

Erhöhte Leberwerte: Wann harmlos, wann kritisch?

Tipps zur diagnostischen Abklärung bei auffälligen Laborbefunden

Erhöhte Leberwerte sind auch in der Hausarztpraxis ein häufiges Problem – sei es als Zufallsbefund oder als Ergebnis einer Abklärung von Beschwerden. Schon hinter einer leichten Erhöhung der klassischen Leberwerte wie ALT, AP, γ -GT oder Bilirubin kann sich eine schwere Lebererkrankung verbergen, die mitunter in eine Zirrhose mündet. Und auch weniger ernste, aber gut behandelbare Leberkrankheiten sollten möglichst früh erkannt werden.

Hannah Ebner, Marcus Schuchmann

Fallbeispiel

Ein 44-jähriger Patient stellt sich bei seinem Hausarzt vor und klagt über eine seit mehreren Tagen bestehende Übelkeit ohne Erbrechen, Appetitlosigkeit, einmalig flüssige Diarrhö und dumpfe Oberbauchschmerzen. Er zeigt leichten Sklerenikterus und erhöhte Leberwerte. Wegen der Progredienz wird er nach zirka fünf Tagen zur Abklärung stationär eingewiesen. Hier zeigen sich deutlich erhöhte Leberwerte (AST: 2597 U/l; ALT: 4377 U/l; AP: 229 U/l; γ -GT: 331 U/l; Bilirubin: 8,9 mg/dl), INR mit 1,52 erhöht, Blutbild und CRP unauffällig. Er berichtet, dass er vor zwei Wochen in Marokko gewesen und nicht gegen Hepatitis A geimpft sei. Sonografisch zeigt sich, bis auf eine leichte Steatosis hepatis, ein unauffälliger Befund. In der serologischen Abklärung ist der Anti-HAV-IgG- und -IgM-Titer positiv, was die Verdachtsdiagnose einer Hepatitis A bestätigt. Innerhalb der nächsten Tage entwickeln sich die Transaminasen und verzögert das Bilirubin spontan zurück, der Allgemeinzustand besserte sich wieder.

MERKSÄTZE

- ▶ Erkrankungen mit geringem diagnostischen Aufwand und guter Behandelbarkeit (v. a. Hepatitis B, Hepatitis C, Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, PBC) sollte man nicht übersehen.
- ▶ Nach sechsmonatiger unklarer Leberwerterhöhung sollte eine Überweisung an den Hepatologen erfolgen.
- ▶ Auch eine geringe Leberwerterhöhung sollte man ernst nehmen und im Auge behalten, um mögliche Spätfolgen zu verhindern.

Die unklare Leberwerterhöhung ist ein relevantes Problem in der hausärztlichen Routine (vgl. Fallbeispiel) (1, 2). Nach der Gutenberg-Herz-Studie hat in Deutschland etwa jeder Fünfte erhöhte Leberwerte (γ -GT, ALT) (3). Bei Routinekontrollen fallen häufig beschwerdefreie Personen auf. Die weitere Abklärung ist hier essenziell, um schwere oder lebensbedrohliche Erkrankungen früh zu erkennen und Spätfolgen, wie eine Leberzirrhose, zu verhindern. Neben den häufigsten Ursachen wie der nicht alkoholischen Fettleber (NAFLD; 75% aller chronischen Lebererkrankungen) sowie der äthyl- und medikamententoxischen Schädigung (4) ist immer auch an typische Lebererkrankungen zu denken. Dazu zählen virale Hepatiden, autoimmune Hepatitis (AIH), Hämochromatose, primär biliäre Cholangitis (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC) oder M. Wilson. Diese Erkrankungen sind zwar deutlich seltener, einige – wie die autoimmune Hepatitis – aber sehr gut behandelbar. Angesichts der unterschiedlichen Rahmenbedingungen – Hausarztpraxis/Notaufnahme/Intensivstation/Leberambulanz – ist es sinnvoll, einen situationsbezogenen Algorithmus zur weiteren Abklärung erhöhter Leberwerte mit regionalen und individuellen Risikofaktoren zu entwickeln. Die serologische Hepatitisdiagnostik sollte bei Patienten aus einer Risikogruppe früh erfolgen – gegebenenfalls auch bei «hoch normalen» Transaminasen. Im Folgenden wird das mögliche Vorgehen in einer Hausarztpraxis beschrieben.

