

# Ergebnisse der ambulanten Leberbiopsie bei HCV-infizierten Drogenkonsumenten

## *Results of Percutaneous Liver Biopsies in Drug Addicts with Chronic HCV-Infection*

### Zusammenfassung

Die Prävalenz der chronischen Hepatitis C in der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland liegt bei ca. 0,4%. Bei i.v. Drogenkonsumenten tritt die Erkrankung endemisch auf. Etwa 80% der Patienten haben einen benignen Verlauf, die übrigen 20% entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Leberzirrhose. Patienten mit einem hohen Risiko sollten identifiziert und behandelt werden. Unnötige Behandlungen sollten wegen der hohen Kosten und der insbesondere bei Drogenkonsumenten ausgeprägten Nebenwirkungen vermieden werden.

Bei der retrospektiven Auswertung der Ergebnisse von 79 Leberpunktionen bei drogenabhängigen Patienten mit chronischer Hepatitis C ergibt sich lediglich für das Alter der Patienten ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Schwere der Leberfibrose. Andere Merkmale wie Geschlecht, geschätzte HCV-Laufzeit, GPT-Erhöhung, Prokollagen-3-Peptid-Erhöhung und HIV-Koinfektion zeigen keinen entsprechenden signifikanten Einfluss.

### Schlüsselwörter

Leberbiopsie · chronische Hepatitis C · IVDU

### Abstract

**Objective:** Chronic HCV-infection is common in the general population (prevalence in Germany about 0.4%). In i.v.-drug users it is endemic. About 80% of the patients have a benign course; the other 20% get liver cirrhosis in their lifetime. Therefore it is important to identify patients with a high risk of progression to treat them early enough. **Methods:** We did a retrospective analysis of 79 percutaneous liver biopsies in drug addicts with chronic hepatitis C to see whether the histologic results of fibrosis do correlate with anamnestic data and blood sample results. For this, the liver fibrosis progression was classified in two groups: One with no fibrosis or minimal fibrosis (fibrosis stage in METAVIR units F0, F1) and one with progressive fibrosis in an extent that would lead to therapy (fibrosis stage in METAVIR units F2, F3, F4). **Results:** We found a statistically significant connection with the extent of fibrosis only for the age of the patients (age up to 40 years or over 40 years;  $p < 0,05$ ). There is no significant connection between gender, methadone maintenance treatment, elevated prokollagen-III-peptid serum levels, elevated LAP serum levels or the existence of an HIV-co-infection and the extent of liver fibrosis. **Conclusion:** Liver biopsy is the only reliable examination to test for the severity of the course of chronic hepatitis C and should be offered to all patients with this disease.

### Key words

Liver Biopsy · Chronic HCV-Infection · IVDU

### Institutsangaben

Praxiszentrum Kaiserdamm, Berlin

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Gerd Klausen · Praxiszentrum Kaiserdamm · Kaiserdamm 24 · 14057 Berlin · E-mail: kla.ge@snaflu.de

### Bibliografie

Suchttherapie Supplement 2002; 3: S62–S66 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1439-9903

## Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland wird die Prävalenz von HCV-Antikörperträgern in der Gesamtbevölkerung auf über 0,6% geschätzt [1,2]. Die Chronifizierungsrate bei Hepatitis-C-Infektion beträgt mehr als 80% [3,4]. Somit ist in Deutschland von einer Anzahl von Patienten mit chronischer Hepatitis C von über 300 000 auszugehen.

Die Mehrzahl hat sich über i.v. Drogenkonsum infiziert. I.v. Drogenkonsumenten sind in Deutschland zu fast 100% HCV-AK-positiv und haben in über 80% der Fälle eine chronische Hepatitis C [5].

Nur ein Teil der Betroffenen erkrankt in seiner Lebenszeit an schwer wiegenden Folgen der chronischen Hepatitis C, ca. 20% entwickeln in ihrer Lebenszeit eine Leberzirrhose [3,4,6]. Die Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis C ist inzwischen die häufigste Indikation zur Lebertransplantation [3].

