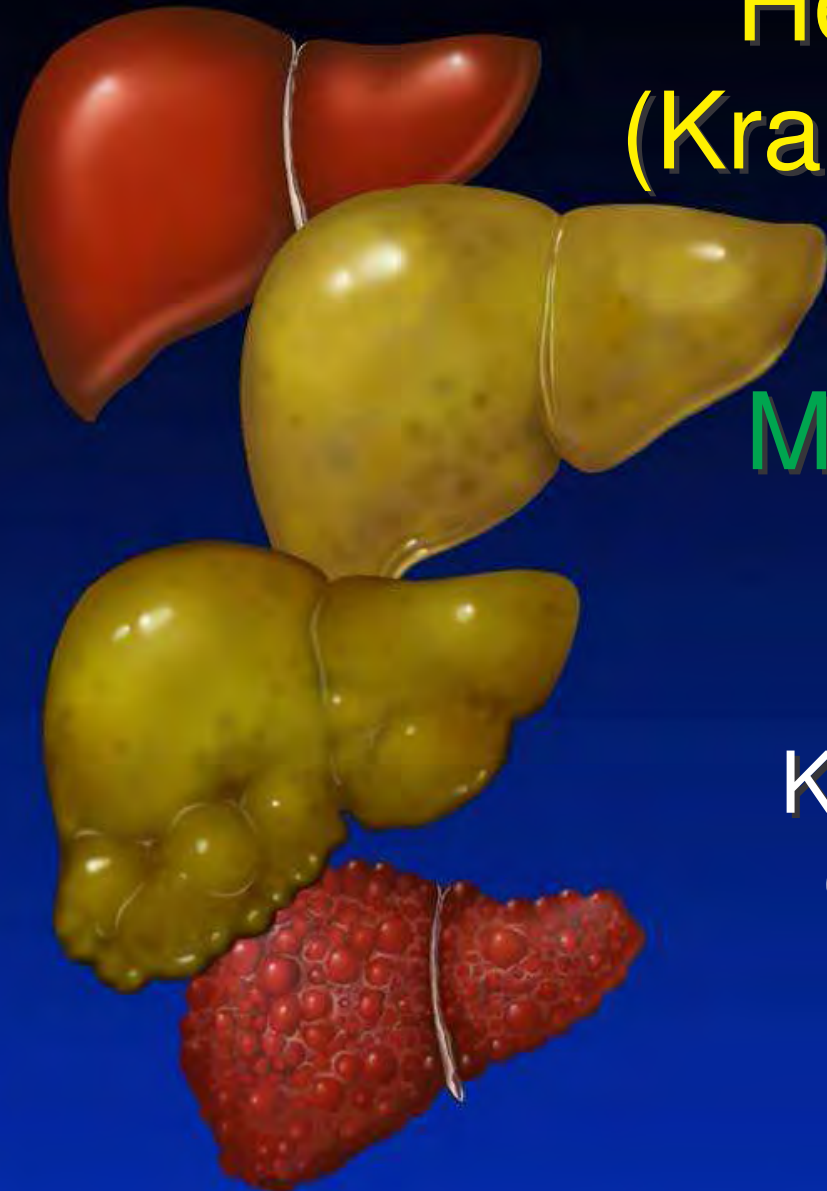


Hepatologie für den (Kranken) Hausgebrauch

Mythen und Fakten

Michael Trauner
Klinische Abteilung für
Gastroenterologie &
Hepatologie



Agenda

- Erhöhte Leberwerte (im KH)
- Ikterus (beim hospitalisierten Pat.)
- Neues im Management von Leber-KH
- Let's debunk some myths
- What's wrong with Santa's liver?

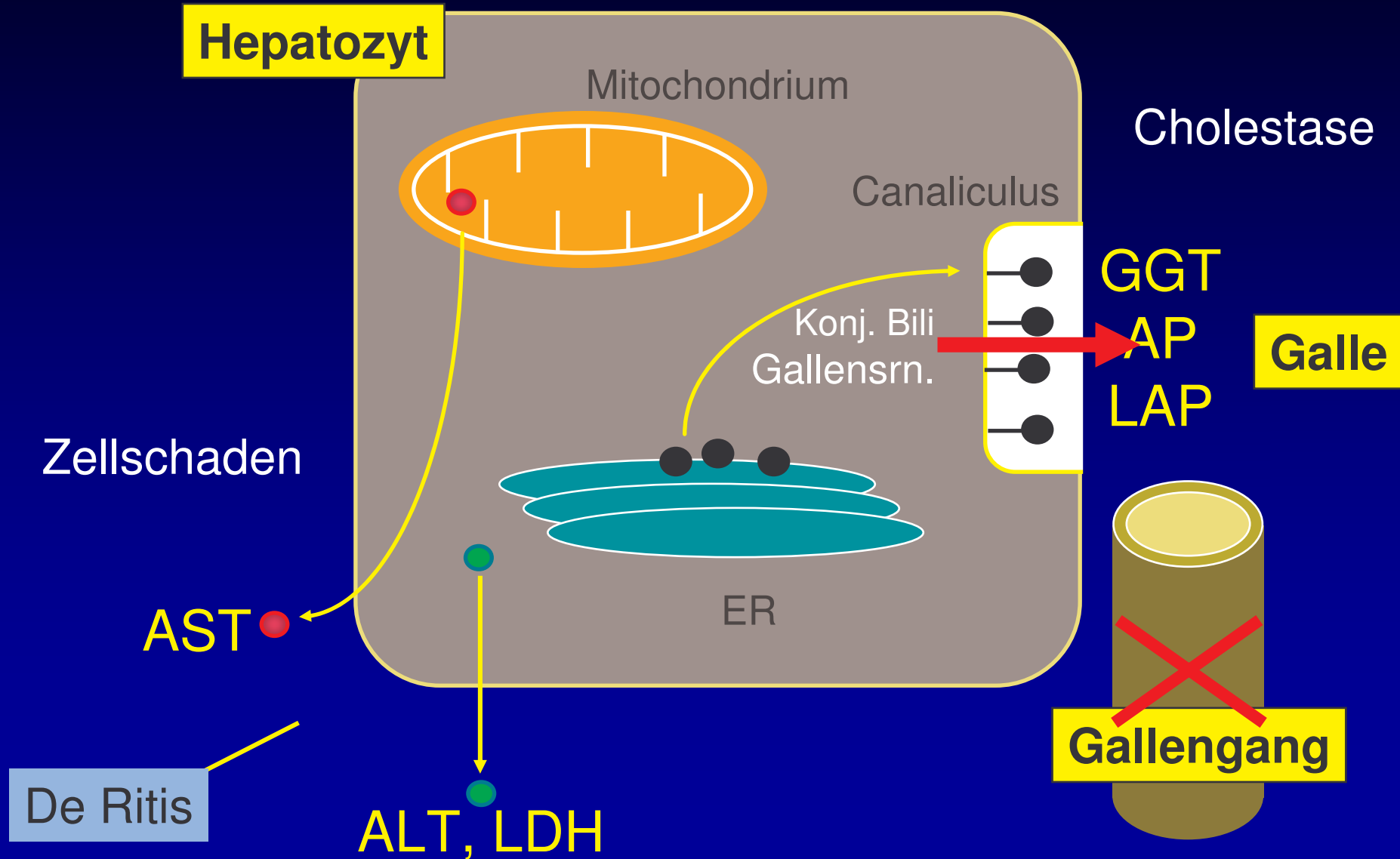
Agenda

- Erhöhte Leberwerte (im KH)
- Ikterus (beim hospitalisierten Pat.)
- Neues im Management von Leber-KH

Unterlagen (pdf.): GE/Hep. Homepage

michael.trauner@meduni-graz.at

Ursprung der „Leberwerte“



„Leber-Labor“

- **Zellschaden**
 - ALT (GPT), AST (GOT), LDH
- **Cholestase**
 - AP (Isoenzyme), GGT, LAP
 - Bili (konj.), Gallensäuren
- **Synthese**
 - PZ, AT III, F V, Albumin, ((SCHE))
- **Sonstige Routineparameter**
 - MCV, Thrombo., (Leuko), Ig, Elphor



Zirrhose-
zeichen



Leberwerte erhöht: Zentrale Fragen

- Akut bedrohlich?
- (Per-)Akut oder chronisch?
- Hepatitisch oder cholestatisch?
- Sofort abklären oder abwarten?

