

Auch bei asymptomatischen Patienten:

Erhöhte Leberwerte – wie abklären?

Erhöhte Leberwerte sind ein häufiger Befund in der hausärztlichen Praxis und werden oft bei asymptomatischen Patienten im Rahmen einer Routinekontrolle festgestellt. Erhöhte Leberwerte sind nicht zwingend Ausdruck einer Lebererkrankung, sie können auch bei extrahepatischen Krankheiten vorkommen. Ausserdem haben rund 2.5% der gesunden Bevölkerung erhöhte Leberwerte. Umgekehrt sind normale Leberwerte kein Garant für eine gesunde Leber. So können z.B. Patienten mit einer viralen Hepatitis oder einer Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung trotz normaler Leberwerte eine fortgeschrittene Lebererkrankung haben.

Erhöhte, aber auch normale Leberwerte sollten deshalb immer im klinischen Kontext beurteilt werden, wobei bereits die Anamnese (Patientenherkunft, Noxen, Begleiterkrankungen) erste wertvolle Hinweise liefern kann. Bei der körperlichen Untersuchung können eine erhöhte Leberkonsistenz und lebertypische Hautveränderungen (u.a. Ikterus, Spider Nävi, Palmarerythem) hinweisend sein für eine chronische Lebererkrankung.

Erster Schritt bei der Abklärung von erhöhten Leberwerten ist eine Wiederholung des Labors um eine Fehlbestimmung oder nur passagere Erhöhung auszuschliessen. Weiter sind die Art (Enzymmuster) und das Ausmass der Leberwerterhöhung differentialdiagnostisch richtungsweisend.

Enzymmuster

Bei der Beurteilung der Leberwerte hilft das Enzymmuster grob zwischen hepatozellulärer und cholestatischer Lebererkrankung zu unterscheiden.

Der hepatozelluläre Schaden wird durch die Alanin-Aminotransferase (ALT) und die Aspartat-Aminotransferase (AST) repräsentiert, die bei einer Schädigung der Leberzellen vermehrt aus dem Zytoplasma (ALT) bzw. dem Zytoplasma und den Mitochondrien (AST) freigesetzt werden. Während die ALT hauptsächlich in der Leber und nur in geringen Konzentrationen auch in anderen Organen gebildet wird, ist die AST weniger leberspezifisch und findet sich in abnehmenden Konzentrationen auch in Herz, Skelettmuskel, Hirn, Pankreas, Lunge und Blutzellen.

Demgegenüber stehen die Cholestaseparameter alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) und (konjugiertes) Bilirubin als Hinweis für eine cholestatische Lebererkrankung.

Die alkalische Phosphatase wird vor allem hepatisch und ossär gebildet, kommt aber auch in Plazenta, Darm und Nieren vor. Bei einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase ist die Bestimmung der Gamma-GT hilfreich, um zwischen ossärer und hepatischer Herkunft zu unterscheiden. Bei ossären Erkrankungen



Dr. med.
Bigna Straumann-Funk
Zürich

ist die Gamma-GT immer normal, bei hepatischen Erkrankungen meist erhöht.

Die Gamma-GT ist ein mikrosomales Enzym und kommt in Hepatozyten, biliären Epithelzellen, Nierentubuli, Pankreas und Darm vor. Seine Aktivität ist durch Alkohol und Medikamente wie Antikonvulsiva, orale Kontrazeptiva etc. leicht induzierbar.

Bilirubin entsteht beim Abbau von Hämprodukten (hauptsächlich Hämoglobin). Unkonjugiertes Bilirubin wird nach dem Transport in die Leber von der UDP-Glukuronyltransferase zur wasserlöslichen Form konjugiert, die über die Gallenwege ausgeschieden wird. Bei einer Cholestase kommt es im Blut zu einem Anstieg des konjugierten (wasserlöslichen) Bilirubins.