Initial ist die Differenzierung wichtig, in welchem Fall man besser abwartet und wann eine sofortige Abklärung indiziert ist. Hierfür sollte man zuerst die Basisparameter bestimmen: ALT, AST, alkalische Phosphatase, γ -GT, Bilirubin, INR, Blutbild. Anhand der Ergebnisse kann man in der Regel grob zwischen toxischem, hepatitischem und cholestatischem Schädigungsmuster unterscheiden (Tabelle 1). Bei toxischem Schädigungsmuster ist besonders die γ -GT erhöht – in Verbindung mit einer geringeren AST- und ALT-Erhöhung. Bei cholestatischem Schädigungsmuster zeigen sich jedoch AP-, γ -GT- und Bilirubinerhöhungen. Je nach Genese liegen die Transaminasen ebenfalls höher (5).

Tabelle 1:

Genese der Leberwerterhöhung (nach [5,8])

Toxisch γ-GT, AST, ALT	Hepatitis ALT, AST	Cholestatisch AP, γ-GT, Bilirubin
• Alkohol • Medikamente • Toxine, z. B. Knollenblätterpilz	• viral • NASH • M. Wilson	• PSC • PBC • Medikamente

NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis, PSC: primär sklerosierende Cholangitis, PBC: primär biliäre Cholangitis

Bei hepatitischem Schädigungsmuster finden sich stark erhöhte Transaminasen, wobei ALT meist höher ist als AST. Der sogenannte DeRitis-Quotient (AST/ALT) weist auf eine eher entzündliche (<1), nekrotisierende (>1) oder äthyltoxische Genese (>2) hin. Ein Normwert schließt dabei eine Leberzirrhose keineswegs aus (6). Wichtig ist, bei erhöhter ALT/AST und nach Ausschluss einer Lebererkrankung auch an eine chronische Muskelerkrankung zu denken. Eine anhaltende isolierte γ-GT-Erhöhung gilt als kardiovaskulärer Risikofaktor, auch wenn kein Anhalt für eine Pathologie der Leber nachweisbar ist (7). Die Genese der Erhöhung ist vielfältig und meist exogen-toxisch (Diabetes, Schilddrüsenfunktionsstörung, Medikamente etc.).

Neben den Laborwerten und der körperlichen Untersuchung ist die ausführliche Anamnese mit Reise- und Medikamentenanamnese inklusive Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmitteln sowie Alkohol- und Drogenkonsum ein weiterer wichtiger Baustein zur Abklärung (Tabelle 2). Prinzipiell empfiehlt sich bei erhöhten Leberwerten immer eine Sonografie des Abdomens. Zeigt sich schon in der ersten Phase der Kontrolle ein akutes Krankheitsbild wie Leberversagen, schmerzloser Ikterus oder Choledocholithiasis, sind eine rasche Abklärung und eventuell eine sofortige stationäre Einweisung angezeigt.

Deutliche Leberwerterhöhung

Bei stabilen Patienten mit deutlicher Leberwerterhöhung (>3-fach ULN [upper limit of normal]) sollte eine kurzfristige Kontrolle innerhalb einer Woche erfolgen. Bei einer relevanten Dynamik ist eine sofortige und gegebenenfalls stationäre Abklärung indiziert. Andernfalls ist eine direkte weitere laborchemische Diagnostik mittels aHCV, aHBc, aHEV, aHAV, HBsAg, IgG, IgA, IgM und Ferritin zu empfehlen (*Abbildung*). Bei einer akuten viralen Hepatitis reichen engmaschige ambulante Laborkontrollen, solange die Lebersynthese vollständig intakt ist. Normalisieren sich die Leberwerte nicht zeitnah, ist ebenfalls an eine Abklärung beim Hepatologen, nötigenfalls stationär, zu denken. Das gilt vor allem für die antivirale Behandlung bei akuter HBV-, HCV- und HEV-Infektion. Auch bei persistierend erhöhten Leberwerten empfiehlt sich eine Vorstellung beim Hepatologen zur weiteren Abklärung (*Abbildung*).

Geringfügige Leberwerterhöhung

Bei geringfügiger Leberwerterhöhung (< 2-fach ULN) ist in der Regel eine Kontrolle der «Basisparameter» und der Sonografie innerhalb von drei Monaten ausreichend, um eine harmlose Mitreaktion auszuschließen. Es finden sich immer wieder transiente Erhöhungen und individuelle Schwankungen ohne Krankheitswert (9, 10).

