

# Erhöhte Leberwerte: Keine Bagatelle!

Die initiale Symptomatik hepatologischer Erkrankungen ist häufig unscheinbar

**Erhöhte Leberwerte sind kein seltener Befund in einer Hausarztpraxis. Dabei sollte man bedenken: Schon leicht erhöhte Werte können auf eine lebensbedrohliche Lebererkrankung hindeuten. Dass das zentrale Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers meist langsam und unbemerkt versagen kann, hat viele Ursachen. Die häufigsten sind Alkoholabusus, leberschädigende Medikamente, nicht alkoholische Leberverfettung und Virushepatitiden. Die Diagnose sollte der Arzt rasch stellen und die richtige Therapie frühzeitig einleiten, damit es erst gar nicht zu Spätfolgen bis hin zu Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom kommen kann.**

**Sophie Schlosser, Martina Müller-Schilling und Stephan Schmid**

Eine 21-jährige Patientin, die eine USA-Reise plant, stellt sich bei ihrem Hausarzt vor. Seit einigen Wochen klagt sie über eine Zunahme des Bauchumfangs und Völlegefühl, denen eine kurzzeitige Episode von Übelkeit und Erbrechen vorausging. In der körperlichen Untersuchung bemerkt der Kollege einen Sklerenikterus. Die laborchemische Diagnostik ergibt marginal bis mässig erhöhte Leberwerte (AST: 41 U/l, ALT: 36 U/l, AP: 106 U/l, CHE: 5443 U/l, Lipase: 72 U/l, Bilirubin [ges.]: 2,31 mg/dl, Bilirubin [direkt]: 1,5 mg/dl, Bilirubin [indirekt]: 0,81 mg/dl, Albumin: 22,8 g/dl, Quick: 66%). Im Ultraschall zeigt sich ein 4-Quadranten-Aszites. Duplexsono-

grafisch besteht Verdacht auf ein Budd-Chiari-Syndrom bei fehlender Darstellbarkeit der rechten und linken Lebervene. Nach stationärer Einweisung kann dieser Verdacht mit Computertomografie bestätigt werden. Unter Vollantikoagulation kommt es zu keiner Auflösung der Thromben. Bei zunehmender Einschränkung der Lebersynthesparameter wird ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) gelegt. Im Verlauf kommt es zu einer vollständigen Rekonvaleszenz der Leberparameter. Ursächlich finden sich die Einnahme eines Antikontrazeptivums sowie der Nachweis einer JAK2-(Januskinase 2-)Mutation.

## Jeder fünfte Patient beim Hausarzt hat erhöhte Leberwerte

Die Bestimmung von Leberwerten gehört zu den häufigsten Laboruntersuchungen in der hausärztlichen Praxis. Die Prävalenz für erhöhte Leberwerte in Deutschland ist unklar. Im Rahmen der Gutenberg-Herz-Studie konnten jedoch für jeden fünften Patienten erhöhte Leberwerte nachgewiesen werden (16). Die SHIP-Studie (1) ergab sogar eine erhöhte ALT-(Alanin-Aminotransferase-)Aktivität für jeden vierten Patienten. Viele Studien zeigen zudem, dass hohe Leberwerte mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (4, 8, 9). Die häufigsten Ursachen sind Alkoholabusus, Medikamenteneinnahme und die nicht alkoholische Leberverfettung, vor Virushepatitiden (*Abbildung 1*). Weiter sind Gallenwegs- und Gefässerkrankungen, Raumforderungen sowie hereditäre und autoimmune Lebererkrankungen verantwortlich (2, 5, 10, 14). Weil hinter höheren Leberwerten vital bedrohliche Erkrankungen stecken können, müssen eine frühzeitige Abklärung und eine zielgerichtete Therapien erfolgen.

Um erhöhte Leberwerte sicher abzuklären, sind die von der American Gastroenterology Association vorgeschlagenen Empfehlungen (5) hilfreich. Initial sollte festgestellt werden, ob ein hepatozelluläres oder ein cholestatisches Enzymmuster vorliegt (*Abbildung 1*). Bei Patienten mit einem hepatozellulären Enzymmuster sind die Transaminasen stärker erhöht als die alkalische Phosphatase, während sich dies bei Patienten mit einem cholestatischen Schädigungsmuster umgekehrt verhält. Das Bilirubin kann bei beiden Mustern erhöht sein.