Ausmass der Leberwerterhöhung

Das Ausmass der Leberwerterhöhung ist vor allem bei den Transaminasen differentialdiagnostisch hilfreich. Dabei unterscheidet man leicht erhöhte (<5x Norm), mässig erhöhte (5–10x Norm) und stark erhöhte (>10x Norm) Transaminasen.

Abklärung erhöhter Transaminasen (hepatozellulärer Schaden)

Stark erhöhte Transaminasen (>10x Norm)

Bei stark erhöhten Transaminasen muss neben einer ischämischen, toxischen (Alkohol, Medikamente) oder infektiösen Genese (virale Hepatitis) auch an eine akute Cholestase gedacht werden, die sich primär als hepatozellulärer Schaden und erst sekundär durch Ansteigen der Cholestasewerte manifestieren kann (vgl. Tab. 1).

Leicht erhöhte Transaminasen (<5x Norm)

Viel häufiger im Praxisalltag sind leicht erhöhte Transaminasen bei asymptomatischen Patienten, die stufenweise abgeklärt werden.

TAB. 1	Stark erhöhte Transaminasen (>10x Norm): häufigste Ursachen
	Leberischämie (z.B. Sepsis, kardiogener Schock etc.)
	Akute biliäre Obstruktion
	Toxisch (Medikamente, Alkohol)
	Akute virale Hepatitis
	Autoimmunhepatitis

TAB. 2	Erhöhte Transaminasen: nicht hepatische Ursachen
	Hämolyse
	Muskulär <ul style="list-style-type: none"> • Herz-/Skelettmuskelerkrankung • körperliche Belastung
	Endokrinologisch <ul style="list-style-type: none"> • Schilddrüsenerkrankung • Nebenniereninsuffizienz
	Zöliakie
	Makro-AST

1. Basisabklärungen

Erster Abklärungsschritt ist neben der klinischen Untersuchung eine ausführliche Anamnese mit Erhebung von Noxen, Risikofaktoren für eine virale Hepatitis (Patientenherkunft und Reiseanamnese, frühere Bluttransfusionen, Tattoos, Drogenkonsum, Sexualanamnese etc.) sowie Begleiterkrankungen. Auch mögliche nichthepatische Ursachen für die Transaminasenerhöhung sollten eruiert und gegebenenfalls laborchemisch weiter abgeklärt werden. So ist eine isolierte AST-Erhöhung meist Ausdruck einer muskulären und nicht hepatischen Affektion (vgl. Tab. 2).

Eine Alkoholabhängigkeit kann mittels CAGE-Fragen (Tab. 3) eruiert werden, laborchemisch ist der Quotient AST/ALT (De-Ritis-Quotient) bei einer alkoholbedingten Leberaffektion typischerweise >2. Allerdings ist dieser Quotient nicht alkoholspezifisch und zum Beispiel häufig auch bei einer Leberzirrhose unabhängig von ihrer Ursache erhöht.

Gezielt sollten neben verordneten Medikamenten, auch pflanzliche und andere Heilmittel sowie Vitaminpräparate erfragt und zumindest nicht essentielle Präparate pausiert werden.

Bestehen klinisch Hinweise für eine chronische Leberkrankheit, ist in jedem Fall eine weitere laborchemische und sonografische Abklärung indiziert, andernfalls kann bei Normalisierung der Leberwerte nach Sistieren der Noxen vorerst zugewartet werden.

In der Regel macht es aber Sinn, bereits primär zumindest eine Hepatitis-Serologie (v.a. B und C) und ein Hämochromatose screening (Transferrinsättigung, Ferritin) durchzuführen, um diese häufigen, therapeutisch relevanten Krankheiten nicht zu verpassen.

Die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) als häufigste Ursache für erhöhte Transaminasen (Quotient AST/ALT meist < 1) ist nur bioptisch sicher diagnostizierbar. Häufig finden sich jedoch bei diesen Patienten klinische und laborchemische Hinweise für ein metabolisches Syndrom, weshalb hier (als bisher einzige therapeutische Option) primär eine Gewichtsreduktion angestrebt und die Transaminasen nach 3 bis 6 Monaten erneut kontrolliert werden sollten.