Persistiert die geringfügige Erhöhung, sind aHCV, aHBc, HBsAg, IgG, IgA, IgM und Ferritin zur Abklärung einer chronischen Lebererkrankung wichtig. Sind diese Parameter pathologisch oder bleiben wegweisende Befunde aus, sollte man auch hier an den Hepatologen überweisen. Es ist wichtig, bei normalen Leberwerten eine erneute Kontrolle nach drei Monaten abzuwarten (*Abbildung*), denn auch bei chronischen Lebererkrankungen kommt es zu einer transienten Normalisierung der Leberwerte. Erkrankungen, die gut behandelbar und mit relativ geringem Aufwand zu diagnostizieren sind, sollte man frühzeitig erkennen und therapieren, um Spätfolgen zu verhindern. Hierzu zählen unter anderem Hepatitis B und C, autoimmune Hepatitis, Hämochromatose und PBC. Bei Diagnose oder starkem Hinweis auf eine chronische Lebererkrankung ist die Überweisung zum Hepatologen in der

Tabelle 2:

Bausteine der Basisdiagnostik**Anamnese**

- spezifische Beschwerden (Pruritus, Ikterus, Stuhl/ Urinkolorit, Gewichtsverlust, Zunahme, Schmerzen, Fatigue)
- Medikamentenanamnese inkl. Phytotherapeutika, homöopathische Präparate, Nahrungsergänzungsmittel
- Alkohol- und Drogenkonsum aktuell und in der Vergangenheit
- Konsum von grünem Tee
- Sexual-, Familien-, Reiseanamnese
- Bluttransfusion
- Vorerkrankungen (insbesondere Diabetes mellitus, Adipositas, Herzinsuffizienz, CED, Zöliakie, COPD)

Körperliche Untersuchung

- Leberhautzeichen
- Aszites
- Ikterus
- Ödeme
- Courvoisier-Zeichen
- Xanthelasmen
- Exkoriationen
- tastbare Hepatomegalie

Laborwerte

- ALT
- AST
- AP
- γ-GT
- Bilirubin
- INR
- kleines Blutbild

CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Tabelle 3:

Weiteres Vorgehen bei erhöhten Hepatitisparametern

Laborwert	Bedeutung	Folge
anti-HCV positiv	akute, chronische oder ausgeheilte Infektion	HCV-RNA bestimmen
HBsAG positiv	akute oder chronische Infektion	HBV-DNA, HBeAg, anti-HBc, anti-HBe, anti-HBs bestimmen
selektive IgG-Erhöhung	u. a. Hinweis auf Autoimmunhepatitis	Autoantikörperbestimmung, ggf. Biopsie
Ferritinerhöhung*	> 300 ng/ml (12) Hinweis auf Hämochromatose	Transferrinsättigung bestimmen, ggf. HFE-Genotyp

* Häufig ist Ferritin moderat auch bei NASH, Alkoholexposition, entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen erhöht, auch bei medizinisch-toxischer Leberschädigung und (Rarität) beim adulten M. Still. Bei erhöhten Werten im Grenzbereich wird eine Kontrolle empfohlen (11).