Transaminasenerhöhung: Reaktionsmuster

PERAKUT:

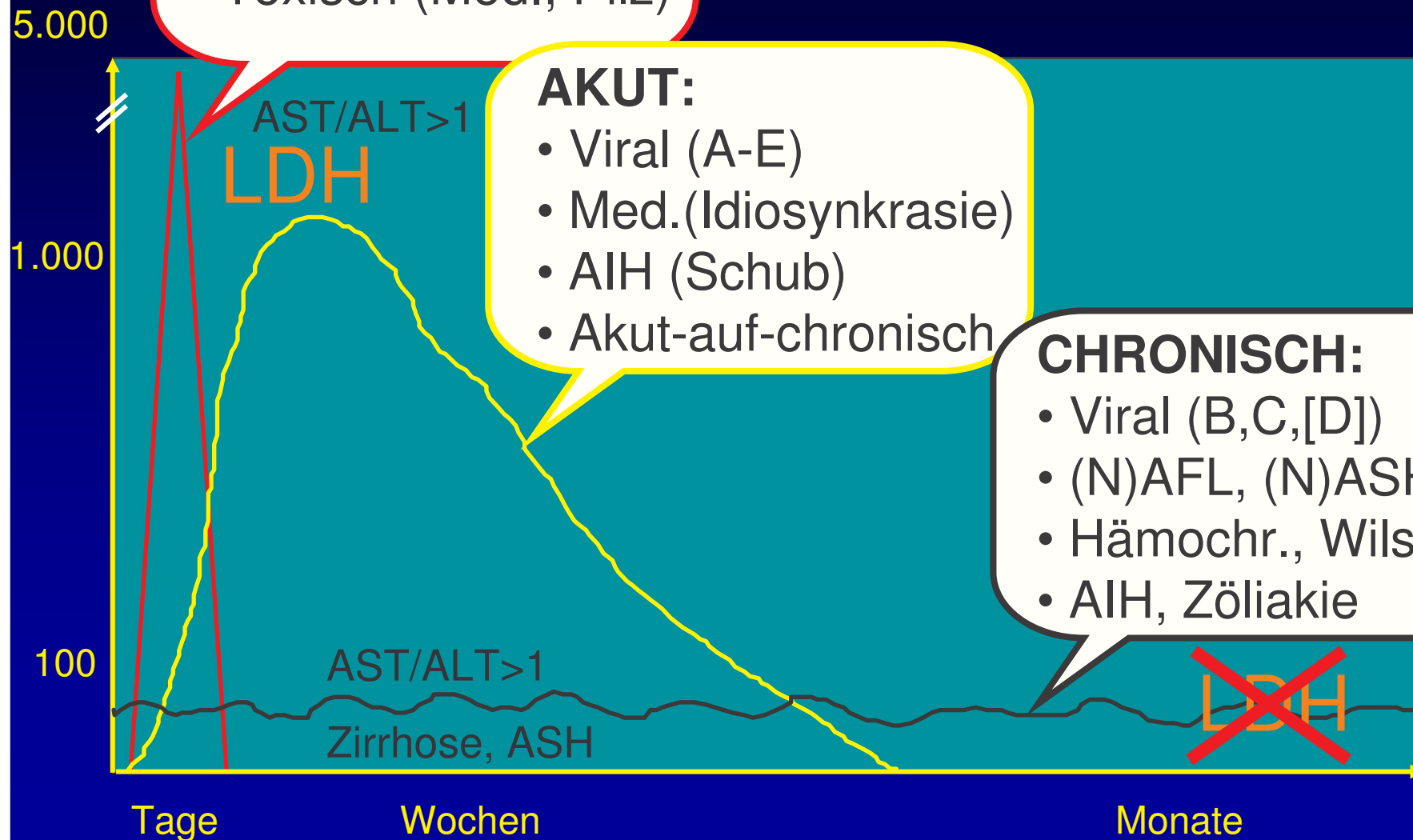
- Ischämisch
- Hypoxisch
- Toxisch (Med., Pilz)

AKUT:

- Viral (A-E)
- Med. (Idiosynkrasie)
- AIH (Schub)
- Akut-auf-chronisch

CHRONISCH:

- Viral (B,C,[D])
- (N)AFL, (N)ASH
- Hämochr., Wilson
- AIH, Zöliakie



Leberwerte erhöht: Zentrale Fragen

- **Potentiell bedrohlich (=aufnehmen)**
 - Gerinnungsstörung (PZ [nach Vit. K])
 - Hepatische Enzephalopathie
 - Zirrhotiker mit akuter Dekompensation
 - Perakut (ALT > 1.000 - 10.000)
- **Akut oder chronisch**
 - Akut (ALT ~1.000): oft ambulant
 - Chronisch (ALT 50-200): meist elektiv
- **Hepatitisches (ALT) - cholestatisches (AP)**

>5

ALT / AP Ratio

<2



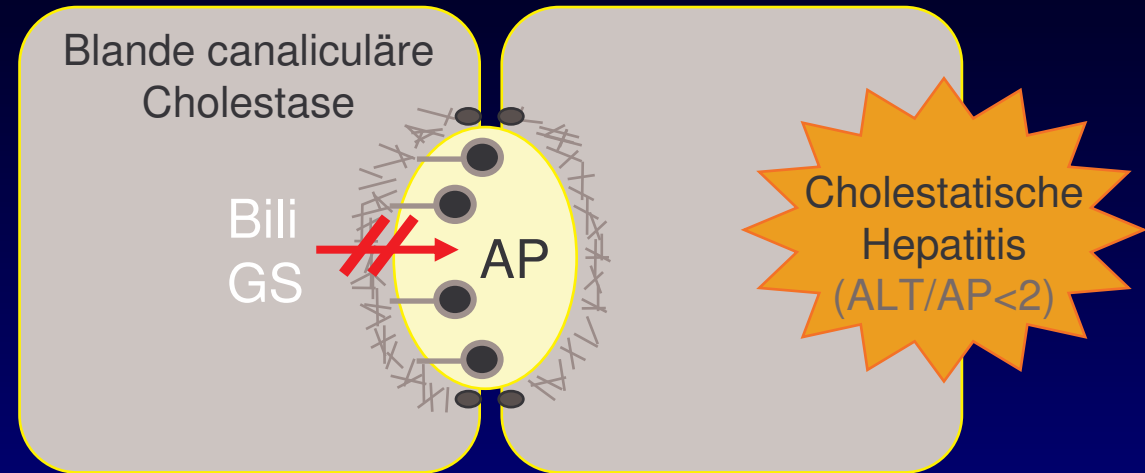
Pitfalls (I): ALT und OB-Schmerz

- Akute Virushepatitis
- **Biliäre Obstruktion**
 - Gallenwege noch / wieder normal weit (5-10%), z.B.: Ventilstein, Steinabgang
 - ALT durch akute Gallensäuren-Toxizität
- **Med.-toxisch** (mit Cholangiolitis)
 - Fehldiagnose: Cholangitis, Cholecystitis
 - Betalactam-AB, Makrolide, (Pr)Ajmalin
- **Budd-Chiari**
 - FCDS (Lebervenen), MR-Angio, Ascites

