

Wann und wie abklären?

# Chronisch erhöhte Leberwerte

Chronische Lebererkrankungen sind klinisch häufig asymptomatisch. Bleiben sie unerkannt, kann dies zu einer progredienten Fibrose bis zur Leberzirrhose führen. Die Morbidität/Mortalität ist dadurch erheblich erhöht. Chronische Lebererkrankungen sind häufig behandelbar oder sogar heilbar, was eingehende Abklärungen rechtfertigt. Die Differenzialdiagnose chronisch erhöhter Leberwerte ist umfassend und stellt den praktizierenden Arzt immer wieder vor eine Herausforderung. Mit einer gezielten Anamnese, Evaluation von hepatologischen Risikofaktoren und ausgewählten einfachen Untersuchungen können wichtige Ursachen erfasst werden.

Bei über die Norm erhöhten Transaminasen spielt das Ausmass und die Dynamik eine wichtige Rolle. Häufig besteht ein unspezifisch fluktuierender Verlauf mit nur kurzzeitig erhöhten Transaminasen ohne klinische Relevanz, z.B. durch vermehrte körperliche Aktivität, Tageszeit, Muskelverletzungen. Sind die Leberwerte über einen Zeitraum von mehreren Wochen erhöht, muss von einer chronischen Hepatopathie ausgegangen werden. Dann sind weitere Abklärungen erforderlich.

Zur Klassifizierung erhöhter Leberwerte hilft das Enzymmuster. Eine Erhöhung der AST und ALT weist auf einen hepatozellulären Schaden hin, wobei die ALT spezifischer ist als die AST. Die hepatozelluläre Funktion wird repräsentiert durch das Bilirubin, Albumin, INR und Faktor V. Eine Erhöhung der GGT und ALP ist ein Hinweis für eine cholestatische Erkrankung. Mischformen sind häufig. Das Bilirubin kann sowohl beim hepatozellulären Schaden als auch bei einer cholestatischen Hepatopathie erhöht sein.

Die quantitative Einteilung der Transaminasen erlaubt eine Unterscheidung zwischen einer (per-)akuten Hepatitis und einer chro-

nischen Hepatopathie. Bei einer akuten Leberschädigung sind die Transaminasen > 15-fach, im Falle einer chronischen Hepatopathie < 5-fach erhöht. Dazwischen liegt ein Graubereich, die Unterscheidung von einer akuten Hepatitis und einer akuten Hepatitis auf dem Boden einer chronischen zugrundeliegenden Hepatopathie ist ohne weitere Abklärungen kaum möglich (Abb. 1). In diesem Artikel konzentrieren wir uns auf die chronischen Hepatopathien. Voraussetzungen dazu sind wiederholt nachgewiesene erhöhte Leberwerte über einen Zeitraum von mehreren Wochen.