Seit wenigen Jahren stehen effektive, aber auch nebenwirkungsreiche und sehr teure Therapien zur Verfügung. Bei der Beratung von Patienten mit chronischer Hepatitis C stellt sich daher die Frage der individuellen Therapieindikation u.a. abhängig vom individuellen Risiko, eine Progression zur Leberzirrhose zu erleiden. Die Einschätzung des individuellen Progressionsrisikos ist sowohl für den Patienten ausgesprochen wichtig als auch volkswirtschaftlich von großer Bedeutung, um unnötige Behandlungskosten zu vermeiden und gleichzeitig durch gezielte Behandlung Folgekosten wie Lebertransplantationen zu verhindern. Klinische, anamnestiche, sonographische und laborchemische Befunde geben keine zufriedenstellende Sicherheit zur individuellen Risikoeinschätzung [7,8], so dass einige Autoren die perkutane Leberbiopsie zur Routinediagnostik bei chronischer Hepatitis C empfehlen [3,7,9].

Die Betreuung von HCV-infizierten Drogenkonsumenten ist besonders komplex, da häufig zusätzlich zur Suchterkrankung und zur Hepatitis C weitere somatische und psychiatrische Erkrankungen vorliegen [5,10]. Das macht die prognostische Einschätzung des Verlaufs der Hepatitis C besonders bedeutsam, da eine eventuelle HCV-Therapie meist nicht die einzige notwendige therapeutische Maßnahme darstellt, sondern in einen komplexen Behandlungsplan eingebunden werden muss. Außerdem hat sich gezeigt, dass vor allem die psychischen Nebenwirkungen der Interferon/Ribavirin-Therapie bei Drogenkonsumenten ausgeprägter sind als bei nicht suchtkranken Patienten [5].

Drogenabhängige Patienten sind aufgrund von eigenen schlechten Erfahrungen in Krankenhäusern oder auch aufgrund von Vorurteilen häufig schwer zu einem elektiven stationären Aufenthalt zu überzeugen. Daher haben wir Anfang 1999 begonnen, in unserer Schwerpunktpraxis für Suchtmedizin und HIV- und HCV-Behandlung ambulante Leberpunktionen anzubieten. Seither haben wir 82 Leberbiopsien bei drogenabhängigen, HCV-infizierten Patienten durchgeführt. Im Folgenden wird die retrospektive Auswertung der Ergebnisse dieser Punktionen vorgestellt und anhand unserer Erfahrungen die Wertigkeit dieses Eingriffs bei der speziellen Patientengruppe diskutiert.



Abb. 1 Sonographische Lokalisation der Punktionsstelle



Abb. 2 Hautdesinfektion



Abb. 3 Punktion mit der Meghini-Nadel nach lokaler Anästhesie

## Methode

Voraussetzung für den Eingriff sind die ausführliche Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten sowie das Vorliegen aktueller Gerinnungsparameter. Die Punktion wird nach sonographischer Lokalisation der Punktionsstelle, Hautdesinfektion und Lokalanästhesie rechts interkostal unter Verwendung der Meghini-Nadel durchgeführt (Abb. 1–3). Nach der Punktion muss der Patient mindestens 2 Stunden in Rechtsseitenlage liegen und die Kreislaufparameter werden überwacht. Bei Wohlbefinden und nach sonographischer Kontrolle zum Ausschluss einer Nachblutung wird er dann mit der Maßgabe entlassen, sich bei jeder Art von Beschwerden sofort zu melden bzw. den Notarzt zu rufen.

Das Punktat wird immer von demselben Pathologen beurteilt und nach der METAVIR-Stadieneinteilung in die Stadien F0 (keine Fibrose) bis F4 (Leberzirrhose) sowie A0 (keine entzündliche Aktivität) bis A3 (schwere entzündliche Aktivität) klassifiziert [11] (Tab. 1).

