit lebensbedrohlichen Blutungen ins Peritoneum. Unter dem Hormoneinfluss einer Schwangerschaft können die Adenome stark wachsen, bilden sich aber danach teilweise wieder zurück.

Histologie

Die Tumore bestehen aus nahezu normal aussehenden Hepatozyten, wobei jedoch Portalfelder und Zentralvenen deutlich rarefiziert sind und Gallenwege fehlen. Der HNF1 α Typ zeigt eine Steatose ohne Inflammation, beim inflammatorischen Typ findet man Entzündung und sinusoidale Peliose, während der β -Catenin-aktivierte Typ keine Peliose oder Steatose zeigt und immunhistochemisch durch starke β -Catenin-Expression diagnostiziert werden kann.

Bildgebende Untersuchungsbefunde

Im Ultraschall sind kleine Tumore isoechogen zum Lebergewebe und dadurch schwer zu detektieren. Duplexsonographisch können radspeichenartig zur Peripherie ziehende Gefäße darstellbar sein. In dynamischen Kontrastmitteluntersuchungen ist eine früharterielle Anreicherung vorhanden, die übrigen Charakteristika unterscheiden sich je nach histologischem Typ.

Therapie

Konservativ Bei Tumoren < 5 cm sollten orale Kontrazeptiva abgesetzt und bei Adipositas nach Möglichkeit das Gewicht reduziert werden. Als Surveillance werden jährliche Kontrollen mittels MRI und AFP-Bestimmung empfohlen, um eine Größenprogression oder einen Übergang in ein Hepatozelluläres Karzinom nicht zu verpassen.

Invasiv Therapieoptionen sind chirurgische Resektion, Radiofrequenz-Ablation oder transarterielle Embolisierung. Die Indikation ist gegeben bei Schmerzsymptomatik, erhöhtem Risiko einer Ruptur oder malignen Entartung. Dieses besteht bei Adenomen ≥ 5 cm, die sich nach Medikamentenstopp nicht zurückbilden sowie bei Glykogenosen, histologisch bei β -Katenin-Aktivierung und bei Männern.

Schwangerschaft Bekannte Adenome > 5 cm sollten vor geplanter Schwangerschaft entfernt werden. Schwangere sollten wegen des akzelerierten Adenomwachstums 6-wöchentlich sonographisch kontrolliert werden. Bis zum zweiten Trimester ist bei Rupturgefahr eine Radiofrequenzablation möglich, später muss eine vorgezogene Sektio diskutiert werden.

Prognose

Eine maligne Entartung zum Hepatozellulären Karzinom kommt v. a. beim β -Catenin-aktivierten Typ, insgesamt jedoch selten vor. Der HNF1 α inaktivierte Typ entartet nicht.

8.9.3 Fokal noduläre Hyperplasie (FNH)

Epidemiologie und Pathogenese

Die FNH ist der zweithäufigste benigne Lebertumor mit einer Prävalenz von 0,9–3 % und kommt im Verhältnis 8:1 häufiger bei Frauen meist zwischen dem 30.–60. Lebensjahr vor. Es handelt es sich um eine hepatozytäre Hyperplasie, deren Pathogenese unbekannt ist. Diskutiert wird ein ursächlicher Zusammenhang

mit vaskulären Malformationen und dem Morbus Rendu-Osler-Weber. Ob eine Hormonabhängigkeit besteht ist kontrovers.

Klinische Symptome, Verlauf und Komplikationen

Die FNH ist i. d. R. ein asymptomatischer Zufallsbefund. Selten kommt es zu symptomatischen Hämorrhagien, Infarzierungen oder Nekrosen. Eine maligne Entartung ist nicht beschrieben.

Histologie

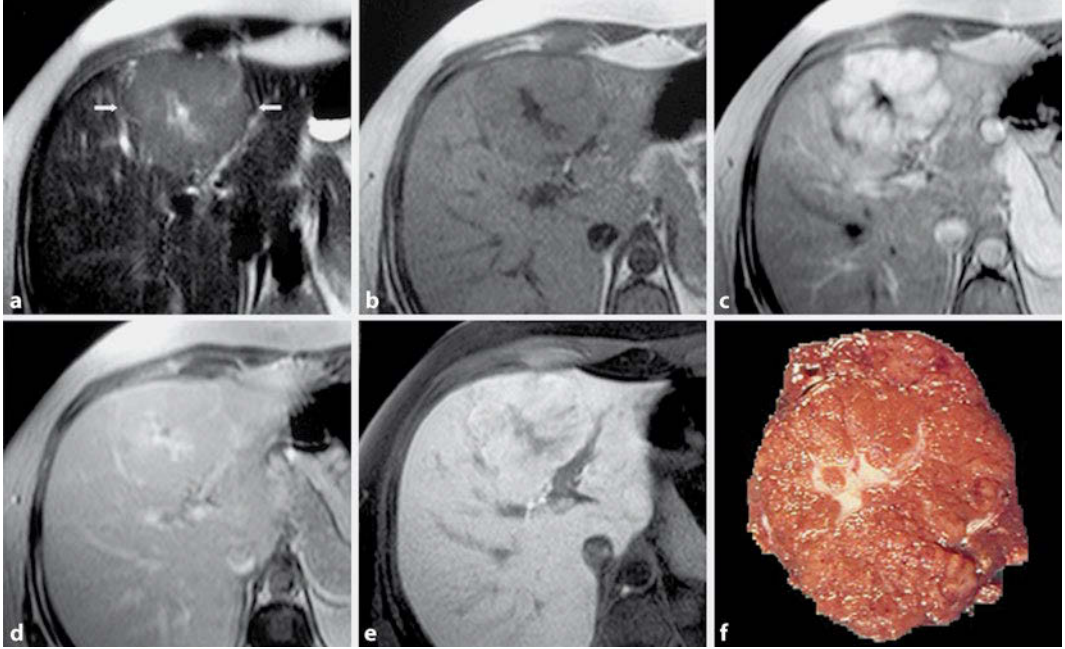
Histologisch ist die FNH ein Hamartom, in dem alle Zelltypen der normalen Leber vorkommen (im Gegensatz zum Adenom: dort nahezu ausschließlich Hepatozyten). Die Architektur ist jedoch gestört, sodass keine klare Anordnung in Relation zu Portalfeldern und Zentralvenen vorhanden ist. Zusätzlich finden sich gefäßreiche und Gallengänge enthaltende fibröse Septen.

Bildgebende Befunde

Die Echogenität im Ultraschall ist variabel. In 20 % der Fälle findet sich eine charakteristische zentrale Narbe. Im Duplex oder Kontrastmittel-Ultraschall kommt eine zentrale Arterie mit radspeichenartig in die Peripherie ziehenden Gefäßen zur Darstellung (▣ Abb. 8.14). Bei typischem Befund ist die Diagnose damit gesichert, ansonsten können das dynamische Kontrastmittel-CT oder ein MRI weiterhelfen.

Therapie

Eine chirurgische Resektion ist nur selten bei symptomatischer sehr großer Läsion oder bei Wachstum und unklarer Dignität in Bildgebung und Histologie indiziert.



■ **Abb. 8.14a–f** FNH mit zentraler Narbe und Radspeichen-artigen Gefäßen