

Gastro-Konzil 2011:

Diagnostische und therapeutische Strategien bei erhöhten Leberwerten

Zusammenfassung der Mitschrift der Vorträge von Prof. Berg und Dr. Longerich

- Die Abklärung erhöhter Leberwerte ist ein koordinativer Prozess mehrerer Fachdisziplinen möglichst unter Leitung eines erfahrenen Hepatologen. Dabei ist die weitere Abklärung erhöhter Leberwerte je nach Ausmaß und genauem Enzymprofil unterschiedlich dringend.
- Es gehört aber prinzipiell jede Leberwerterhöhung abgeklärt, da eine selbst milde Erhöhung der Transaminasen mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeit einhergeht. Dabei ist festzustellen, dass etwa 10% bis 20% der Normalbevölkerung in Deutschland eine Erhöhung der Transaminasen aufweisen. Davon sind etwa 30% bedingt durch eine chronische Hepatitis B- oder C-Virusinfektion, eine Eisenüberladung oder einen chronischen Alkoholkonsum. Etwa 70% der Transaminasenerhöhungen sind zunächst unklar.
- Bei einer asymptomatischen Erhöhung der Transaminasen ist eine primäre Lebererkrankung wahrscheinlich, bei einer symptomatischen Erhöhung eher unwahrscheinlich (z. B. Begleithepatitis bei systemischer Virusinfektion).
- Je nach Konstellation der Transaminasen und Cholestaseparameter unterscheidet sich die weitere Differentialdiagnostik: bei führender ALT ist zunächst an eine Hepatitis (vor allem Virushepatitis oder autoimmune Hepatitis) zu denken. Bei führender AP an eine cholestatische Grunderkrankung (z. B. PBC oder PSC), bei führender Gamma-GT an eine metabolisch/toxische Grunderkrankung (vor allem alkoholische/nicht alkoholische Fettleber/Fettleberhepatitis).
- Eine isoliert erhöhte Gamma-GT stellt einen häufigen Befund dar, bei der eine metabolische Leberbelastung vorliegt. Bei Ausschluss einer chronischen Virushepatitis und unauffälliger Leberultraschalluntersuchung ist eine weitere invasive Diagnostik nicht erforderlich. Eine Verlaufsbeobachtung ist ausreichend.

- Eine milde Hyperbilirubinämie (Bilirubin < 5fach erhöht und indirektes größer als direktes Bilirubin bei ausgeschlossener Hämolyse) spricht für eine funktionelle Hyperbilirubinämie (M. Gilbert-Meulengracht). Eine weitere Diagnostik ist in dieser Konstellation nicht erforderlich.
- Auch die Leberultraschalluntersuchung hat einen hohen Stellenwert in der Routinediagnostik. Sie dient zur Erkennung fokaler Leberläsionen (und somit auch zum HCC-Screening), zur Differentialdiagnostik der Cholestase (z. B. Erweiterung intrahepatischer Gallengänge, Gallengangszysten) und zur Beurteilung der Lebergefäße.
- Daneben stellt die Leberbiopsie einen wichtigen Baustein in der Leberdiagnostik dar. Dabei sollte jede potentiell letale oder höhergradige Lebererkrankung durch eine Biopsie abgeklärt werden (Ausnahme: einfache Heilung oder fehlende Therapieoption).
- Bei einer Leberbiopsie sollte für eine optimale Befundinterpretation der Pathologie mit möglichst umfangreichen Informationen versorgt werden. Dementsprechend ist es sinnvoll, bei einer milden Erhöhung der Leberwerte die Leberbiopsie relativ weit an das Ende des diagnostischen Work-Ups zu stellen, wenn klinischerseits nur noch zwei oder drei Differentialdiagnosen bestehen, die dann dem befundenden Pathologen mitgeteilt werden sollten. Bei einer exzessiven Erhöhung der Leberwerte sollte die Biopsie frühzeitig zum Ausschluss einer virusbedingten Hepatitis (neben einer klassischen Virushepatitis auch nicht rein hepatotrope Viren wie EBV, Adenoviren, CMV oder Herpes simplex-Viren) erfolgen, da bei Ausschluss einer Virushepatitis probatorisch eine hoch dosierte Kortikosteroidtherapie vor dem Hintergrund einer möglichen fulminant verlaufenden Autoimmunhepatitis überlegt werden kann, die dann nicht selten zu einer deutlichen Besserung der Leberwerte und so zu einem Vermeiden einer Transplantation führt.
- Auch bei serologisch gesicherter chronischer Virushepatitis ist eine Leberbiopsie sinnvoll. Sie dient dann zur Bestimmung der entzündlichen Aktivität sowie des Fibrosestadiums, aber auch zum Ausschluss und Nachweis relevanter Komorbiditäten (z. B. Hämochromatose, Steatohepatitis). Dabei ist wichtig zu beachten, dass zur Bestimmung des Fibrosestadiums unterschiedliche Scores, die zum Teil auch abhängig von der Grunderkrankung sind, verwendet werden. Dementsprechend sollte der verwendete Score im Pathologiebefund angegeben werden.
- Bei einer mit Kortikosteroiden behandelten Autoimmunhepatitis sollte eine erneute Biopsie vor Absetzen der immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden, da sich gezeigt hat, dass bei einem Fibroseprogress unter Therapie eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 100% vorliegt, bei einer Interface-Aktivität