Tab. 1 Leberhistologie nach der METAVIR-Einteilung

Fibrosestadien
F0 – keine Fibrose
F1 – portale Fibrose ohne Septen
F2 – vereinzelte Septen
F3 – mehrere Septen ohne Zirrhose
F4 – Zirrhose
Aktivität der nekrotisch-entzündlichen Läsionen
A0 – keine histologische Aktivität
A1 – geringe Aktivität
A2 – mäßige Aktivität
A3 – schwere Aktivität

## Ergebnisse

### Übersicht über die Patientengruppe

Von 79 Patienten wurde ein histologischer Befund erhoben, bei 3 Punctionen konnte kein oder für die Beurteilung zu wenig Material gewonnen werden. Von den 79 Patienten sind 34% weiblich, 66% männlich. Das Durchschnittsalter beträgt 38 Jahre. 39% der Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Punction in Substitutionsbehandlung, 61% sind drogenfrei. Die Mehrzahl der Patienten (77%) hat eine anhand der Anamnese geschätzte Hepatitis-C-Laufzeit von über 10 Jahren. Die GPT ist bei 70% erhöht und bei den restlichen 30% im Normbereich. Der Fibrosemarker Prokollagen-III-Peptid (P3P), ein selektiver serologischer Marker für Bindegewebsproliferation in der Leber, wurde bei 57 der Patienten bestimmt, bei diesen ist er in 51% der Fälle erhöht und in 49% im Normbereich. 39% der Patienten haben zusätzlich zur chronischen HCV-Infektion eine HIV-Infektion.

### Punctionsergebnisse

Die Ergebnisse der histologischen Beurteilung hinsichtlich der Fibrose und der Entzündungsaktivität sind in Abb. 4 und 5 dargestellt. 47 der Patienten (59%) haben ein Fibrosestadium F2 und mehr. Das bedeutet, dass bei ihnen eine septenbildende Fibrose vorliegt und damit eine formale Behandlungsindikation der Hepatitis C besteht. Die übrigen 32 Patienten (41%) haben keine oder nur eine minimale Fibrose ohne Septen (Stadium F0 und F1).

In den Abb. 6–12 sind die Fibrosestadien in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter (über oder unter 40 Jahren), geschätzter Hepatitis-Laufzeit (bis zu 10 Jahren oder mehr), GPT-Erhöhung, P3P-Erhöhung, Substitutionsbehandlung und HIV-Status dargestellt.

Es ist offensichtlich, dass zwischen P3P-Erhöhung und Fibroseausmaß in der untersuchten Gruppe kein Zusammenhang besteht. Das Gleiche gilt für die laufende Substitutionstherapie und das Geschlecht.

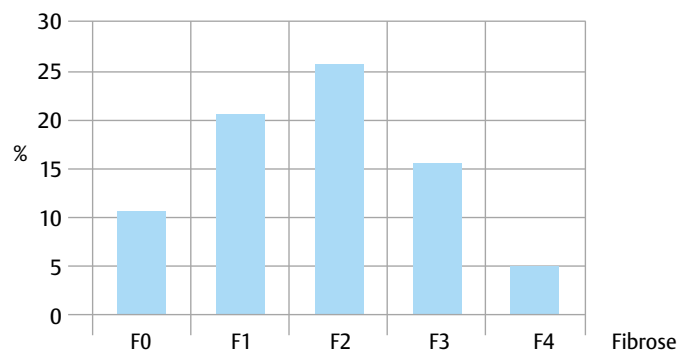


Abb. 4 Fibrosestadium nach METAVIR (n = 79).

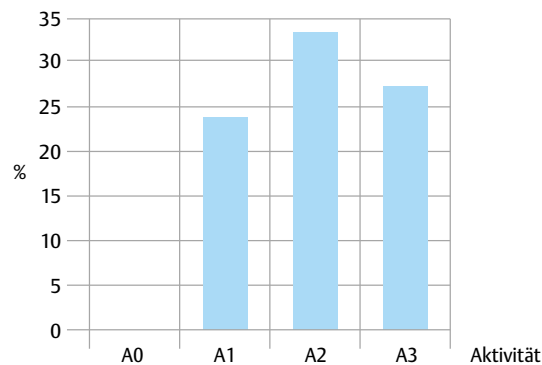


Abb. 5 Entzündliche Aktivität nach METAVIR (n = 79).