Da sich hinter einer Leberwerterhöhung unzählige Erkrankungen verbergen können, ist eine ungerichtete Diagnostik wenig zielführend (*Abbildung 2*). Unerlässlich ist eine ausführliche Anamnese mit genauester zeitlicher Eruiierung der Medikamentenanamnese. Auch empfiehlt es sich, nach naturheilkundlichen Präparaten und Nahrungsergänzungsmitteln

## MERKSÄTZE

- ❖ Jede Leberwerterhöhung sollte ernst genommen werden, da sich mit ihr vital bedrohliche Lebererkrankungen manifestieren können.
- ❖ Die Symptomatik hepatologischer Erkrankungen ist initial oft unscheinbar, im Verlauf gewinnen diese Erkrankungen jedoch zunehmend an Dynamik.
- ❖ Ein kosteneffizienter Algorithmus ist zur Diagnostik von Lebererkrankungen in der Hausarztpraxis essenziell.

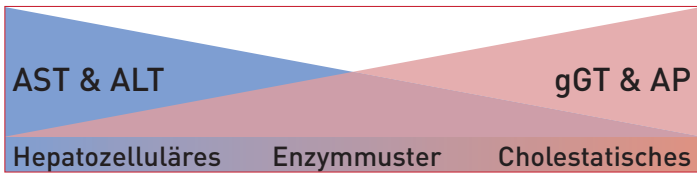


Abbildung 1: Diagnostisch hilfreich ist eine Unterscheidung zwischen einem hepatozellulären und einem cholestatischen Enzymmuster. Während beim Enzymmuster der Leberzellen eine Erhöhung der Transaminasen führend ist, lässt sich beim Gallenstau eine Erhöhung der gGT und der alkalischen Phosphatase (AP) vordergründig im Muster erkennen.

Tabelle:

**Seltene Differenzialdiagnosen mit diagnostischem Algorithmus**

**Hämatochromatose**

Ferritin, Transferrinsättigung

Weiterführend: Test auf HFE-Gen-Mutation

**Morbus Wilson**

Verdacht bei Patienten < 40 Jahre

Serum-Coeruloplasmin, 24-h-Urin auf Kupfer, Spaltlampenuntersuchung

Weiterführend: Leberbiopsie, molekulargenetische Testung für ATP7B

**Alpha-1-Antitrypsin-Mangel**

Verdacht bei Patienten mit Emphysem, welches nicht mit Alter oder Raucheranamnese korreliert

Serum-Alpha-Antitrypsin

Weiterführend: isoelektrische Fokussierung (IEF) oder Genotypisierung

**Autoimmunhepatitis**

Verdacht bei Frauen und Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte Antinukleäre Antikörper (ANA), Antikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA), antimitochondriale Antikörper (AMA), Serumelektrophorese oder quantitative Bestimmung von IgG

Weiterführend: anti-SLA, AAA, Leberbiopsie

**Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)**

Verdacht bei Patienten, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung leiden

MRCP, ERCP

**Primär biliäre Cholangitis (PBC)**

Alkalische Phosphatase > 1,5-fach erhöht

AMA ≤ 1:40

Weiterführend: Leberbiopsie

**Zöliakie**

Verdacht bei Patienten mit Diarrhö oder unklarem Eisenmangel

Serum-IgA-Transglutaminase-AK, IgA quantitativ

Tiefe Duodenalbiopsie

**Nebenniereninsuffizienz**

8-Uhr-Serum-Kortisol und Plasma-ACTH, hoch dosierter ACTH-Stimulations-Test

**Muskelerkrankungen**

Keratininkinase, Aldolase

Toxinen (Stichwort: Pilze sammeln), Reise- und Sexualanamnese, Bluttransfusionen vor 1992 und eine Familienanamnese ergänzen das Bild. Bezüglich Vorerkrankungen sind vor allem chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie, Schilddrüsenerkrankungen, frühe Emphysema, Diabetes mellitus, Adipositas und Herzinsuffizienz relevant. Eine hepatotoxische Medikation sollte möglichst beendet und es sollte auf Alternativen ausgewichen werden.

Nach einer körperlichen Untersuchung empfehlen wir die Durchführung einer Sonografie. Hierbei sollten Milzgröße, freie Flüssigkeit, Leberstatus (Lebermorphologie, Ausschluss von Raumforderungen, Gefäßstatus), Gallenwegssystem (Ausschluss einer intrahepatischen und extrahepatischen Erweiterung der Gallenwege, Status der Gallenblase) sowie Weite der V. cava und der Lebervenen erfasst werden. Zudem empfehlen wir eine Bestimmung von Anti-HAV-IgM, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HCV, Anti-HEV und Anti-HIV 1/2 EIA. Lässt sich so eine Diagnose stellen, ist keine weitere Diagnostik mehr erforderlich. Zur Behandlung sollte eine Überweisung an einen gastroenterologischen/hepatologischen Spezialisten erfolgen. Bei einem Krankheitsbild mit hoher Dynamik ist eine frühe Überweisung an ein Transplantationszentrum zur frühzeitigen Einschätzung und gegebenenfalls Listung des Patienten notwendig, da hier teilweise Stunden bis Tage entscheidend sind, ob ein Patient das notwendige Organ erhalten kann oder der Allgemeinzustand für eine Transplantation bereits zu desolat ist. Kann keine Diagnose erstellt werden, sollte eine Überweisung an den gastroenterologischen/hepatologischen Facharzt zur weiteren Diagnostik erfolgen (Tabelle) (2).