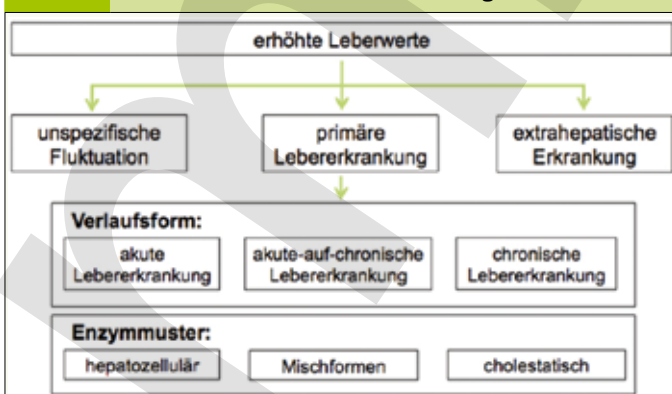
## Assessment

Wegweisend sind eine gezielte Anamnese und das Erfassen relevanter klinischer Komorbiditäten. Sie helfen, hepatische Risikofaktoren zu erkennen und eine spezifische Diagnostik in die Wege zu leiten. Unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Erkrankungen (Tab. 1) gehören folgende Punkte zu den essentiellen Abklärungen: Konsumanamnese (Ausmass des Alkoholkonsums, Drogenkonsum), das Eruiere von Risikofaktoren für eine Fettlebererkrankung (Diabetes mellitus, Adipositas sowie zusätzliche Faktoren des metabolischen Syndroms wie Dyslipidämie und arterielle Hypertonie). Für die viralen Hepatitiden B und C sollte nach Kontakt mit Drogen (intravenös oder nasal), Tattoos, Piercing, Operationen, Bluttransfusionen und sexuellen Risikosituationen (Promiskuität, Analverkehr, MSM) gefragt werden. Zur Evaluation einer chronischen Hepatitis B und C ist zusätzlich zu den obigen Risikofaktoren die Herkunft aufgrund der Endemiegebiete und die Familienanamnese entscheidend. Auch die Nachfrage nach möglichen infizierten Haushaltmitgliedern und Sexualpartnern gehört dazu. Zur Evaluation hereditärer Ursachen (z. B. Hämochromatose) einer Hepatopathie ist die familiäre Prädisposition wichtig. Autoimmunerkrankungen müssen erfragt werden weil diese mit Autoimmunhepatitis, PBC und PSC vergesellschaftet sind. Essentiell ist zudem die Medikamentenanamnese inklusive Erfragen von Alternativpräparaten oder Phytotherapeutika.



Dr. med. Irina Bergamin  
St. Gallen

ABB. 1 Klassifikation der Leberwerterhöhung



nach Bahr MJ 2013

TAB. 1 Häufigkeit und Diagnostik von chronischen Hepatopathien		
Ursache (Häufigkeit)	Primärdiagnostik	Weiterführende Diagnostik
<b>NAFLD (ca. 1:5)</b>	BMI, HbA1c, Glucose, Lipidstatus, Blutdruck	NAFLD-Fibrosis Score, Elastographie, Leberbiopsie
<b>Alkoholische Leberkrankheit (ca. 1:75)</b>	Anamnese: CAGE-Fragen De Ritis Quotient	Elastographie, Leberbiopsie
<b>Chronische Virushepatitis (ca. 1:200)</b>	Risikofaktoren, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV	HCV RNA, HBV DNA, anti-HDV, HDV-RNA, HCV-Genotyp, HIV Fibroscan, Leberbiopsie
<b>Hämochromatose (ca. 1: 400)</b>	Familienanamnese Ferritin, Transferrinsättigung	HFE-Genotypisierung, ggf. Leberbiopsie
<b>Medikamentöse Hepatopathie (ca. 1:7000)</b>	Anamnese, Auslassversuch	Leberbiopsie
<b>Autoimmunhepatitis (ca. 1:6000)</b>	ANA, IgG	SMA, SLA, anti-LKM, (anti-Aktin, anti-LC1), Leberbiopsie
<b>PBC (ca. 1:2000) PSC (ca. 1:6000)</b>	ALP, IgM, AMA	M2-IgG, ANCA, IgG4 MRCP, Koloskopie Leberbiopsie
<b>A1-Antitrypsinmangel (ca. 1:5000)</b>	A1-Antitrypsin, Eiweiss-Elektrophorese	Genetik, ggf. Leberbiopsie
<b>Morbus Wilson (ca. 1:30 000)</b>	Coeruloplasmin, Serumkupfer	Kupferausscheidung 24h-Urin, Ophthalmologische Untersuchung (Kayser-Fleischer Ring), Leberbiopsie, Genetik
<b>Vaskuläre Lebererkrankungen</b>	Abdomensonographie (Pfortaderthrombose, Budd Chiari-Syndrom), klinische Untersuchung (Rechtsherzstauung)	Hämatologische, gerinnungsphysiologische und kardiologische Abklärungen, Angio-CT der Lebergefäße
<b>Zöliakie</b>	IgA und Transglutaminase A	Duodenalbiopsie
<b>Dysthyreosen</b>	TSH	Endokrinologische Abklärungen
<b>Anorexie und parenterale Ernährung</b>	BMI und Klinik	Ernährungsmedizinische Massnahmen
<b>Nebenniereninsuffizienz</b>	Nüchterncortisol	Endokrinologische Abklärungen
<b>Muskelerkrankungen</b>	CK	Neurologische Abklärung
<b>Zystische Fibrose</b>	Anamnese und Klinik	Genetik

In der klinischen Untersuchung weisen lebertypische Veränderungen wie Spider naevi, Caput medusae, Ikterus, Aszites und Muskelatrophien auf eine Leberzirrhose hin.

Bei Hinweisen für potentiell reversible Ursachen erhöhter Leberwerte (Alkoholkonsum, Einnahme hepatotoxischer Präparate) sollten über einen Zeitraum von 1–2 Monaten entsprechende Auslassversuche erfolgen. Bleiben die Werte weiterhin erhöht oder ergeben sich klinische Hinweise für eine bereits fortgeschrittene Lebererkrankung empfehlen wir eingehende Abklärungen.