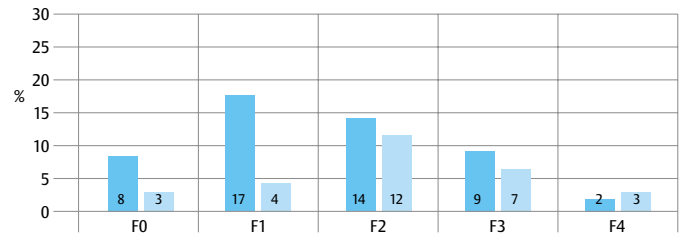


Abb. 6 Vergleich der Fibrosestadien nach Alter (n = 79).

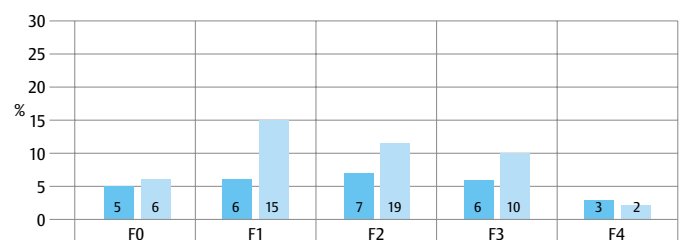


Abb. 7 Vergleich der Fibrosestadien nach Geschlecht (n = 79).

Dagegen scheinen Alter über 40 Jahre, längere Hepatitis-Laufzeit, GPT-Erhöhung und HIV-Koinfektion mit einer stärkeren Fibrose einherzugehen. Bei der statistischen Testung hinsichtlich des Einflusses der genannten Merkmale auf eine Therapieindikation (also Fibrosestadium F0 und 1 gegenüber F2 und mehr) ergibt sich jedoch lediglich für das Merkmal Alter über 40 Jahre ein signifikanter Einfluss ( $p < 0,05$ ). Alle anderen Merkmale haben keinen signifikanten Einfluss auf das Punctionsergebnis hinsichtlich der Therapieindikation.

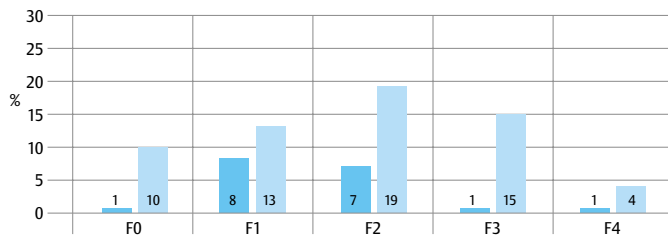


Abb. 8 Vergleich der Fibrosestadien nach geschätzter HCV-Laufzeit (n = 79).

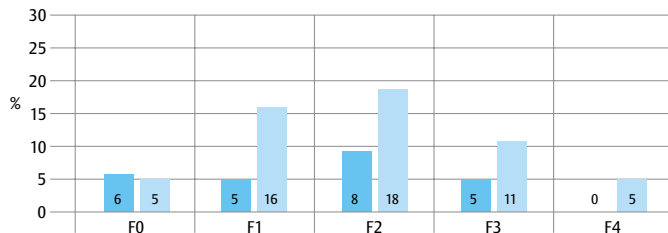


Abb. 9 Vergleich der Fibrosestadien nach GPT-Erhöhung (n = 79).

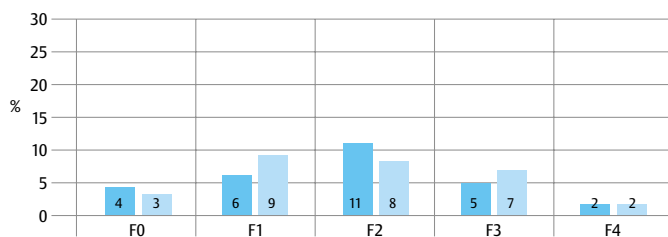


Abb. 10 Vergleich der Fibrosestadien nach Prokollagen-3-Peptid(P3P)-Erhöhung (n = 57).

