

GASTROENTEROLOGIE

Erhöhte Leberwerte – was nun?

Die Differenzialdiagnose erhöhter Leberwerte ist mannigfaltig. Es muss an eine Vielzahl hepatischer und extrahepatischer Erkrankungen sowie an Noxen gedacht werden. In jedem Fall haben sie prognostische Implikationen für den Patienten.



sich durch die simultane Bestimmung der AST, ALT und γ -GT mehr als 95 % aller Leberkrankungen erkennen (3).

Zufallsbefund

Erhöhte Leberwerte, welche im Rahmen einer allgemeinen Blutuntersuchung als Zufallsbefund auffallen, sind ein alltägliches Problem in der medizinischen Breitenversorgung und stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Nur die korrekte Einordnung und Bewertung erhöhter Leberwerte, nach eingehender Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung, erlaubt eine rationale und kosteneffektive Abklärung. Evidenzbasierte Algorithmen existieren nicht, so dass ein individuelles Vorgehen indiziert ist. Dieses umfasst insbesondere weitergehende laborchemische Untersuchungen, deren ungezielter Einsatz potenziell hohe Kosten verursachen kann.

In den Vereinigten Staaten beträgt die Häufigkeit einer erhöhten Alaninaminotransferase (ALT) und γ -Glutamyltransferase (γ -GT) jeweils etwa 13 % (4). Für Deutschland existieren Daten, die auf eine noch höhere Prävalenz hindeuten. So zeigte sich in der bevölkerungsbasierten SHIP-Studie in Mecklenburg-Vorpommern eine abnorm erhöhte ALT-Aktivität bei 24,6 % der untersuchten Individuen (5). In der hausärztlichen Praxis beträgt die Rate an ALT-Erhöhungen Studien zufolge etwa 16 %.

In Anbetracht der relativ niedrigen Prävalenz der chronischen viralen Hepatitiden (<1 % der deutschstämmigen Bevölkerung) und der Seltenheit der meisten anderen „klassischen“ Lebererkrankungen (Autoimmunhepatitis, Hämochromatose etc.) wird deutlich, dass neben Alkoholkonsum Erkrankungen mit Assoziation zum metabolischen Syndrom (Adipositas, Typ-2-Diabetes, Hyper-

cholesterinämien) eine ursächliche Rolle spielen.

Die Differenzialdiagnose erhöhter Leberwerte ist mannigfaltig, so dass an eine Vielzahl hepatischer und extrahepatischer Erkrankungen sowie Noxen gedacht werden muss. Wichtig ist, dass erhöhte Leberwerte prognostische Implikationen für den betroffenen Patienten haben. So sind bereits hochnormale ALT- beziehungsweise AST-Werte mit einer bis zu 18-fachen leberassoziierten Mortalität assoziiert (6). Andere Daten weisen auf eine insgesamt 4- bis 8-fach erhöhte leberbedingte Mortalität hin (4, 7).

Unstrittig ist mittlerweile, dass die Serum-Aktivität der γ -GT auch mit der allgemeinen Sterblichkeit sowie der krebs- und diabetesbedingten Sterblichkeit korreliert (4, 7). In einer vielbeachteten britischen Studie konnte zudem gezeigt werden, dass eine isolierte Erhöhung der γ -GT einen Marker für das kardiovaskuläre Risiko darstellt, was in das weitere Management betroffener Patienten mit einbezogen werden sollte (8). Wichtig ist, das Muster der Leberwerterhöhung im klinischen Kontext zu interpretieren, weil beispielsweise eine isolierte abnorme Aktivität der γ -GT bei Alkoholabusus durch eine Enzyminduktion bedingt sein kann und nicht unbedingt ein Zeichen einer ethyltoxischen Leberschädigung darstellen muss.