2. Erweiterte Basisabklärungen

Bleibt die Transaminasenerhöhung nach diesen einfachen initialen Untersuchungen unklar, ist in jedem Fall eine Sonografie indiziert zur Standortbestimmung und Suche nach Hinweisen für eine chronische Lebererkrankung (Leberkonfiguration, Milzgrösse, Aszites) respektive Ausschluss von Raumforderungen.

Seltener Lebererkrankungen wie eine Autoimmunhepatitis (IgG, ANA, ggf. weitere Autoantikörper), ein Alpha-1-Antitrypsinmangel (Alpha-1-Antitrypsin) und bei 40-jährigen oder jüngeren Patienten auch ein Morbus Wilson (Coeruloplasmin) sollten nun ebenfalls gesucht werden.

3. Invasive Abklärung

Helfen die nichtinvasiven Abklärungen nicht weiter, muss gegebenenfalls eine Leberbiopsie diskutiert werden, die neben der histologischen Diagnostik auch eine Einschätzung der Chronizität der Erkrankung (Fibrosegrad) und damit Prognose erlaubt.

Abklärung erhöhter Cholestaseparameter

Besteht ein cholestatisches Enzymmuster mit Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Gamma-GT und gegebenenfalls Bilirubin, ist zunächst eine Sonografie angezeigt, um eine Gallengangsobstrukti-

TAB. 3 Evaluation Alkoholabhängigkeit: CAGE-Fragen	
Cut down	Haben Sie schon einmal daran gedacht, den Alkoholkonsum zu reduzieren?
Annoyed	Haben Sie sich schon geärgert, weil Ihr Trinkverhalten von anderen kritisiert wurde?
Guilty	Haben Sie wegen des Alkoholkonsums schon Schuldgefühle gehabt?
Eye opener	Haben Sie schon morgens Alkohol getrunken, um den Start in den Tag zu erleichtern?

on auszuschliessen. Daneben sollte auch hier die Möglichkeit einer medikamentösen Genese (typischerweise Anabolika, Kontrazeptiva, Antibiotika u.a.) in Betracht gezogen und die entsprechende Medikation pausiert werden.

Bei sonografischem Nachweis einer Gallengangsobstruktion ist je nach Verdachtsdiagnose (Choledocholithiasis, Tumor) ein ERCP und oder eine weitere bildgebende Abklärung (Endosonografie, MRCP, CT) indiziert.

Finden sich sonografisch keine erweiterten Gallenwege, sollten primäre cholestatische Lebererkrankungen wie die primär biliäre Zirrhose (v.a. Frauen mittleren Alters, Diagnostik: IgM, AMA, ggf. weitere Autoantikörper) und die primär sklerosierende Cholangitis (häufig assoziiert mit entzündlicher Darmerkrankung, Diagnostik: ANCA, MRCP, ggf. Leberbiopsie) gesucht werden. In unklaren Fällen oder bei Verdacht auf granulomatöse oder infiltrative Erkrankungen (z.B. Sarkoidose, Lymphom) ist unter Umständen eine Leberbiopsie nötig, um die Diagnose stellen zu können.

Dr. med. Bigna Straumann-Funk

Gastroenterologie Bethanien
Toblerstrasse 51. 8044 Zürich
bigna.straumann-funk@hin.ch

Literatur:

1. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123(4):1364-6.
2. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172(3):367-79.
3. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123(4):1367-84.
4. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liverenzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-1271

Take-Home Message

- ◆ Persistierend (über 6 Monate) erhöhte Leberwerte müssen auch bei asymptomatischen Patienten abgeklärt werden
- ◆ Leberwerte
 - sind nicht nur bei Lebererkrankungen erhöht (vgl. Tab. 2)
 - können trotz bestehender Lebererkrankung normal sein
- ◆ Die Beurteilung der Leberwerte im klinischen Kontext ist die Basis für eine gezielte, kosteneffektive Weiterabklärung