**Fettleber ist häufigste Diagnose bei erhöhten Leberwerten**

Häufigste Ursache von Leberwerterhöhungen ist die Fettleber, die infolge von Diabetes mellitus, Adipositas und Alkoholabusus auftritt. Die Prävalenz der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) liegt weltweit bei zirka 20 bis 30 Prozent. Im nicht zirrhotischen Stadium ist die ALT im Vergleich zur Aspartat-Aminotransferase (AST) typischerweise führend. Um eine NAFLD diagnostizieren zu können, sind der sonografische Nachweis einer Fettleber sowie der Ausschluss eines relevanten Alkoholkonsums und weiterer Ursachen der Fettleber nötig. Ein gastroenterologischer/hepatologischer Facharzt sollte daher Differenzialdiagnosen mittels Stufendiagnostik (Tabelle) zusätzlich zu obiger Basisdiagnostik ausschliessen. Die NAFLD ist in der Gruppe der über 65-Jährigen mittlerweile die häufigste nicht maligne Indikation für eine Lebertransplantation (7). Von prognostischer Relevanz ist die Diagnose einer nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH), die nicht durch eine Erhöhung der Leberwerte, sondern anhand der Histologie gestellt wird (15, 17). Hinweise auf eine alkoholische Fettleber (ASH) sind neben der Anamnese ein Verhältnis von AST/ALT > 2:1, eine mehr als zweifache Erhöhung der gGT sowie ein erhöhtes Ferritin. Abstinenz ist die wichtigste Therapieoption und gleichzeitig ein Prädiktor für den Krankheitsverlauf (12). Medikamentöse Leberschäden können bis zu einem akuten Leberversagen führen. Die Leberschädigung durch Medikamente wird auch als «drug-induced liver injury» (DILI) bezeichnet. Medikamente können in westlichen Ländern für bis zu

zu fragen. Der Arzt sollte zudem Risikoverhalten wie Alkoholkonsum und Drogenabusus für den aktuellen Zeitraum wie auch für vergangene Jahre erheben. Die Einnahme von

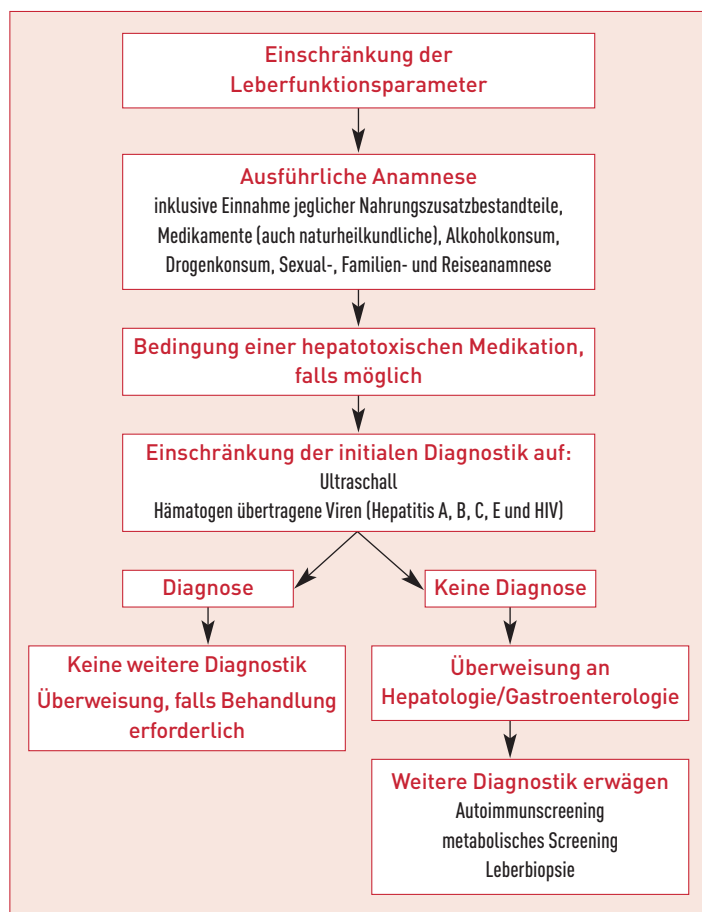


Abbildung 2: Für die hausärztliche Praxis empfiehlt sich ein kosten-effizienter Algorithmus: Kann durch Anamnese, Sonografie und virologische Untersuchungen eine Diagnose gestellt werden, ist zur Behandlung häufig eine Überweisung an einen gastroenterologischen/hepatologischen Facharzt hilfreich. Auch für eine weiterführende Spezialdiagnostik empfiehlt sich die Überweisung (2).