Pitfalls (II): Cholestase ohne AP/GGT

- **Klinik** - nicht (nur) Labor zählt!
- **Pathophysiologie:**
 - AP/GGT (noch) nicht induziert
 - ALT durch akute Gallensäuren-Toxizität
- **Akute biliäre Obstruktion (s.o.)**
- **Jede rein canaliculäre Cholestase**
 - Schwangerschafts-Cholestase
 - Med.-toxisch („BSEP-Blocker“)
 - (Angeb. Defekte, z.B. BRIC)

Differentialdiagnose der Cholestase



INTRAHEPATISCH NICHT-MECHANISCH

Klinik, Labor (AMA)
(Leberpunktion)

Hepatozellulär

Ductulär (kl. Gänge)



MECHANISCH-OBSTRUKTIV EXTRAHEPATISCH

Bildgebende Verfahren
(Sono, CT, ERCP, MRCP)

Ductal (gr. Gänge)

„Leitenzym“ GGT

- Steatose
 - Alkohol (oft fluktuierend)
 - Nicht-alkoholisch (NAFLD)
- Enzyminduktion (medikamentös)
- (frühe) biliäre Erkankungen (PBC)
- Raumforderung
- Infiltrationen

Kardiovaskulärer
Risikoindikator

Emdin et al., *Eur Heart J* 2006; 27: 2145

Meisinger et al., *Atherosclerosis* 2006; 189: 297

Ruttman et al., *Circulation* 2005 ;112: 2130

Akut erhöhte “Leberwerte”: Work-Up

- **Anamnese:**
 - Medikamente (z.B. Paracetamol, Antibiotika)
 - Toxine (Pilze, Kräuter, chinesische Tees)
 - Symptome (z.B. biliär)?
- **OB-Sono** (Gallenwege, Venen, PH?)
- **Hepatitismarker** (A, B, C, [D], E),
Virusstatus (EBV, CMV)
- **Chron. Leber-KH** können akut
beginnen/verlaufen (Wilson, AIH)

IgG, ANA, SMA
Leberpunktion

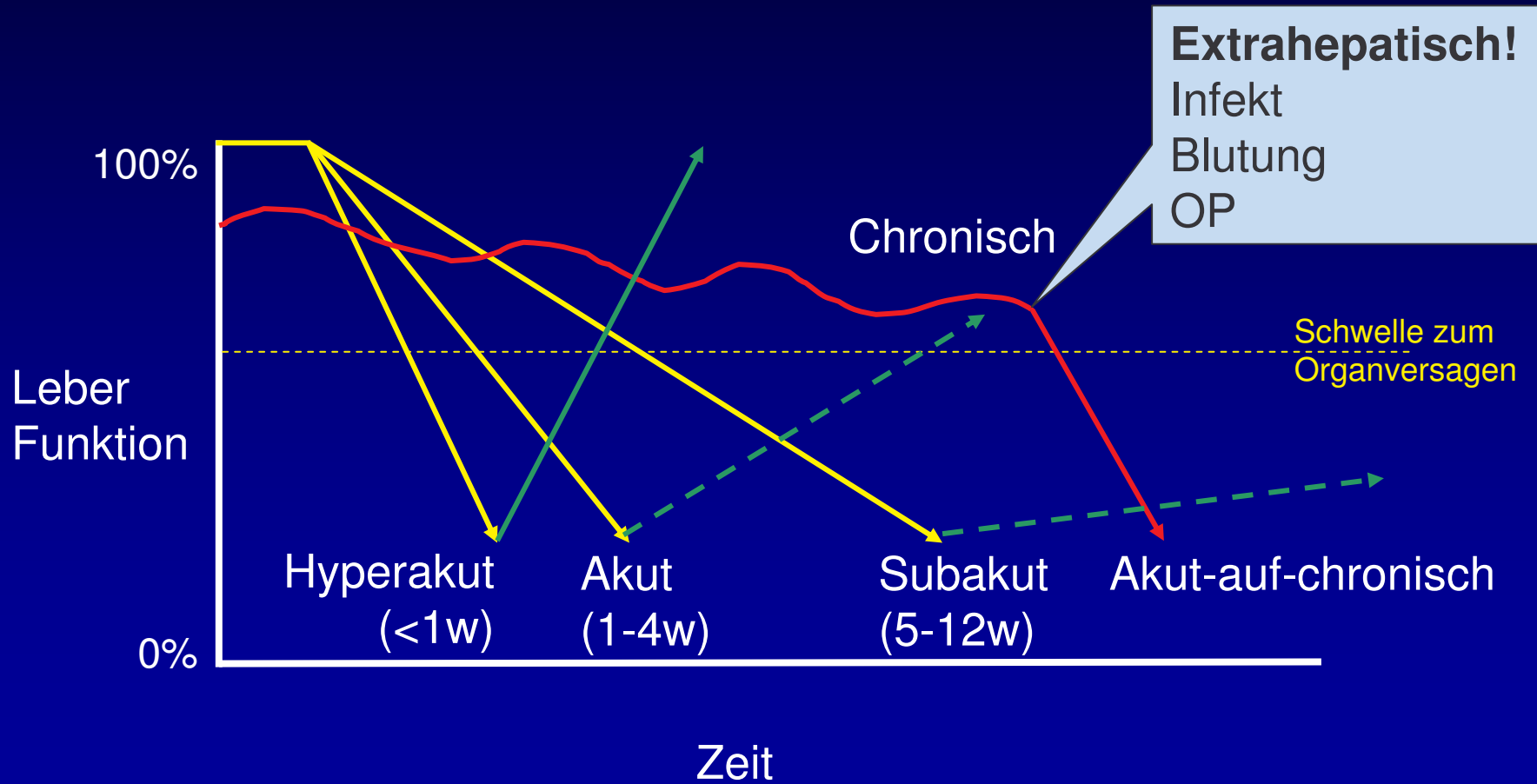
Akute Virushepatitis: Spezif. Rx

- **A & E**
 - Keine; 2. Gipfel möglich (A, ältere Pat.)
- **B**
 - Keine
 - Ausnahme: drohendes ALV
Lamivudin, andere Nukleotidanaloga
- **C**
 - Symptomatisch: 3 Monate warten
 - PEG-IFN (6 Mo)