### Diagnostische Massnahmen

Die wichtigsten diagnostischen Schritte zur Evaluation einer chronischen Hepatopathie sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

#### Nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD):

Wichtig bei der Erfassung der NAFLD ist die Berücksichtigung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Um das Risiko einer zugrundeliegenden fortgeschrittenen Fibrose zu evaluieren hilft der NAFLD-Fibrosis Score. Mittels einer Formel, die sich zusammensetzt aus Alter, BMI, Vorhandensein eines Diabetes mellitus, Albumin, AST, ALT und Thrombozyten kann die Abwesenheit bzw. das Vorhandensein einer signifikanten Fibrose abgeschätzt werden (www.nafldscore.com). Fällt der Score pathologisch aus empfiehlt sich eine Leberbiopsie zur Weiterabklärung. Bei fehlenden Hinweisen für eine signifikante Fibrose kann mit einer Leberbiopsie zugewartet werden, die Patienten sollen jedoch klinisch und sonographisch im Verlauf kontrolliert werden. Die Unterscheidung zwischen einer reinen Lebersteatose und einer Steatohepatitis gelingt nach wie vor nur mittels Leberbiopsie. Die Konsequenz dieser Abklärung liegt darin, dass bei Diagnose einer Steatohepatitis von einer rascheren

Fibroseprogression ausgegangen werden muss und solche Patienten konsequent für das metabolische Syndrom behandelt werden sollen (inkl. Ernährungsberatung, Motivation zu Sport zur BMI Reduktion). Bei Steatohepatitis mit fortgeschrittener Fibrose ist das HCC-Risiko erhöht, so dass auch ohne Zirrhose ein 6-monatliches HCC-Screening sinnvoll erscheint.

#### Chronische Virushepatitis:

Bei Vorhandensein von Risikofaktoren für eine virale Hepatitis (siehe oben) sollte stets serologisch nach einer chronischen Hepatitis B und C gesucht werden, auch wenn die Transaminasen normal sind. Bei einer chronischen Hepatitis B ist der Aktivitätsgrad der Hepatitis entscheidend für Prognose und Therapie. Abhängig von der ALT, HBV Viruslast und vom Fibrosegrad wird über die Indikation zur antiviralen Hepatitis B Therapie entschieden. Nicht in jedem Fall ist eine Therapie notwendig. Die Indikation dazu sollte aber mindestens jährlich überprüft werden. Zudem empfiehlt sich immer auch die Suche nach einer Ko-Infektion mit Hepatitis D und HIV. Häufig wird durch die Ko-Infektion die Hepatitis-B-Viruslast supprimiert, so dass dies fälschlicherweise als ein milder Verlauf der Hepatitis B interpretiert wird.

Die Therapien für eine chronische Hepatitis C sind in den letzten Jahren derart optimiert worden, dass die chronische Hepatitis C mittlerweile zu >95% geheilt werden kann.

Bis auf die Hepatitis A können alle Virushepatitiden chronifizieren. In der Tabelle nicht erwähnt ist die Suche nach einer Hepatitis E. Hepatitis E wird wie die Hepatitis A fäko-oral übertragen und ist bei uns auch eine Zoonose mit Übertragung z.B. durch ungenügend erhitztes Schweinefleisch. Die akute Hepatitis E kann bei vorbestehender Lebererkrankung einen schweren Verlauf nehmen. Bei

akuter Verschlechterung einer chronischen Hepatopathie sollte differenzialdiagnostisch stets daran gedacht werden. Die Hepatitis E kann in seltenen Fällen und vor allem bei immunsupprimierten Patienten chronifizieren, weshalb bei einem Verdacht auf Hepatitis E ergänzend zur serologischen Analyse (IgM, IgG) immer auch die HEV Viruslast (PCR) analysiert werden sollte.

**Hämochromatose:**

Die Häufigkeit einer Hämochromatose ist in unseren Breitengraden nicht zu unterschätzen (Prävalenz 1:400). Als Screening werden Ferritin und eine Transferrinsättigung empfohlen. Häufig ist aber das Ferritin als Akutphaseprotein auch bei anderen Erkrankungen wie z.B. bei der NAFLD isoliert erhöht. Bei gleichzeitig erhöhter Transferrinsättigung >45% (nüchtern gemessen) erhärtet sich der Verdacht auf eine Hämochromatose und es ist eine genetische Abklärung (HFE Gen mit Loci C282Y und H63D) angezeigt. Der Nachweis einer Hämochromatose ist auch für die Verwandten von grosser Relevanz und oft mit einem Screening der Familie verbunden. Bei sonographischen Hinweisen für Leberumbauzeichen, Alter >50 Jahre oder bei einem Ferritin >1000 ug/l ist eine Leberbiopsie sinnvoll zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose. Bereits bei fortgeschrittener Fibrose ist die Indikation zum 6-monatlichen HCC Screening bei deutlich erhöhtem HCC Risiko gegeben. Eine Aderlasstherapie ist indiziert bei nachgewiesener homozygoter Hämochromatose. Es sollte ein Ziel Ferritin von 50–100 ug/l angestrebt werden.