Moderate Veränderungen

Sind die Leberwertveränderungen nur moderat (das heißt <2 \times ULN oberhalb des Normbereichs), der Patient beschwerdefrei und liegen keine Hinweise für eine Leberinsuffizienz vor, kann zunächst abgewartet werden und eine erneute Laborkontrolle in 1-3 Monaten erfolgen (9). Grundsätzlich ist zwischen passageren und chronischen Leberwerterhöhungen zu unterscheiden, da sich das differenzialdiagnosti-

Das wichtigste diagnostische Instrument zur Detektion einer chronischen Lebererkrankung stellt die Bestimmung einfacher Laborparameter dar. Mit einem überschaubaren finanziellen Aufwand lässt sich mit relativ hoher Sicherheit eine chronische Lebererkrankung feststellen beziehungsweise ausschließen. Durch die Kombination mehrerer „Leberwerte“ (zum Beispiel ALT + γ -GT) beziehungsweise deren serielle longitudinale Bestimmung lässt sich die Sensitivität weiter steigern, da nicht selten etwa chronische Virushepatitiden oder die nicht-alkoholische Fettleberentzündung zumindest transient normale ALT-Werte aufweisen (2). So lassen

Foto: Fotolia/Alexander Reims

sche Spektrum zwischen diesen beiden Gruppen wesentlich unterscheidet. Passagere Leberwerterhöhungen finden sich beispielsweise regelhaft bei akuten Virusinfektionen aus der Herpes-Gruppe (zum Beispiel EBV, CMV), ohne dass durch diese Viren bei Immunkompetenten eine chronische Hepatitis erklärt werden kann.

Neben der Höhe der Transaminasen erlaubt die Konstellation der Leberwerterhöhung orientierende Rückschlüsse auf die Entität der zugrunde liegenden Erkrankung/Störung. Formal unterschieden wird ein

- (a) hepatisches Bild mit führender Erhöhung von AST und ALT,
- (b) cholestatisches Bild mit dysproportionaler Erhöhung der γ -GT und der Alkalischen Phosphatase (AP) und
- (c) ein toxisches Bild, bei dem vor allem die γ -GT deutlich erhöht ist.

Die zusätzliche Bestimmung des Serumbilirubins ergibt häufig kei-

nen zusätzlichen differenzialdiagnostischen Erkenntnisgewinn, da sowohl bei cholestatischen Krankheitsbildern als auch bei primär hepatozellulärer Schädigung (zum Beispiel alkoholische Hepatitis, akute virale Hepatitis, sonstige Toxine) eine deutliche Hyperbilirubinämie vorliegen kann. Die Höhe des Serumbilirubins erlaubt jedoch Prognose und Schweregrad der Lebererkrankung abzuschätzen.