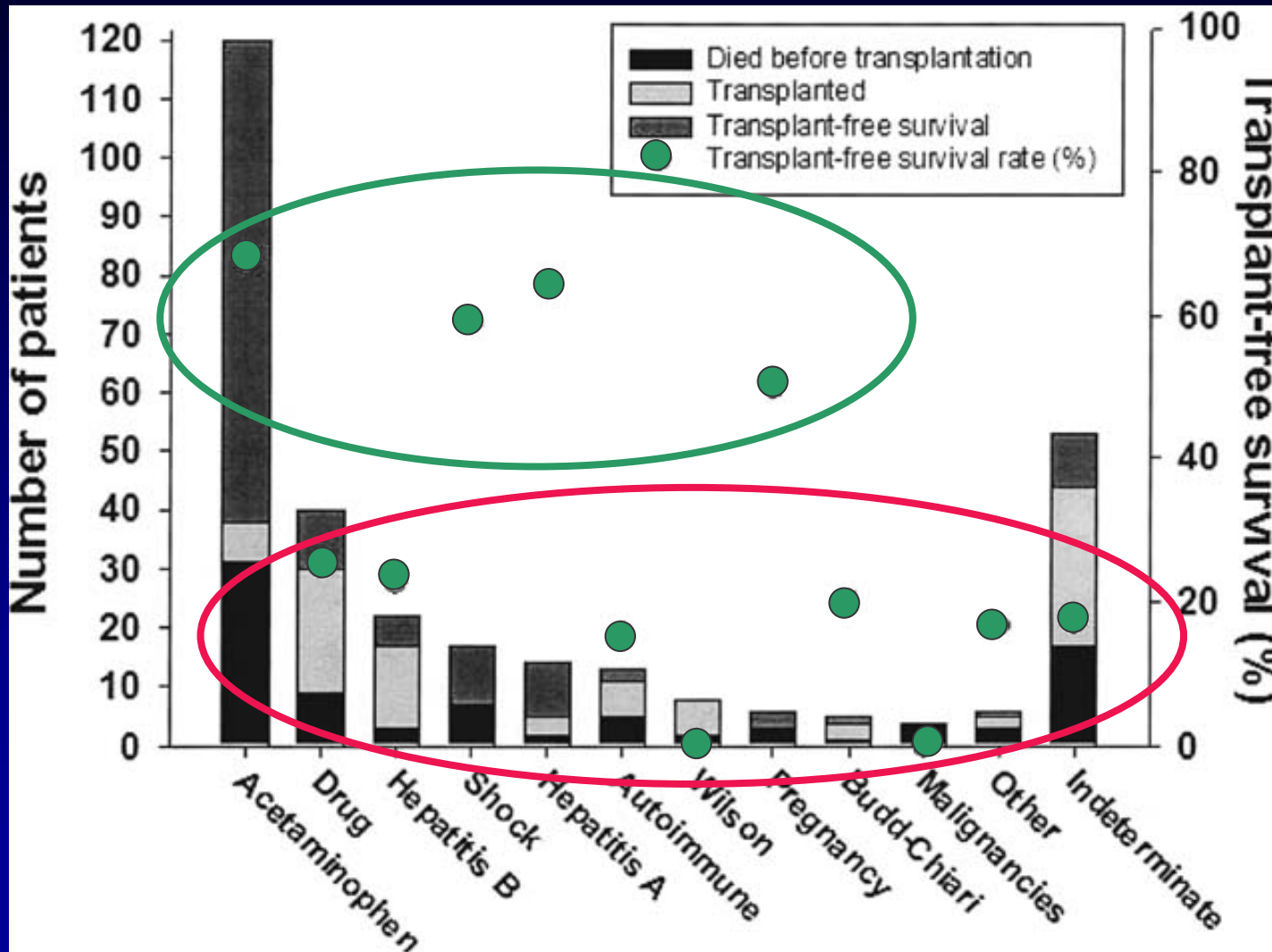
Ischämische (Hypoxische) Hepatitis

- Zentrolobuläre Hypoxie & Nekrosen
- Ursachen
 - Akute cardiales Pumpversagen (Schock, St. p. CPR, Rhythmusstörungen, MI, PAE)
 - Vorbestehende chron. Stauungsleber
 - COPD, Schlaf-Apnoe, Hitzschlag
- Management
 - Watch & wait (Grund-KH limitierend!)

Formen des Leberversagens



Acute Liver Failure: Etiology & Survival



Lee, *Semin Liver Dis* 2003; 23: 217-226

Wann Akut-LTx (High Urgency)?

- Hepatische Enzephalopathie \geq Grad III
UND
- Faktor V $<20-30\%$ (PZ $<5\%$)
- Oder 3 der folgenden Kriterien
 - Alter >40
 - Med.-tox. Ätiologie
 - Ikterus > 7 Tage vor Enzephalopathie
 - PZ $<15\%$
 - Bili $>17\text{mg/dL}$
- Eigene Kriterien für Paracetamol

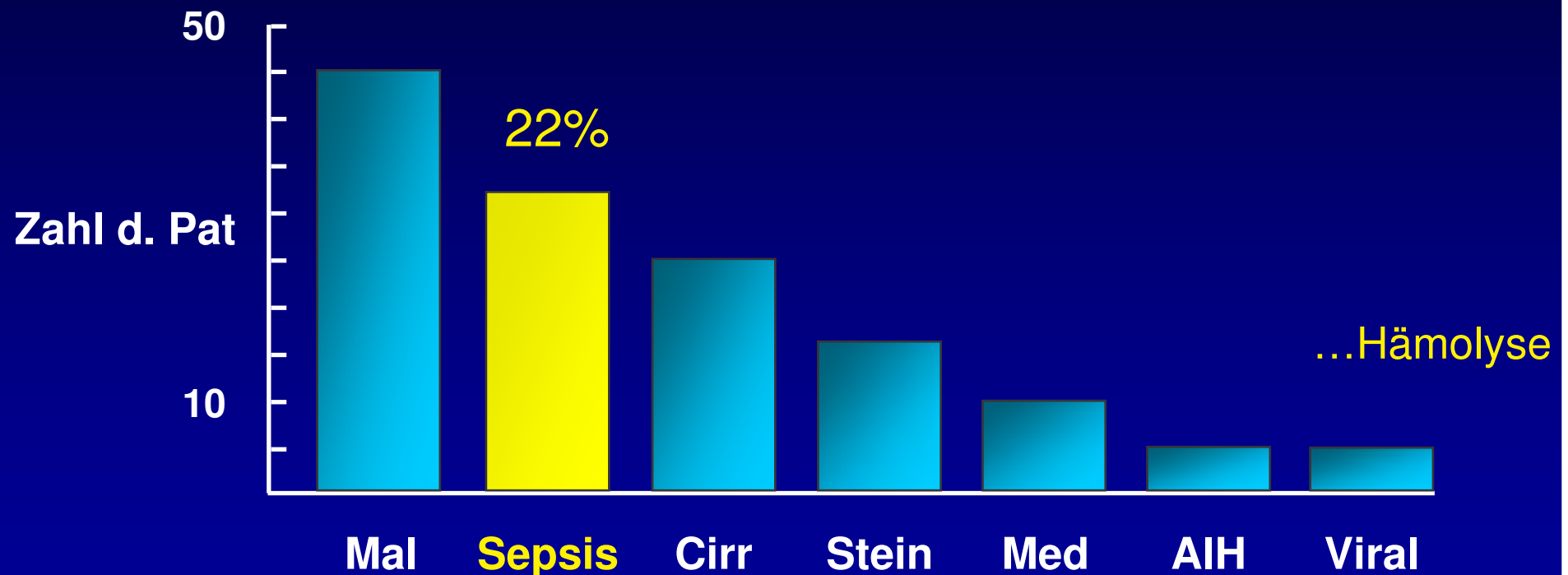
Agenda

- Erhöhte Leberwerte (im KH)
- **Ikterus (beim hospitalisierten Pat.)**
- Neues im Management von Leber-KH