50 Prozent der Fälle des akuten Leberversagens verantwortlich sein (6, 11, 13).

Bei viralen Hepatitiden ist neben der serologischen Labor-diagnostik die Anamnese zu Reisen, Sexualverhalten, Drogenabusus und Migrationshintergrund aus Regionen hoher Hepatitisprävalenz wichtig (Virushepatitiden B und C). Nicht nur bei Schwangeren, sondern auch bei Immunsupprimierten sollte man an Hepatitis E denken, deren chronische Verläufe unter Immunsuppression beschrieben sind. Einige Fallstudien zeigen hierbei einen Nutzen von Ribavirin in der Therapie (3).

Höhere Leberwerte in Form erhöhter Transaminasen (ALT, AST) können auch Folge eines Zustands oder einer Krankheit sein, die ursprünglich nicht von der Leber ausgeht. Insbesondere eine Erhöhung der AST kann aufgrund der geringeren Leberspezifität auch extrahepatische Ursachen haben. Beispiele dafür sind:

- ❖ starkes körperliches Training
- ❖ Störungen des Hormonhaushalts: Schilddrüsenunter- und -überfunktion
- ❖ Diabetes mellitus
- ❖ Infektionskrankheiten: Tuberkulose, Syphilis, Amöben, Würmer

- ❖ Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Kreislaufschock, Rechtsherzinsuffizienz
- ❖ HELLP-Syndrom
- ❖ Sprue: Bis zu 10 Prozent der Patienten mit unklarer Transaminasenerhöhung leiden an einer Sprue.

**Fazit für die Praxis**

- ❖ Erhöhte Leberwerte sind auch im niedrigen Bereich von klinischer Relevanz und sollten daher kontrolliert und abgeklärt werden.
- ❖ Durch eine sorgfältige Anamnese kann die Diagnose in bis zu 40 Prozent der Fälle gestellt werden.
- ❖ Die Sonografie ist ein weiterer wesentlicher Bestandteil bei der Abklärung erhöhter Leberwerte.
- ❖ Für Differenzialdiagnose und Prognoseabschätzung sind das Muster der Leberschädigung (hepatisch versus cholestatisch) sowie die absolute Höhe und die Kinetik der Leberwerte zu bewerten.
- ❖ Eine Zuweisung an ein Leberzentrum sollte bei neu aufgetretener Cholestase oder bei pathologischen Lebersyntheseparametern überdacht werden. ❖

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Universitätsklinikum Regensburg  
D-93053 Regensburg

Interessenlage: Die Autorin hat keine Interessenkonflikte.

**Literatur:**

1. Baumeister SE et al.: Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. *Gastroenterology* 2008; 134(1): 85–94.
2. Chadwick A, Marks M: Low yield of unselected testing in patients with acutely abnormal liver function tests. *JRSM Open* 2015; 7(1): 2054270415611309.
3. Debing Y et al.: Update on hepatitis E virology: implications for clinical practice. *J Hepatol* 2016; 65(1): 200–212.
4. Fulks M et al.: Using liver enzymes as screening tests to predict mortality risk. *J Insur Med* 2008; 40(3–4): 191–203.
5. Green RM, Flamm S: AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123(4): 1367–1384.
6. Jüngst C et al.: Häufigkeit und Risikofaktoren medikamentös-toxischer Leberschäden: eine umfragebasierte Studie in Apotheken. *Z Gastroenterol* 2016; 54(02): 131–138.
7. Kemmer N et al.: Nonalcoholic fatty liver disease epidemic and its implications for liver transplantation. *Transplantation* 2013; 96(10): 860–862.
8. Koehler EM et al.: Serum liver enzymes are associated with all-cause mortality in an elderly population. *Liver Int* 2014; 34(2): 296–304.
9. Kunutsor S et al.: Liver enzymes and risk of all-cause mortality in general populations. *Int J Epidemiol* 2014; 43(1): 187–201.
10. Friedman LS: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. 2016; <http://www.uptodate.com>.
11. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. [www.livertox.nih.gov](http://www.livertox.nih.gov)
12. Lucey MR et al.: Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360(26): 2758–2769.
13. Navarro VJ, Senior JR: Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 731–739.
14. Pratt DS, Kaplan MM: Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342(17): 1266–1271.
15. Roeb E et al.: S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2015; 53(7): 668–723.
16. Schattenberg J et al.: Prävalenz erhöhter GPT- und gGT-Werte und assoziierte Risikofaktoren – eine Querschnittsanalyse von 5000 Teilnehmern der Gutenberg-Herz-Studie. *Z Gastroenterol* 2011; 49 - P5\_30.
17. Spengler EK, Loomba R: Recommendations for diagnosis, referral for liver biopsy, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(9): 1233–1246.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 18/2016. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autorin.