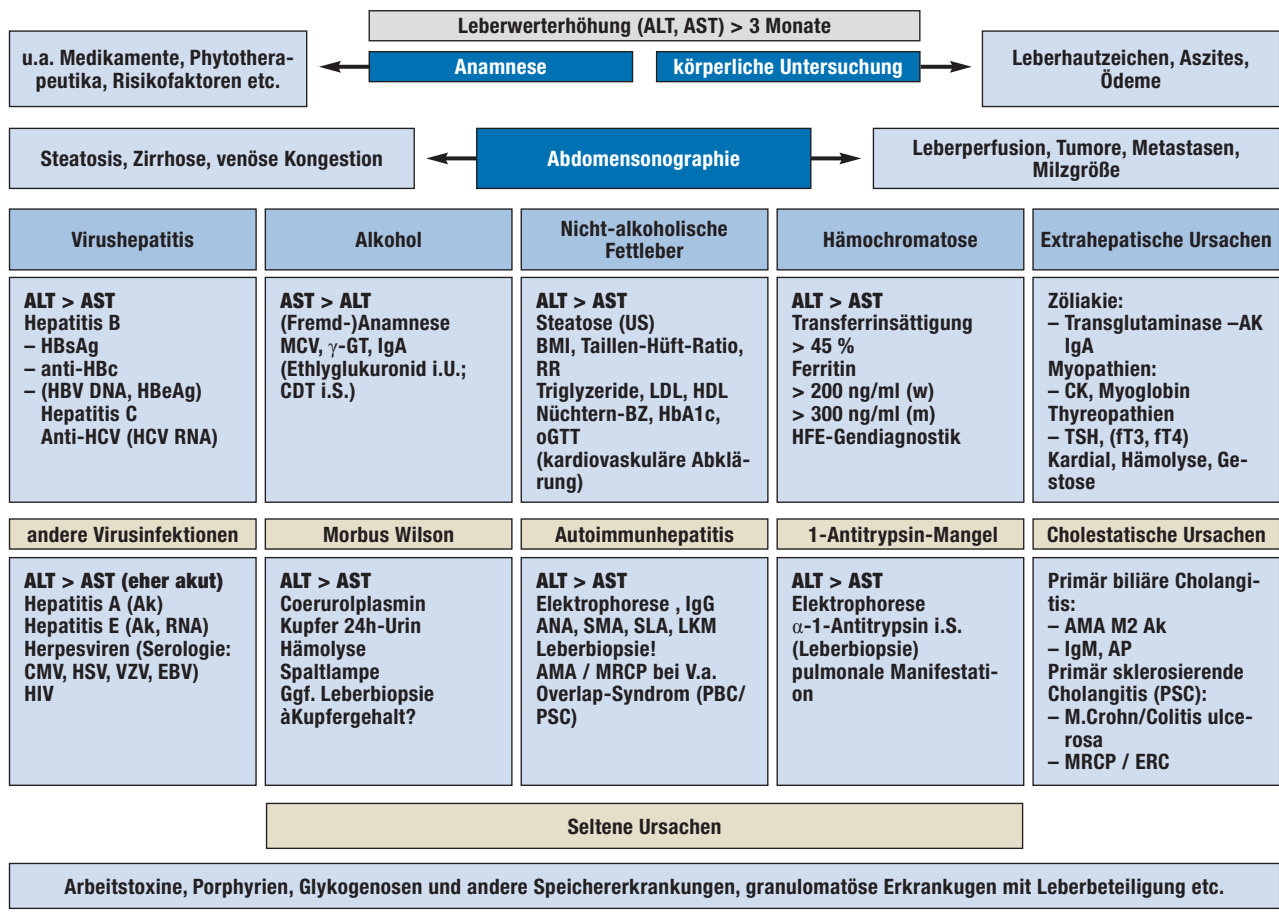
In der weiteren Differenzierung eines hepatozellulären Schädigungsmusters kann das Verhältnis zwischen AST und ALT herangezogen werden (De-Ritis-Quotient). Eine AST/ALT-Ratio $< 0,7$ wird bei den meisten hepatozellulären Krankheitsbildern angetroffen. Ein Quotient > 2 und gleichzeitig erhöhter γ -GT zeigt relativ sensitiv eine alkoholische Lebererkrankung an. Bei fortgeschrittener Fibrose verschiebt sich das Verhältnis ebenfalls zur AST.

Insbesondere bei cholestatischem Laborprofil ist eine Abdomensonographie essenziell. Diese dient der Aufdeckung einer intra- und/oder extrahepatischen Cholestase. Andere Ursachen einer AP- und γ -GT-Erhöhung, wie infiltrative Prozesse (zum Beispiel Metastasen) oder venöse Kongestion bei Rechtsherzinsuffizienz, lassen sich ebenfalls in der Leber-sonographie erkennen.

Heutzutage ist die Mehrzahl der inzidentellen Fälle erhöhter Transaminasen auf eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) zurückzuführen (10). Zwar ist die Sensitivität nicht zufriedenstellend (circa 60 %), dennoch stellt die Ultraschalluntersuchung weiterhin ein zentrales Diagnostikum der NAFLD mit typischem hyperechogenen Leberparenchybild dar (11). Somit ist eine Sonographie der Leber bei allen Patienten mit persistierend abnormen Leber-

GRAFIK 1

Vorgehen bei der Abklärung persistierend erhöhter Leberwerte



werten indiziert und dient außerdem dazu, klinisch inapparente Zirrhosen zu entdecken. Erkrankungspezifische sonographische Befunde sind in der Regel bei den meisten Erkrankungen nicht zu erheben (12).