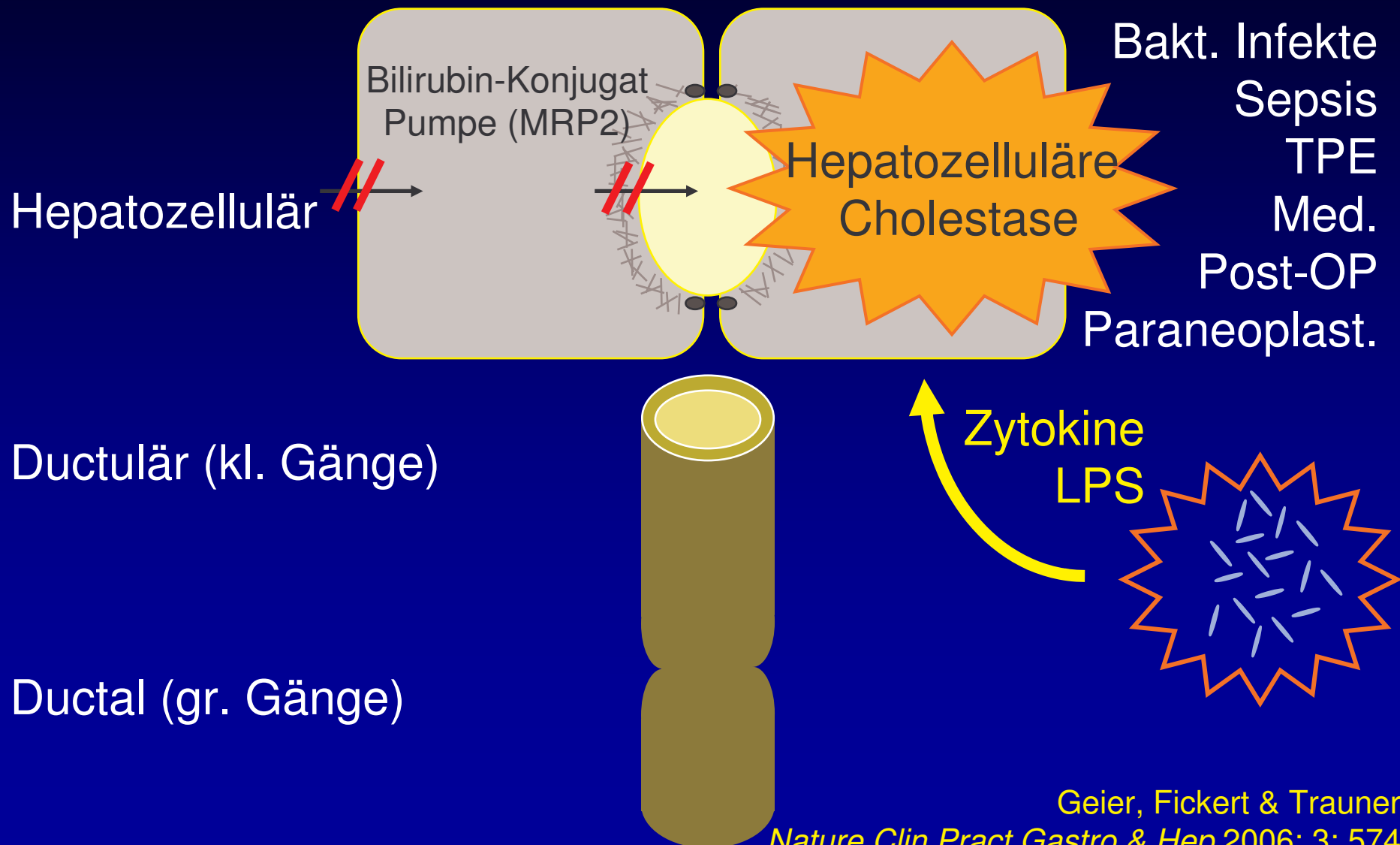
Ursachen eines Ikterus beim hospitalisierten Patienten

Gilbert-Meulengracht (5-10% der Bev.)

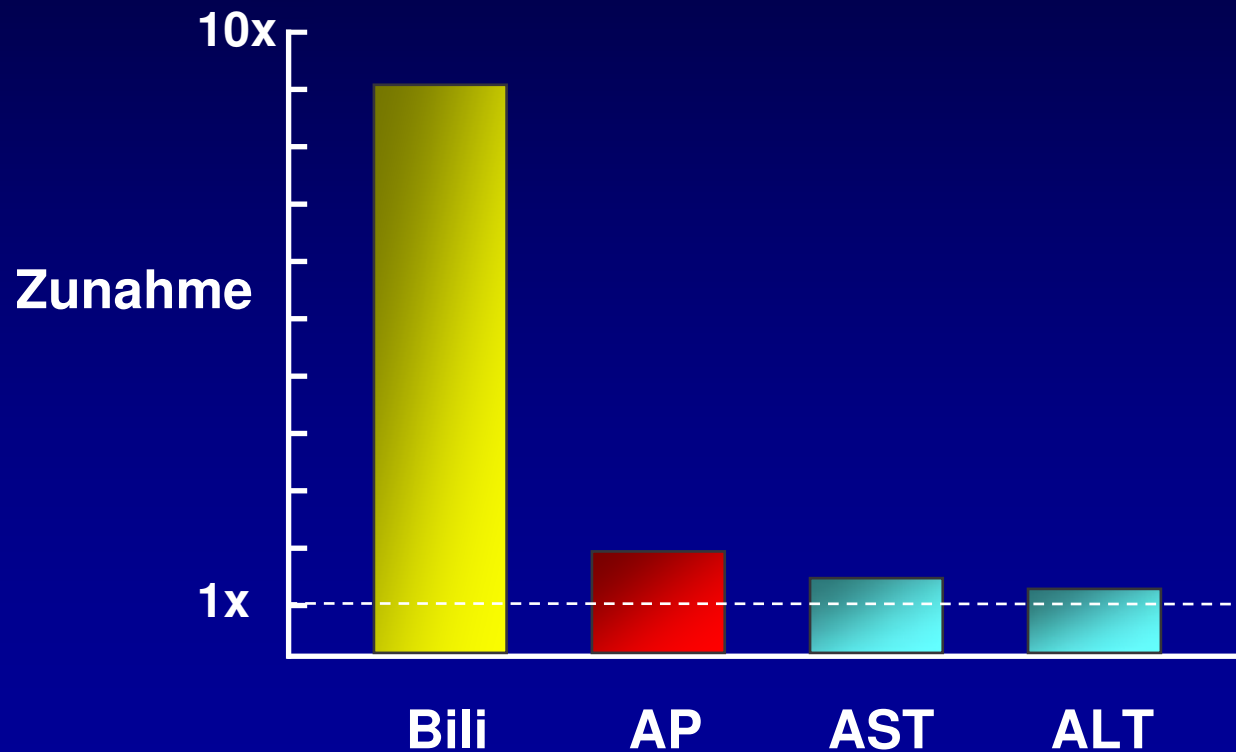


Whitehead et al., *Gut* 2001; 48: 409
Trauner et al., *Intensivmed* 2003; 40: 475