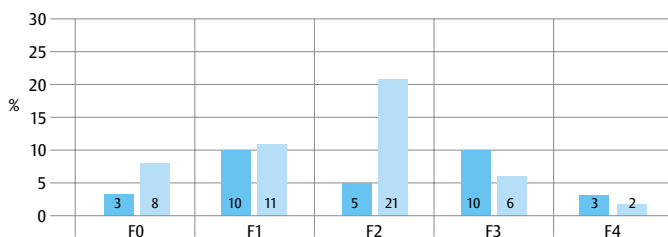


Abb. 11 Vergleich der Fibrosestadien nach Substitutionsbehandlung (n = 79).

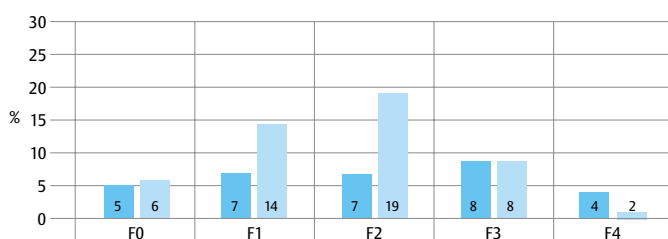


Abb. 12 Vergleich der Fibrosestadien nach HIV-Status (n = 79).

### Komplikationen

Bei den 82 Punktionen kam es zweimal zu ernsthaften Komplikationen: Ein Patient entwickelte unmittelbar nach der Punktion eine vasovagale Synkope, die mit einem Parasympathomimetikum i.v. behandelt wurde. Die Symptomatik besserte sich daraufhin schnell und der Patient konnte nach der Nachbeobachtungszeit beschwerdefrei nach Hause entlassen werden.

Ein zweiter Patient stellte sich am Tag nach der Punktion wegen Dyspnoe in einer Krankenhausambulanz vor, wo die Diagnose eines Hämatothorax gestellt wurde. Er musste intensivmedizinisch behandelt werden. Nach einer Woche konnte er entlassen werden, Spätschäden entstanden keine.

### Diskussion

Die Leberpunktion ist ein invasiver Eingriff mit Risiken, die auch bei gewissenhafter Durchführung und Einhaltung von hohen Sicherheitskriterien (wie hoher Grenzwert der Blutgerinnungswerte als Ausschlusskriterium) nicht auszuschließen sind. In unserer Gruppe war die Komplikationsrate hoch (über 2%). Nach kritischer Analyse der Komplikationsfälle gehen wir von einer zufälligen Häufung aus. In der Literatur wird das Risiko für Komplikationen insgesamt mit ca. 0,2%, für Blutungskomplikationen mit 0,05–0,1% angegeben [12]. Darüber müssen die Patienten gerade bei einem elektiven Eingriff wie der Leberpunktion offen aufgeklärt werden.

Die Auswertung der Ergebnisse der dargestellten Patientengruppe zeigt eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad der Leberfibrose und dem höheren Alter (> 40 Jahre). Die Ergebnisse lassen darüber hinaus einen Trend hin zu einem Einfluss einer GPT-Erhöhung, einer längeren HCV-Laufzeit und dem Bestehen einer HIV-Koinfektion vermuten, diese Korrelationen sind aber nicht signifikant.

Für alle Merkmale, auch für das signifikant mit stärker fortgeschrittener Fibrose verbundene höhere Lebensalter, gilt, dass immer eine relevante Anzahl falschpositiver und vor allem falschnegativer Befunde beinhaltet ist. So haben beispielsweise von den unter 40 Jahre alten Patienten immerhin 40% eine Leberfibrose im Stadium F2–4 und damit eine Behandlungsindikation. Andererseits haben immerhin 24% der Patienten über 40 Jahre gar keine oder nur eine minimale Fibrose (Stadium F0 und F1) und müssen nicht behandelt werden.

Der Fibrosemarker Prokollagen-III-Peptid scheint nach der vorliegenden Untersuchung zur Fibroseabschätzung bei chronischer Hepatitis C bei Drogenkonsumenten wertlos zu sein.