Hepatisches Laborprofil

In der ambulanten Versorgung sieht der behandelnde Arzt sich vor allem mit milden Erhöhungen der AST/ALT (< 5-fach erhöht) konfrontiert. Hingegen deuten massive Erhöhungen auf akute Schädigungen durch Viren, Noxen oder ischämische Prozesse hin. Die initialen weiteren diagnostischen Schritte sollten wesentlich von der Anamnese, dem klinischen Befund sowie der Prätestwahrscheinlichkeit spezifischer Lebererkrankungen geleitet sein. Als Basis empfiehlt sich das *Grafik 1* dargestellte Vorgehen. Neben einer eingehenden Medikamentenanamnese (auch Phytotherapeutika!) ist ein möglicher schädlicher Alkoholkonsum zu erfragen. Hilfreich können neben der Bestimmung der γ -GT und der AST/ALT-Ratio (> 2) auch der MCV-Wert und gegebenenfalls der Serum IgA-Spiegel sein. Ethylglucuronid im Urin und Carbohydrat-defizien-

tes Transferrin (CDT) im Serum haben vor allem forensische Bedeutung.

Eine NAFLD sollte differenzialdiagnostisch immer in Betracht gezogen werden. Hinweisend ist der Nachweis einer Steatose im Ultraschall sowie anthropometrische Daten (zum Beispiel BMI, Bauchumfang) und begünstigende beziehungsweise assoziierte Störungen aus dem Komplex des metabolischen Syndroms (Dyslipidämie, Insulinresistenz, Hypertonus). Allerdings erlaubt die Höhe der Transaminasen keine sichere Unterscheidung zwischen einer benignen Fettleber und der prognostisch kritischeren Steatohepatitis (NASH); dies ist derzeit nur mittels einer Leberbiopsie möglich (11).

Essenziell ist das Screening auf eine chronische Virushepatitis, weil sich hieraus unmittelbare Konsequenzen ergeben, zum Beispiel Transmissionsrisiko oder Therapieindikationen. Es sollten serologische Untersuchungen zum Abschluss einer chronischen Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion (HBs Antigen, anti-HBc) und Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion (anti-HCV) erfolgen. Zwar gehört Deutschland mit einer Sero-

prävalenz der HBV- beziehungsweise HCV-Infektion von etwa 0,6 % beziehungsweise 0,4 % zu den Niedrigprävalenzregionen in Europa, jedoch ist die Dunkelziffer hoch, und es wird geschätzt, dass bis zu 90 % der Infizierten ihren Infektionsstatus nicht kennen (Quelle: Robert Koch-Institut).