Sepsis-assoziierte Cholestase : Spektrum & mögliche Mechanismen

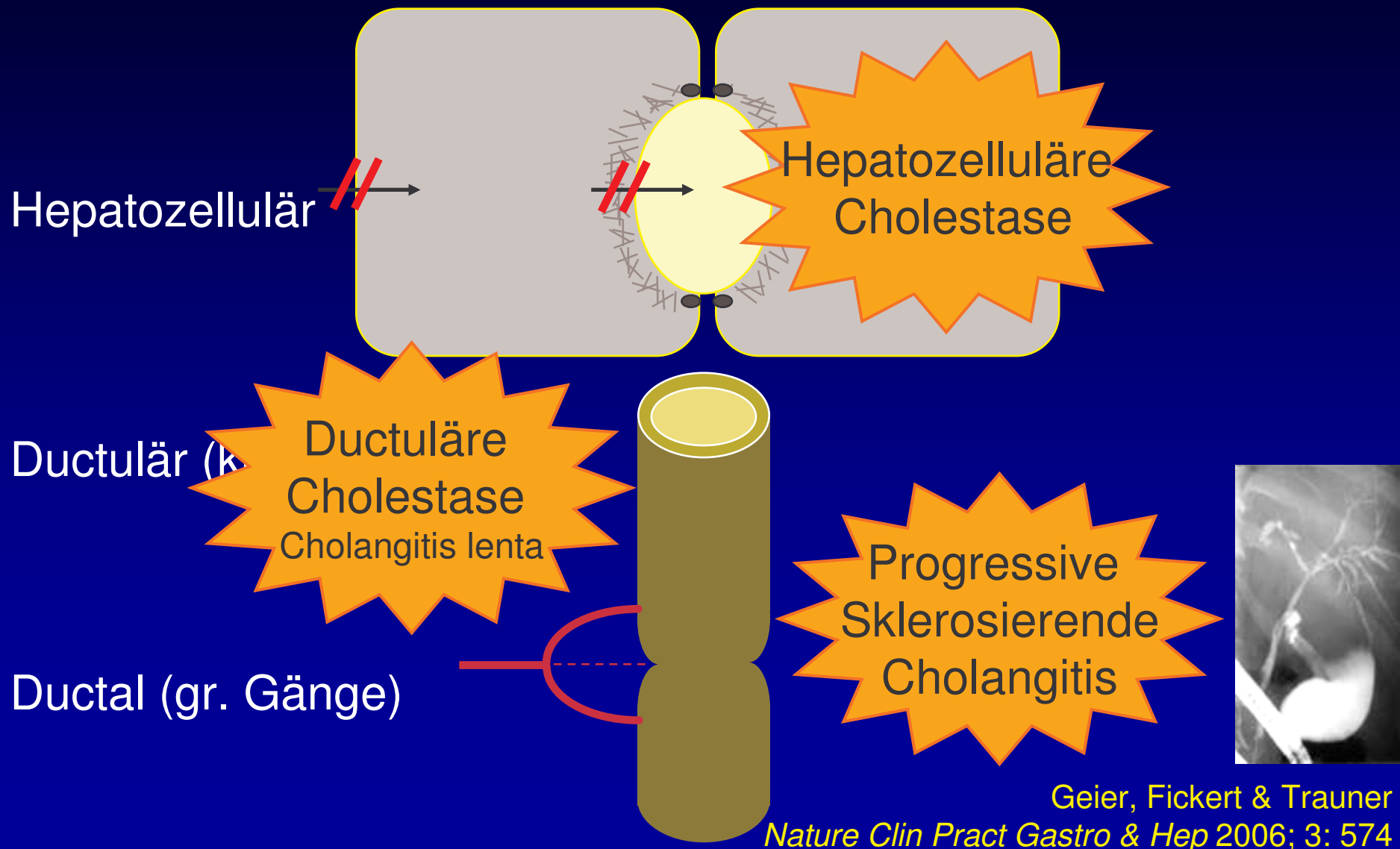


Labor bei Sepsis-assoziiierter Cholestase

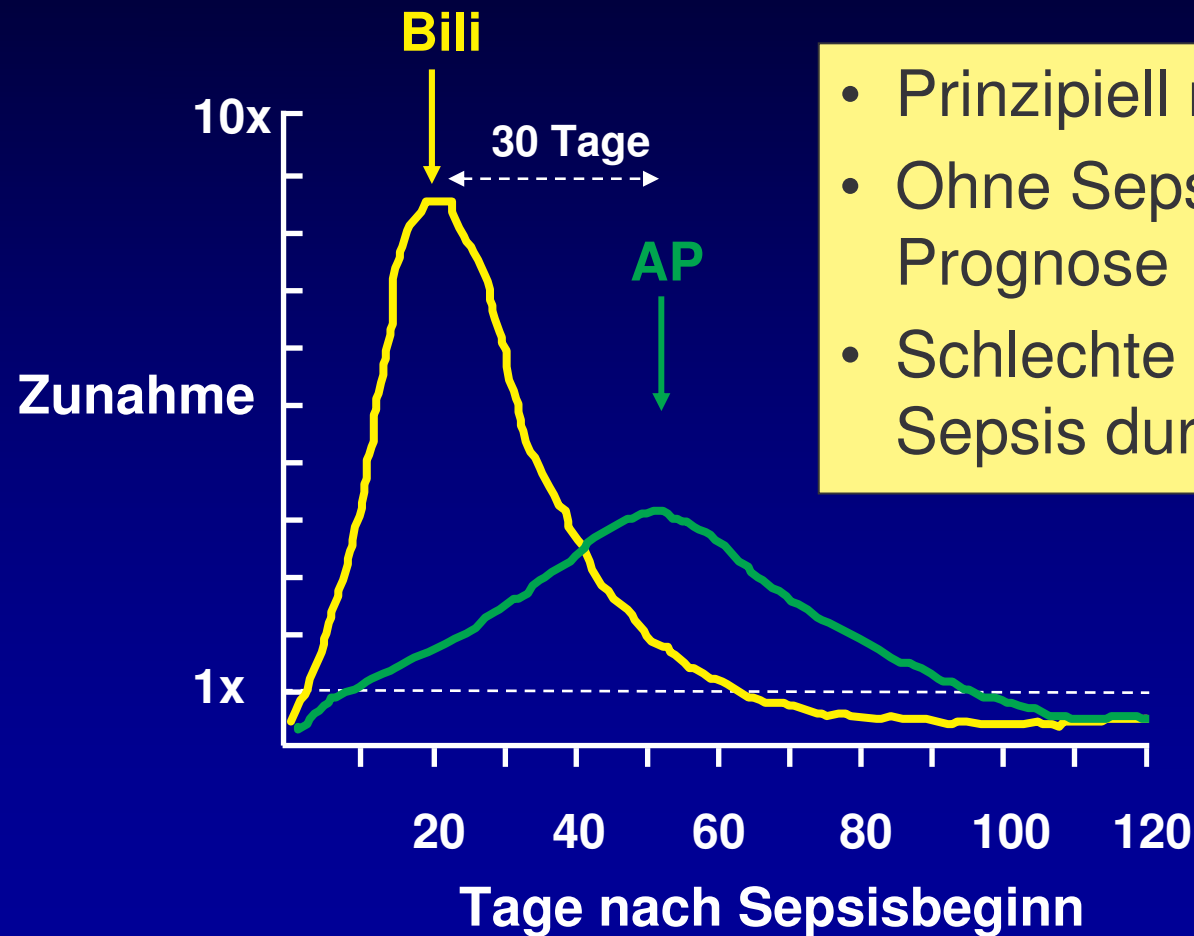


Zimmerman et al., *Gastroenterology* 1979; 77: 362
Trauner et al., *Intensivmed* 2003; 40: 475