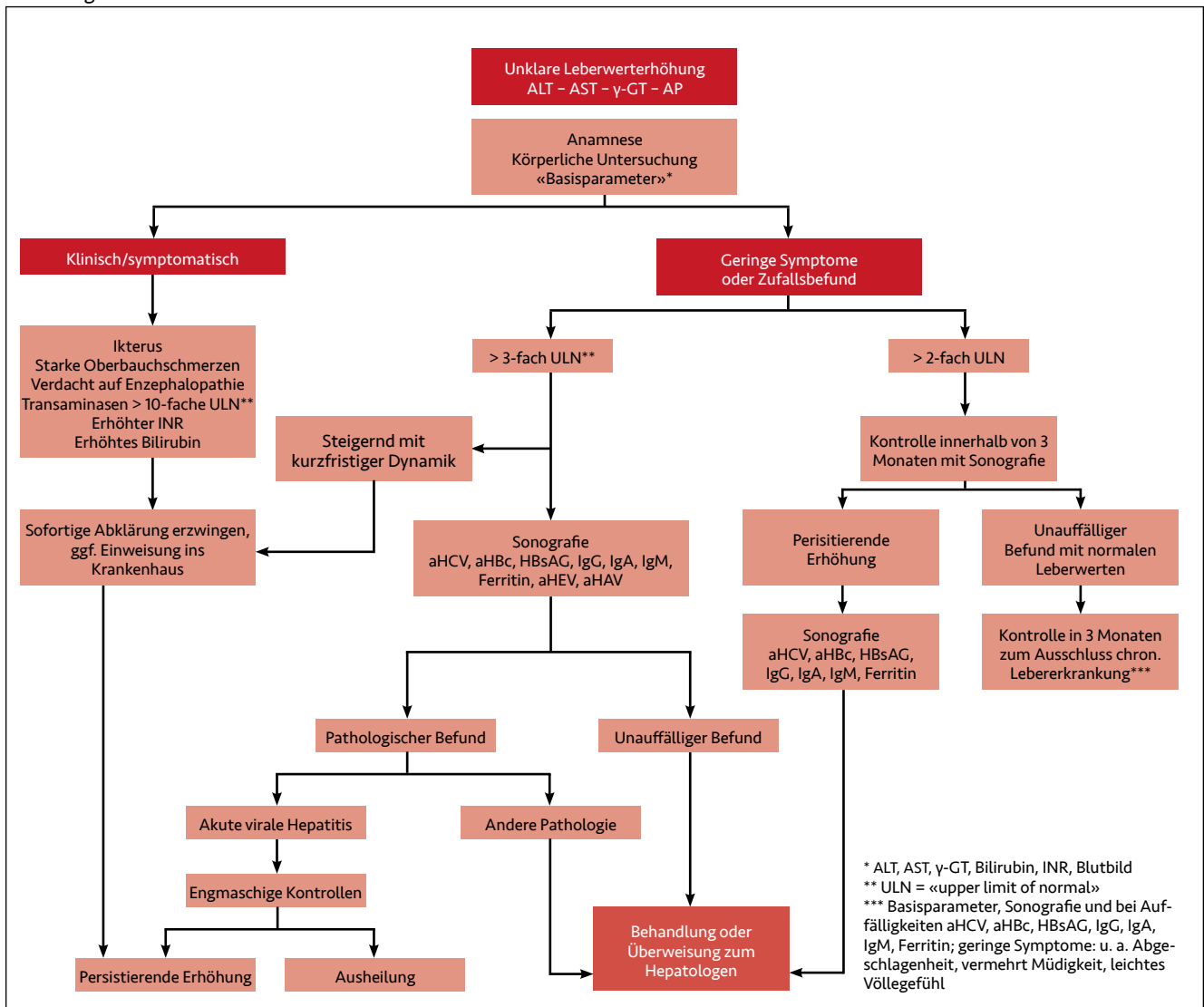
Regel hilfreich. Auch eine geringe persistierende Leberwert-erhöhung sollte weiter abgeklärt werden, um zu verhindern, dass eine subklinische Leberschädigung erst diagnostiziert wird, wenn der Schaden kaum noch reversibel ist.

Häufige Ursachen erhöhter Leberwerte

NASH

5 bis 20 Prozent der Patienten mit NAFLD entwickeln im Verlauf eine nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH). Bei zirka 10 bis 20 Prozent geht diese in eine höhergradige Fibrose und bei weniger als 5 Prozent in eine Zirrhose über (13). Die Symptome sind meist unspezifisch und die Transaminasen typischerweise erhöht (14). Oft ist nicht der eigentliche Leberschaden, sondern das kardiovaskuläre Risiko wichtiger. Dieses so gering wie möglich zu halten, ist essenziell. Normale Leberwerte schliessen die Erkrankung oder gar eine Zirrhose nicht aus. Goldstandard für die Diagnose einer NASH bleibt die Biopsie. Um früh das Risiko für eine Fibrose nicht invasiv einzuschätzen, gibt es einfache Scores wie den NAFLD Fibrosis Score (NFS), der sich aus Alter, BMI, Diabetes, GOT, GPT, Thrombozyten und Albumin zusammensetzt. Mittels APRI (AST to Platelet Ratio Index) lässt sich wiederum das Ausmass der Fibrose abschätzen.

Abbildung



Hepatitis B

Die Hepatitis B hat mit rund 0,5 Prozent eine ähnliche Prävalenz wie die Hepatitis C (0,3%) (15, 16). Beide liegen je nach Risikogruppe (Drogenabusus, Herkunft [Afrika, Länder der früheren Sowjetunion, Ostasien, Naher Osten], Bluttransfusion [vor 1992]) aber deutlich höher. Nur 30 Prozent der Patienten mit akuter Hepatitis B zeigen akute Symptome wie Abgeschlagenheit, Ikterus, Erbrechen oder Diarrhö. Als Suchtest gilt die HBsAg-Bestimmung. Zur weiteren Differenzierung zwischen akuter oder chronischer Infektion bestimmt man HBV-DNA, HBsAg, anti-HBe und anti-HBs (Tabelle 3). Die akute Infektion heilt bei zirka 95 Prozent ohne spezifische Therapie. Über eine antivirale Behandlung der akuten HBV-Infektion sollte der Arzt in Absprache mit dem lokalen Leberzentrum und bei Rückgang der Lebersynthese (Anstieg der INR) entscheiden. Bei einer chronischen Infektion erfolgt dies abhängig von der Höhe der Transaminasen, der Viruslast und einer Parenchymschädigung.