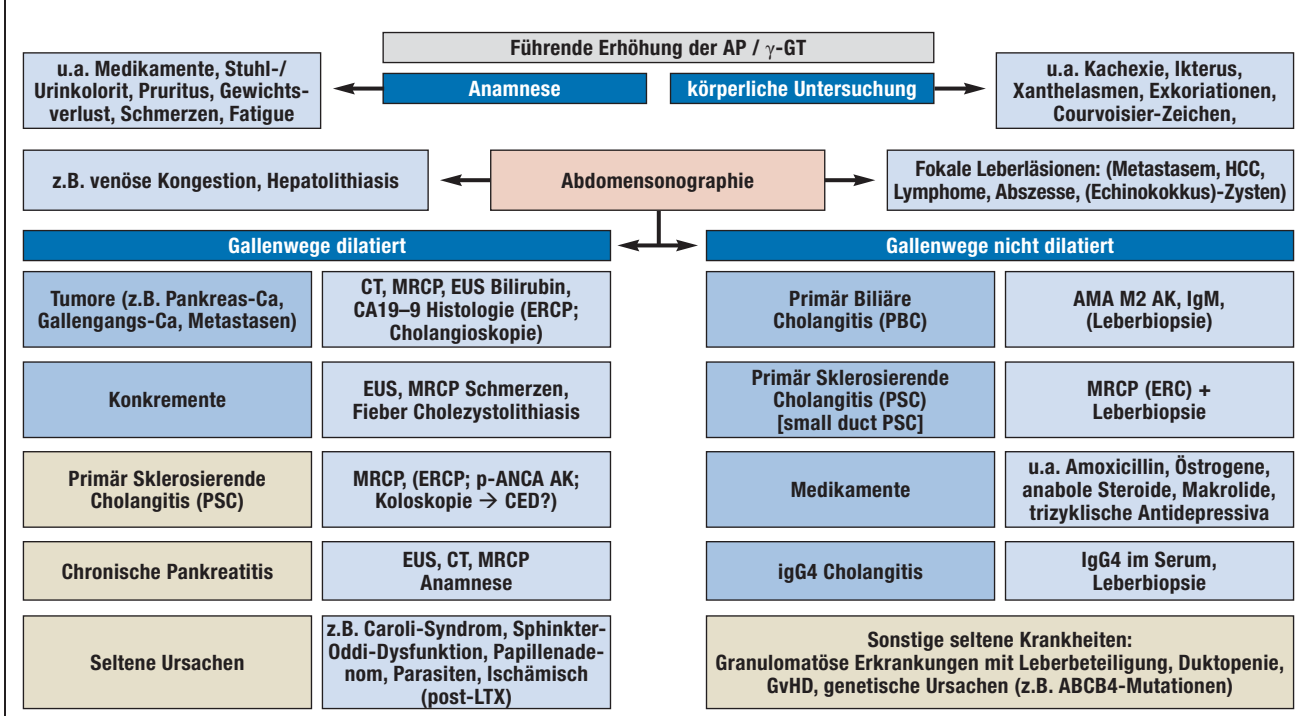
Zu beachten ist, dass unter Menschen mit Migrationshintergrund die Prävalenzraten deutlich höher ausfallen (bis zu 7 % für HBV in Teilen der Türkei), dasselbe gilt auch für die Prävalenz der Virushepatitis in Metropolregionen (circa 3 % Prävalenz der HCV in Notaufnahmen Berliner oder Frankfurter Krankenhäuser) (13).

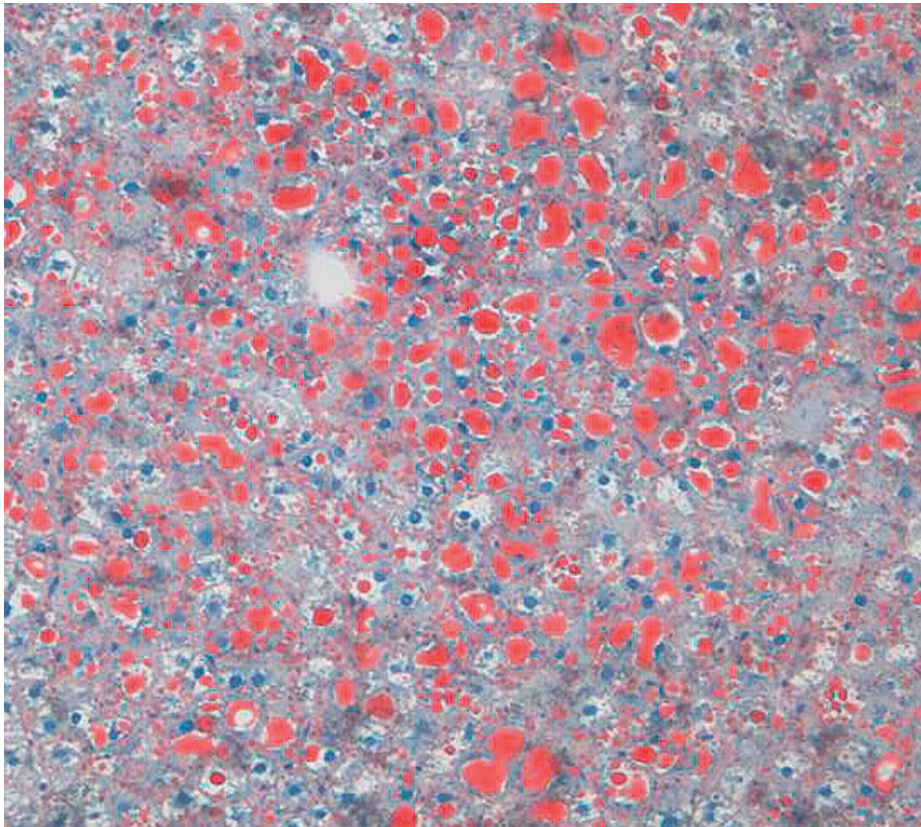
Genetische Lebererkrankungen sind keine Rarität. Die Hämochromatose (Eisenspeicherkrankheit) ist die häufigste hereditäre Lebererkrankung mit geschätzten 250 000 homozygoten Mutationsträgern in Deutschland. Deswegen sollte eine Bestimmung der Transferrinsättigung (Cut-Off > 45 %) und gegebenenfalls des Ferritins durchgeführt werden. Seltener sind der Alpha1-Antitrypsin-Mangel und der M. Wilson (Kupferspeicherkrankheit).