Sepsis-assoziierte Cholestase : Spektrum & mögliche Mechanismen

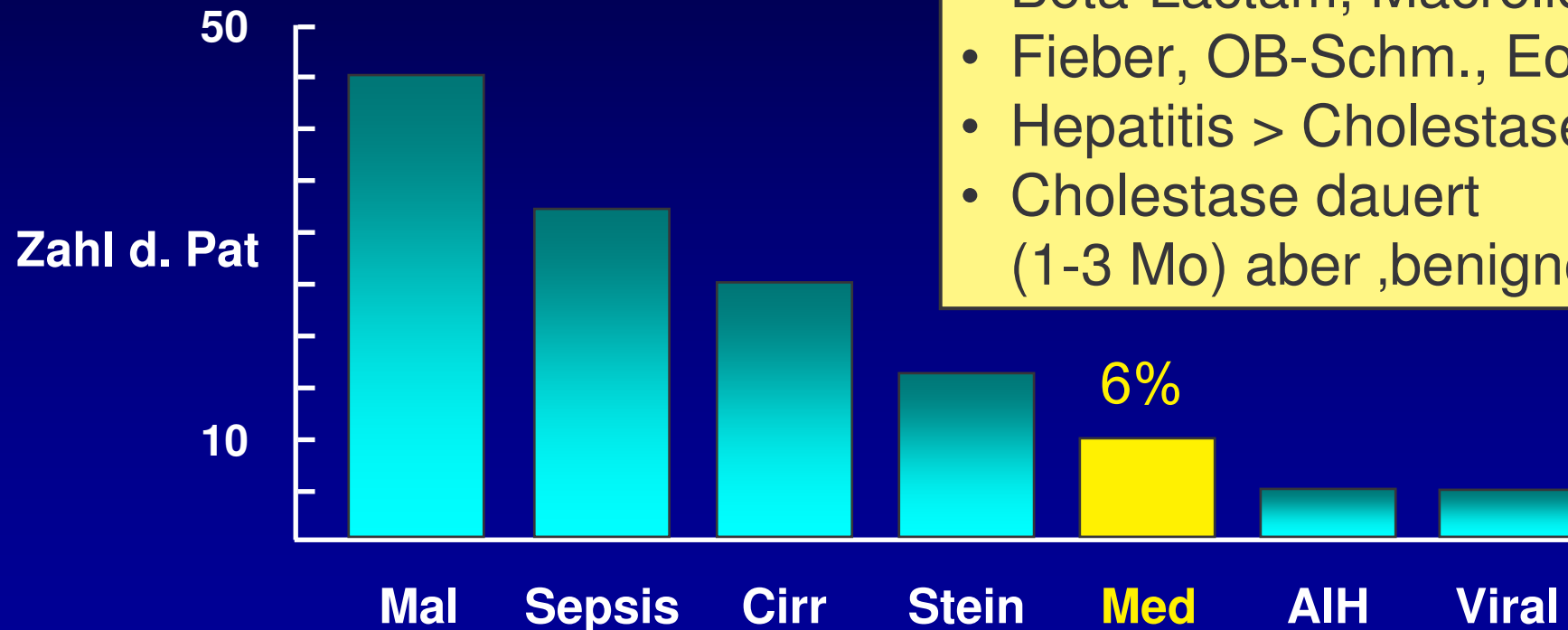


Protrahierter Verlauf der Cholestase bei schwerer Sepsis



- Prinzipiell reversibel
- Ohne Sepsis gute Prognose
- Schlechte Prognose bei Sepsis durch MOV

Ursachen eines Ikterus beim hospitalisierten Patienten



- Selten 1:10(0)000
- Latenz (2-3 Wo)
- Beta-Lactam, Macrolide
- Fieber, OB-Schm., Eos.
- Hepatitis > Cholestase
- Cholestase dauert (1-3 Mo) aber ‚benigner‘!

Whitehead et al., *Gut* 2001; 48: 409
Meier et al., *Eur Clin Pharmacol* 2005; 61:135
Andrade et al., *Gastroenterology* 2005; 129: 512


„Banale“ ALT Erhöhung

- **Asymptomatisch**, ALT <3-5x ULN
- **Anikterisch**, Bili normal
- z.B.:
 - 50% Clindamycin
 - 31-44% Paracetamol (4g/d*)
 - 20% Isoniazid
 - 15% Ciprofloxacin
 - 1% Amoxicillin
- **Normalisierung** (trotz weiterer Exposition)
- **Keine** Nekrosen oder Entzündung

* Watkins et al., *JAMA* 2006; 296: 87

„10er Regel“ nach Hyman Zimmerman

Hy's Rule

- 
- 1(-10)% der Pat. ALT > 3-5 x ULN
(milde Schädigung, meist Toleranz)
 - Davon 10% Symptome + Ikterus
(Nekrose)
 - Davon 10% Akutes Leberversagen
(OLT oder Tod)
 - INH, Methyldopa
 - Diclofenac, Dantrolen
 - Phenytoin, Halothan

Ikterus ist nicht gleich Ikterus!

„Gehört dazu“

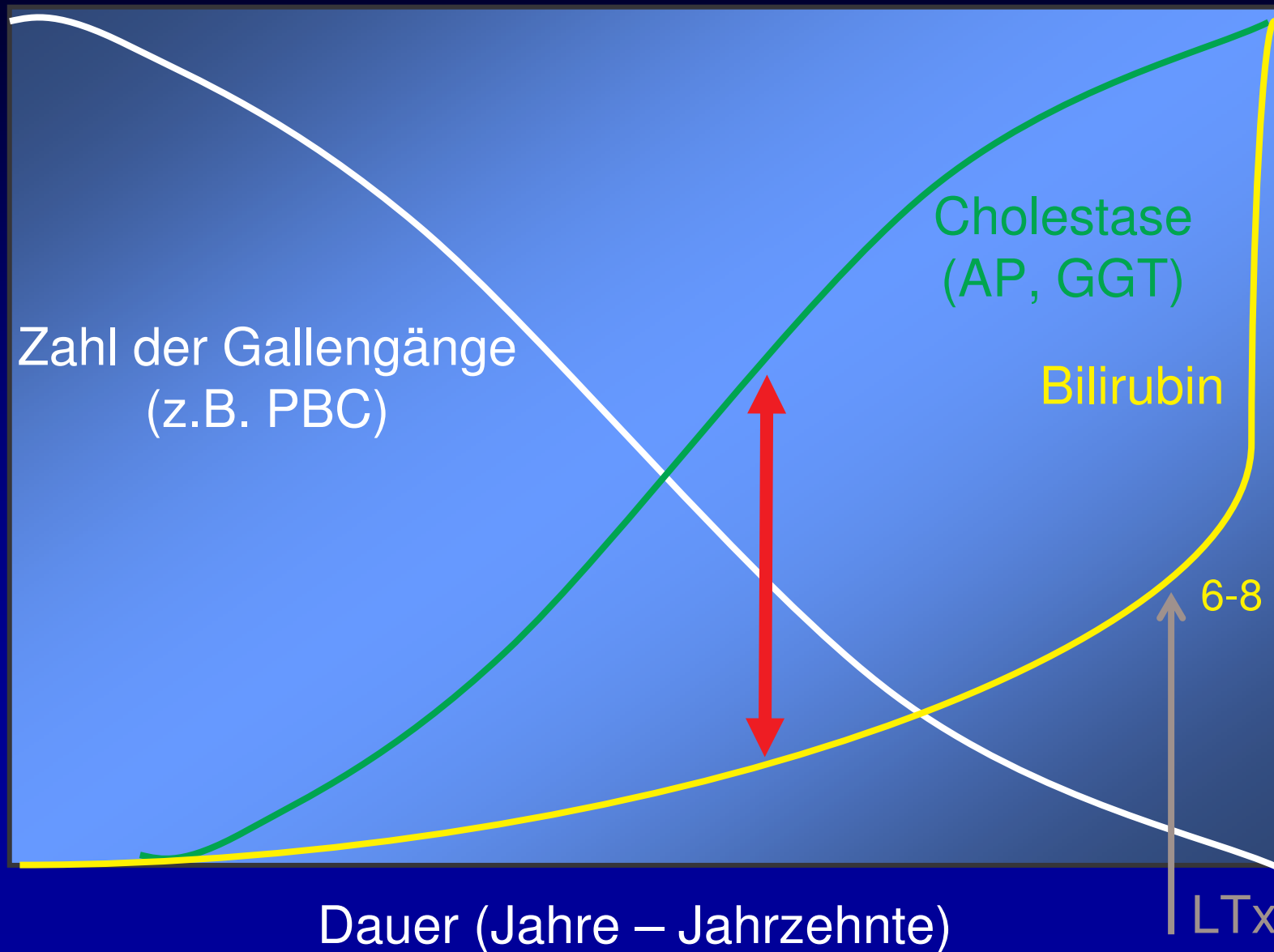
- Akute Virushepatitis
- Med.-tox. Cholestase
- Biliäre Obstruktion

Alarmsignal

- Med.-tox. Hepatitis
- Sepsis
- Leberzirrhose
- Chron. VBDS (PBC)

- Konj. Bili relativ untoxisch
- Bedeutung als Marker
- Bili Höhe immer in Bezug zu Ursache sehen!