immerhin noch von 80% und bei einer portalen Entzündung ein Rezidivrisiko von 50%. Somit sollte bei histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung unter Therapie die immunsuppressive Therapie entsprechend fortgeführt werden.

- Auch zur Diagnose und weiteren differentialdiagnostischen Abklärung einer pathologischen Eisenbeladung ist die Leberbiopsie durchaus sinnvoll: so findet man eine vorwiegend hepatozelluläre Eisenablagerung bei der Hämochromatose und bei chronischen Anämien mit erhöhter Eisenaufnahme (z. B. Thalassämie), wohingegen eine vorwiegend retikuloendotheliale Eisenbeladung sich bei Hämolyse und parenteraler Eisenzufuhr findet. Auch beim Staging einer genetischen Hämochromatose ist die Leberbiopsie nach wie vor der Goldstandard.
- Eine Autoimmunhepatitis kann sich klinisch sehr unterschiedlich manifestieren: dabei kommen wie bereits erwähnt neben der chronischen Hepatitis auch fulminante Hepatitisverläufe vor. Dabei ist eine Autoimmunhepatitis keinesfalls ausgeschlossen, wenn der definierte Diagnose-Score nach Henes nicht erreicht wird. Allerdings sollte vor Einleitung einer entsprechenden Therapie eine medikamentös-toxische Leberschädigung und eine Virushepatitis ausgeschlossen werden.
- Bei der Diagnostik primär sklerosierender Cholangitiden ist zu beachten, dass die endoskopisch retrograde Cholangiografie (ERC) nur in etwa 80% aller Fälle typische Veränderungen aufweist. In ca. 20% aller Fälle sind nur die kleinen Gallengänge betroffen („small duct PSC“). In diesen Fällen ist die Leberbiopsie hilfreich. Ansonsten kann die Leberbiopsie auch hilfreich sein bei Verdacht auf Überlappung mit einer Autoimmunhepatitis.
- Bei erhöhten Transaminasen sollte auch an seltene Ursachen gedacht werden. Diese umfassen die hereditäre Hämochromatose, den M. Wilson, den Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Herpesvirusinfektionen (vor allem CMV und EBV), Hypothyreose, Sarkoidose und Sprue). Auch eine IgG-4-assoziierte Cholangitis kann eine seltene Ursache erhöhter Leberwerte darstellen.
- Häufigkeit der Ursachen unklar erhöhter Transaminasen in der Leberbiopsie: Steatohepatitis (ASH-NASH) und Fettleber mit jeweils etwa 35%, daneben Virushepatitis mit etwa 10%, medikamentös-toxische Reaktionen mit 5% bis 10%, primär biliäre Lebererkrankungen (PBC/PSC) mit etwa 3%, Granulome bzw. Eisenbeladung mit 1% bis 2% und in etwa 6% histologischer Normalbefund.