Insbesondere bei Frauen sollte an eine Autoimmunhepatitis (AIH) ge-

GRAFIK 2

Vorgehen bei der Abklärung erhöhter Cholestaseparameter





dacht werden. Eine Hypergammaglobulinämie ist hinweisend, aber nicht zwingend gegeben. Serologische Tests umfassen Autoantikörper vom Typ der ANA, SMA, SLA und LKM Antikörper. Zur Diagnosesicherung ist regelhaft eine Leberbiopsie erforderlich. Da bei bis zu 50 % der Patienten mit Zöliakie (geschätzte Prävalenz in Deutschland 1 : 500) erhöhte Transaminasen vorliegen und wiederum in 5-10 % der Fälle mit erhöhten Leberwerten eine Zöliakie diagnostiziert wird (14), sollten frühzeitig IgA Transglutaminase Antikörper bestimmt werden. Weitere extrahepatische Ursachen umfassen unter anderem Thyreopathien und Muskelerkrankungen.

Cholestatisches Laborprofil

Die Abdomensonographie spielt bei dysproportionaler Erhöhung der AP und der γ -GT eine herausragende Rolle im Diagnosealgorithmus (Grafik 2). Lässt sich eine intra- oder extrahepatische Obstruktion beziehungsweise ein infiltrativer Prozess auf diesem Weg ausschließen, ist an zumeist entzündliche Cholangiopathien zu den-

ken. Aber auch granulomatöse Erkrankungen, Medikamente oder in seltenen Fällen Virushepatitiden können ein cholestatisches Bild hervorrufen. Eine diagnostische Herausforderung stellen seltene Erkrankungen wie das Caroli-Syndrom (erblich bedingte zystische Dilatation der intrahepatischen Gallengänge) oder genetisch bedingte Transporterdefekte dar.

Neben einer eingehenden Anamnese (zum Beispiel Pruritus, Fatigue, Medikamente, Phytotherapeutika, extrahepatische Immunphänomene) und der körperlichen Untersuchung empfiehlt sich nach Ausschluss einer sonographisch fassbaren Gallenwegsobstruktion die Bestimmung antimitochondriärer Antikörper (AMA, Subtyp M2), wie sie bei Primär Biliärer Cholangitis (PBC) in circa 95 % der Fälle zu finden sind. Eine MRCP dient dem Nachweis einer Primär Sklerosierenden Cholangitis (PSC), pANCA können die Diagnostik unterstützen. Bei beiden Entitäten sind Überlappungen mit einer AIH als Overlap-Syndrome möglich. Eine erst kürzlich beschriebene Entität stellt die IgG4-assoziierte Autoimmuncholangitis dar (15).

Zunehmende Häufung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung, die nach Schätzungen eine Prävalenz von 20 % bis 30 % in der europäischen Allgemeinbevölkerung aufweist (1).

Bedeutung der Leberbiopsie

Die Leberbiopsie dient vor allem der Diagnosesicherung, wenn sonstige klinische und laborchemische Parameter bereits eine Verdachtsdiagnose zulassen, und der Prognoseabschätzung (16). Eine essenzielle Rolle spielt die Leberbiopsie in der Diagnosestellung der NASH und der Autoimmunhepatitis und zur Klärung der Therapieindikation bei Hepatitis B Infektion unter bestimmten Voraussetzungen. Hilfreich kann die Leberbiopsie unter anderem auch zur Quantifizierung der Kupfer- beziehungsweise Eisenüberladung bei M. Wilson und Hämochromatose sein. Auch bei primär cholestatisch manifesten Lebererkrankungen erlaubt nur die Leberbiopsie in gewissen Fällen eine eindeutige Diagnosestellung, etwa bei einer small-duct PSC oder einer granulomatösen Leberkrankung.