Hepatitis C

Die akute Hepatitis C verläuft meist asymptomatisch oder unspezifisch. Etwa 80 Prozent der akuten Infektionen werden nicht diagnostiziert (9). Als Suchtest gilt die Anti-HCV-IgG-Bestimmung. Dann wird die Viruslast mittels HCV-RNA bestimmt (Tabelle 3). Bei 50 bis 85 Prozent geht die akute Hepatitis C in eine chronische Infektion (> 6 Monate) über und führt nach 20 Jahren bei etwa 20 Prozent zur Zirrhose. Das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms ist mit etwa 4 Prozent pro Jahr sehr hoch. Durch die neuen, direkten antiviralen Substanzen hat sich die Behandlung dramatisch verbessert. Heute liegen die Heilungsraten der chronischen Hepatitis C bei über 90 Prozent.

Autoimmune Hepatitis

Die AIH ist zwar mit einer Prävalenz von 10 bis 30/100 000 Einwohner deutlich seltener als NASH, chronische Hepatitis B und C, hat aber durch ihr hohes Zirrhoserisiko (unbehandelt entwickelt etwa die Hälfte der Patienten in 15 Jahren eine Leberzirrhose) und die relativ gute Therapierbarkeit einen hohen diagnostischen Stellenwert (17). Die AIH kann in jedem Alter auftreten. Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer. Bei knapp 30 Prozent der Patienten wird die Diagnose erst im Zirrhosestadium gestellt (18). Bei erhöhten Leberwerten sind immer auch IgG-, IgA- und IgM-Spiegel-Bestimmungen empfohlen, da eine selektive IgG-Erhöhung stark auf eine AIH hinweisen kann. Bei Verdacht ist eine Autoantikörperbestimmung indiziert (Tabelle 3). Die Diagnose lässt sich nur in der Zusammenschau der Befunde und spezifischer Scores (IAHG-Score der Autoimmunhepatitis oder vereinfachter AIH-Score nach Hennes) stellen. Die Diagnosesicherung

bedarf zwingend einer Biopsie und sollte vor der Therapie erfolgen. Die primäre Therapie der Wahl ist eine Kombination aus Glukokortikoid und Azathioprin. ▲

Dr. med. Hannah Ebner

Prof. Dr. med. Marcus Schuchmann

Klinikum Konstanz

D-78464 Konstanz

Interessenlage: Marcus Schuchmann hat Vortrags- und Beratungshonorare der Firmen AbbVie, Gilead, Intercept und Norgine erhalten.

Dieser Artikel erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 8/2019. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.

Literatur:

1. Zimmermann HWT: Gastroenterologie: Erhöhte Leberwerte – was nun? Dtsch Arztebl 2016; 113(22–23): A-1104/B-924/C-910.
2. 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.
3. Schattenberg JPD 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.
4. Weiss J et al.: Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. Dtsch Arztebl Int 2014; 111(26): 447–452.
5. Bahr M: Abklärung erhöhter Leberwerte. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138(04): 131–148.
6. Seitz HK: Fettleber – Alkoholische Lebererkrankungen. In: Riemann JF et al. (Hrsg.) Gastroenterologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis, Band 2: Leber, Galle, Pankreas. Stuttgart: Thieme, 2008: 1290–1297.
7. Kengne AP et al.: Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular disease mortality in people with and without diabetes: pooling of three British Health Surveys. J Hepatol 2012; 57(5): 1083–1089.
8. Holstege A: Erhöhte Leberwerte. Dtsch Med Wochenschr 2016; 141(22): 1640–1646.
9. Dufour DR et al.: Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. Clin Chem 2000; 46(12): 2050–2068.
10. Lazo M et al.: Brief communication: clinical implications of short-term variability in liver function test results. Ann Intern Med 2008; 148(5): 348–352.
11. Ioannou GN et al.: The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. Gastroenterology 2004; 126(5): 1293–1301.
12. Suttrop N et al.: Harrison's Innere Medizin, 19. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, 2016.
13. Bataller R et al.: Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25(2): 231–244.
14. Angulo P, Lindor KD: Non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Suppl: S186–S190.
15. Poethko-Müller C et al.: Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5–6): 707–715.
16. Polaris Observatory HCV Collaborators: Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2(3): 161–176.
17. De Groote J et al.: Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. Gut 1978; 19(6): 510–513.
18. Werner M et al.: Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. Scand J Gastroenterol 2010; 45(4): 457–467.