Zwischen substituierten und „cleanen“ Drogenkonsumenten ist kein Unterschied hinsichtlich des Fibroseausmaßes festzustellen. Ebenso ergab die Auswertung keine wesentlichen Geschlechterunterschiede.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Leberbiopsie eine nicht risikofreie, aber zuverlässige Methode zur Einschätzung der Progression der Leberveränderungen durch die chronische Hepatitis C ist und dass anamnestische Daten und laborchemische Methoden hierfür nicht ausreichend sicher sind.

Daher sollte die Leberbiopsie allen Patienten mit chronischer Hepatitis C angeboten werden. Ausnahmen sind bestehende Kontraindikationen gegen die Punktion und Situationen, in denen das Punktionsergebnis keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung hätte. Kontraindikationen gegen die Leberpunktion (und insbesondere für die ambulante Durchführung) sind Blutungs-

neigung, pathologische Gerinnungsparameter und Incompliance des Patienten.

Besonders sinnvoll ist die Punktion für Patienten, die einen prinzipiellen Therapiewunsch haben und bei denen das Ergebnis und damit die eventuelle Behandlungsindikation Konsequenzen für Entscheidungen in der kurzfristigen Lebensplanung haben, z. B. bei Kinderwunsch, vor Beginn einer Ausbildung o. Ä.

Bei Drogenabhängigen, die häufig eine Vielzahl von gesundheitlichen und sozialen Problemen haben, ist die Leberpunktion (und damit die Einschätzung der Progredienz der Leberschädigung) wichtig für die Erstellung eines individuellen, nach Dringlichkeit und Machbarkeit orientierten Behandlungsplans.

Die ambulante Durchführung der Leberpunktion hat sich besonders bei HCV-infizierten Drogenkonsumenten bewährt, da die Akzeptanz deutlich besser ist als bei stationärer oder teilstationärer Durchführung. Voraussetzung für die ambulante Punktion ist jedoch, dass der Patient über eine ausreichende Selbstwahrnehmung und Kritikfähigkeit hinsichtlich körperlicher Symptome verfügt und das Vertrauensverhältnis zum Arzt so ist, dass dieser bei Beschwerden sofort konsultiert wird.

## Literatur

- <sup>1</sup> Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J, Jilg W. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1215 – 1220 (11)
- <sup>2</sup> Knodler B, Kuhl P, Lubitz B, Roos D, Becks M, Gutensohn K. Hepatitis C-Virusantikörper bei Patienten und in der Normalbevölkerung. *Beitr Infusionsther* 1992; 30: 13 – 16
- <sup>3</sup> Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 196 – 200 (1)
- <sup>4</sup> Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: 17 – 24 (Suppl 1)
- <sup>5</sup> Gözl J, Moll A, Klausen G, Schleeauf D, Prziwara D. Therapie der chronischen HCV-Infektion bei drogenabhängigen Patienten. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2001; 44: 578 – 585
- <sup>6</sup> Chitturi S, George J. Predictors of liver-related complications in patients with chronic hepatitis C. *Ann Med* 2000; 32: 588 – 591 (9)
- <sup>7</sup> Wong V, Caronia S, Wight D, Palmer CR, Petrik J, Britton P, Alexander GJ. Importance of age in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 1997; 4: 255 – 264 (4)
- <sup>8</sup> Kutcher R, Smith GS, Sen F, Gelman SF, Mitsudo S, Thung SN, Reinus JF. Comparison of sonograms and liver histologic findings in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Ultrasound Med* 1998; 17: 321 – 325 (5)
- <sup>9</sup> Tran TT, Martin P. Chronic Hepatitis C. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4: 503 – 510 (6)
- <sup>10</sup> Gözl J. *Der Drogenabhängige Patient*. Urban & Fischer. München, Wien, Baltimore 1999
- <sup>11</sup> Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825 – 832
- <sup>12</sup> Piccinino F, Sagnelli M, Pasquale G, Guisti G. Complications following percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1986; 2: 165 – 173 (2)