Bleibt eine persistierende Transaminasenerhöhung trotz umfangreicher laborchemischer Diagnostik unklar, ist der diagnostische Zugewinn jedoch häufig gering, da das histologische Bild vielfach unspezifisch ist und dem Pathologen keine genaue Zuordnung erlaubt. Ältere Daten zeigten einen Nutzen der Leberbiopsie unter anderem in der Erkennung von klinisch inapparenten Zirrhose (17). Durch verbesserte nicht-invasive Verfahren (zum Beispiel Elastographie) ist die Leberbiopsie für diese Fragestellung gerade für chronische Virushepatitiden häufig obsolet (18).

Es ist zu erwarten, dass nicht-invasive Techniken, die auf neuen Biomarkern, physikalischen Verfahren (zum Beispiel Elastizitätsmessungen des Gewebes) oder Bildgebungsverfahren (zum Beispiel Fettgehaltsmessung im MRT) beruhen, in Zukunft auch für die im klinischen Alltag häufige NAFLD eine bessere Prognoseabschätzung ermöglichen werden, so dass ein Teil der Leberbiopsien in dieser Indikation verzichtbar werden wird. ■

*Dr. med. Henning Wolfgang Zimmermann
Univ.-Prof. Dr. med. Frank Tacke
Dr. med. Daniela Kroy
Univ.-Prof. Dr. med. Christian Trautwein*

@ Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit2216
oder über QR-Code.



GASTROENTEROLOGIE

Erhöhte Leberwerte – was nun?

Die Differenzialdiagnose erhöhter Leberwerte ist mannigfaltig. Es muss an eine Vielzahl hepatischer und extrahepatischer Erkrankungen sowie an Noxen gedacht werden. In jedem Fall haben sie prognostische Implikationen für den Patienten.

LITERATUR

- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F: The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593–608.
- Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, Wiegand J: ALT screening for chronic liver diseases: scrutinizing the evidence. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 46–55.
- Dollinger MM, Fechner L, Fleig WE: Early diagnosis of liver diseases. *Internist (Berl)* 2005; 46: 411–20.
- Ruhl CE, Everhart JE: Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology* 2009; 136: 477–85; e411.
- Baumeister SE, Volzke H, Marschall P, John U, Schmidt CO, Flessa S, Alte D: Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. *Gastroenterology* 2008; 134: 85–94.
- Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I: Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 983.
- Unalp-Arida A, Ruhl CE: Non-invasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the United States population. *Hepatology* 2015; DOI: 10.1002/hep.28390. [Epub ahead of print]
- Kengne AP, Czernichow S, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD: Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular disease mortality in people with and without diabetes: pooling of three British Health Surveys. *J Hepatol* 2012; 57: 1083–9.
- Smellie WS, Ryder SD: Biochemical „liver function tests“. *BMJ* 2006; 333: 481–3.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960–7.
- Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, et al.: S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 668–723.
- Barreiros AP, Chiorean L, Braden B, Dietrich CF: Ultrasound in rare diffuse liver disease. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1247–56.
- Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Muller C, et al.: High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS One* 2012; 7: e41206.
- Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, Di Marco V, Tarantino G, Barbaria F, Mineo C, De Lisi S, Almasio PL, Craxi A: Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2472–7.
- Kleger A, Seufferlein T, Wagner M, Tannapfel A, Hoffmann TK, Mayerle J: IgG4-related autoimmune diseases: Polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2015; 112: 128–35.
- Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW: The indications for liver biopsy. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2012; 109: 477–83.
- Schwake L, Muller U, Theilmann L, von Herbay A, Hofmann WJ, Stremmel W, Kallinowski B: Clinical usefulness and diagnostic value of percutaneous liver biopsy in patients with chronically elevated liver enzymes of non-viral origin. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 303–9.
- European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237–64.