**Autoimmunerkrankungen der Leber und der Gallenwege (AIH, PBC, PSC) und extrahepatische Autoimmunerkrankungen:**

Autoimmunerkrankungen der Leber sind komplex und können kombiniert auftreten. In der Regel sollte hier eine fachärztliche Abklärung erfolgen. Zum sicheren Ausschluss eines Overlapsyndroms (meistens Kombination AIH mit PBC) empfiehlt sich die Leberbiopsie. Eine solche sollte stets dann erfolgen, wenn sowohl die Transaminasen als auch die Cholestaseparameter erhöht sind. Im Falle extrahepatischer zugrundeliegender Autoimmunerkrankungen ist das Risiko für eine chronische Autoimmunerkrankung der Leber erhöht. Nicht selten manifestiert sich eine Autoimmunerkrankung isoliert in Form von chronisch erhöhten Transaminasen, namentlich Schilddrüsenerkrankungen und die Zöliakie, weshalb stets aktiv danach gesucht werden muss, selbst bei asymptomatischen Patienten. Im Falle eines Nachweises einer PSC muss aktiv

**Take-Home Message**

- ◆ Chronische Hepatopathien bleiben oft unerkannt und führen zu einer progredienten Fibrose/Zirrhose mit möglichen Komplikationen wie Leberversagen und hepatozellulärem Karzinom
- ◆ Chronische Hepatopathien sind häufig behandelbar oder heilbar; Ziel einer Behandlung ist die Verhinderung einer Leberzirrhose und deren Komplikationen
- ◆ Eine Abklärung ist indiziert, wenn die Leberwerte über mehrere Wochen erhöht sind oder bei Risikofaktoren trotz normalen Transaminasen
- ◆ Oft sind bereits einfache Abklärungsschritte zur Diagnose von Hepatopathien wegweisend (Anamnese, Evaluation Risikofaktoren, fokussierte diagnostische Untersuchungen)
- ◆ Bei nachgewiesener Hepatopathie ist die Triage wichtig, ob weitere diagnostische Massnahmen wie eine Leberelastographie oder eine Leberbiopsie zur Standortbestimmung der Leberfibrose durch den Facharzt notwendig sind

nach einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gesucht werden. Jährliche Vorsorgekoloskopien sind aufgrund des erhöhten Kolonkarzinomrisikos indiziert.

**Dr. med. Irina Bergamin**

Oberärztin Gastroenterologie/Hepatology  
 Klinik für Gastroenterologie/Hepatology  
 Kantonsspital St. Gallen  
 Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen  
 irina.bergamin@kssg.ch

**Interessenskonflikt:** Die Autorin hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Abkürzungen:**

AIH, Autoimmunhepatitis; ALP, Alkalische Phosphatase; ALT, Alanin-Aminotransferase; AMA, Antimitochondriale Antikörper; ANA, Antinukleare Antikörper; ANCA, Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body Mass Index; CK, Creatinkinase; DNA, Desoxyribonukleinsäure; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; HBV, Hepatitis B Virus, HCC, Hepatozelluläres Karzinom; HCV, Hepatitis C Virus; HDV, Hepatitis D Virus; HEV, Hepatitis E Virus; HFE, «High Ferritin»; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; IgA, Immunglobulin A; IgG, Immunglobulin G; IgM, Immunglobulin M; LC1, «Liver Cytosolic» Antikörper; LKM, «Liver Kidney Microsomal» Antikörper; MRCP, Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie; MSM, «Men sex with Men»; NAFLD, Nicht alkoholische Fettleber Erkrankung; PBC, Primär biliäre Cholangitis; PCR, Polymerase-Kettenreaktion; PSC Primär sklerosierende Cholangitis; RNA, Ribonukleinsäure; SLA, «Soluble Liver Antigen»; SMA, «Smooth Muscle Antigen»; TSH, Thyroid stimulierendes Hormon