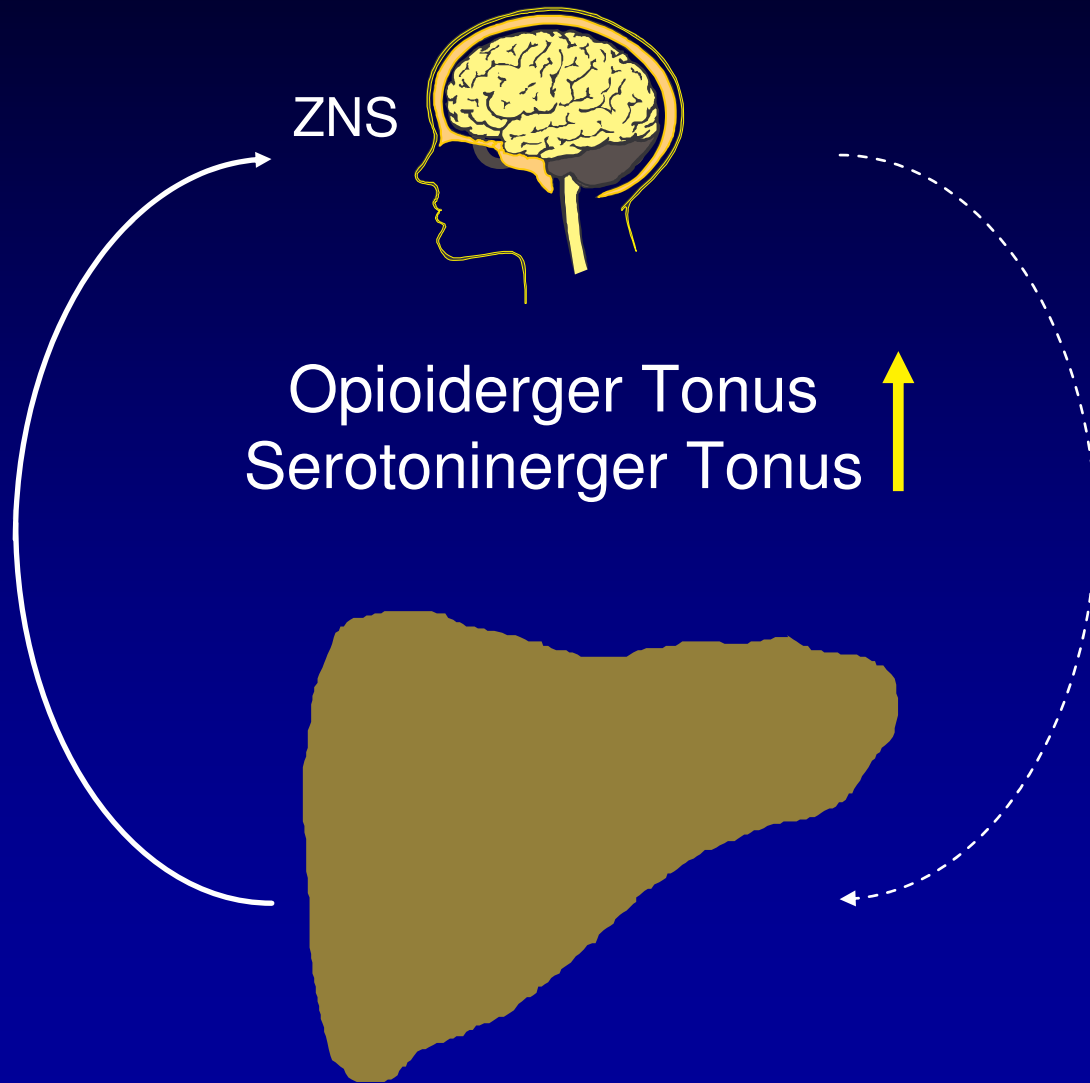
Chronische Cholestase bei VBDS: Initial ohne Ikterus!



Agenda

- Erhöhte Leberwerte (im KH)
- Ikterus (beim hospitalisierten Pat.)
- **Neues im Management von Leber-KH**
(Kompl. d. Leberzirrhose - siehe Vorjahr)

Zentrale Ursache von Pruritus & Müdigkeit



Therapeutische Konsequenz:

- Naloxon
- Nalmefen
- Naltrexon
- Codein
- Ondansetron

Nebenwirkungen:
Entzugssymptome!

Stufen-Therapie des Pruritus

- UDCA bei Schwangerschaftscholestase
- Colestyramin, Colestipol
- Opiat-Antagonisten
- Rifampicin (chron.)
- Extrakorporale Leberunterstützung
- Lebertransplantation

Virushepatitis

- CHC

- PEG-IFN + Ribavirin (nach Genotyp)
- Modifikationen nach Virologic Response
- Auch bei normaler ALT (PNALT 20-50%)
- Zukunft: Albuferon, Protease-Inhibitoren

- CHB

- HBeAg positiv vs. **negativ** (40%, aggr.)
- PEG-IFN, Lamivudin, Adefovir
- Neu: Entecavir, Tenofovir, Telbivudin
- Cave: Carrier-Reaktivierung (Immunsuppr.)

Nicht-alkoholische Fettleber- Erkrankung (NAFLD): Spektrum

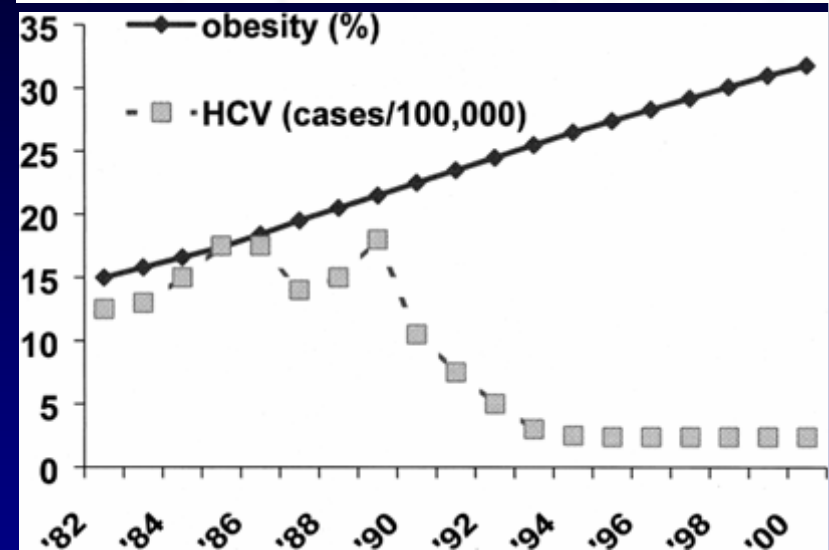
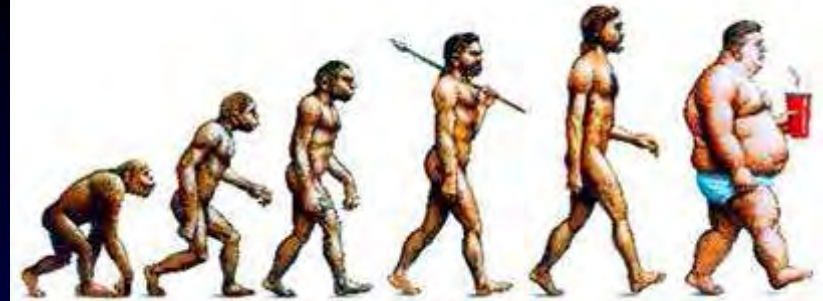


**Hepatozelluläres
Carcinom**

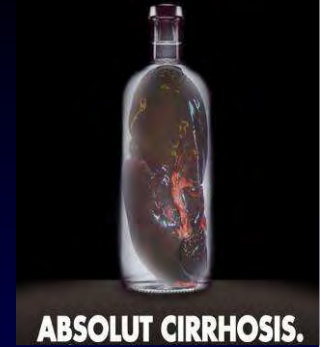
Bis zu 25%

NASH

- **Gewichtsreduktion**
 - Diät & Bewegung
 - Gastric Banding (MO)
 - Orlistat (MO)
- **Glitazone, Metformin**
- UDCA?
- Sicher (HLP): Statine

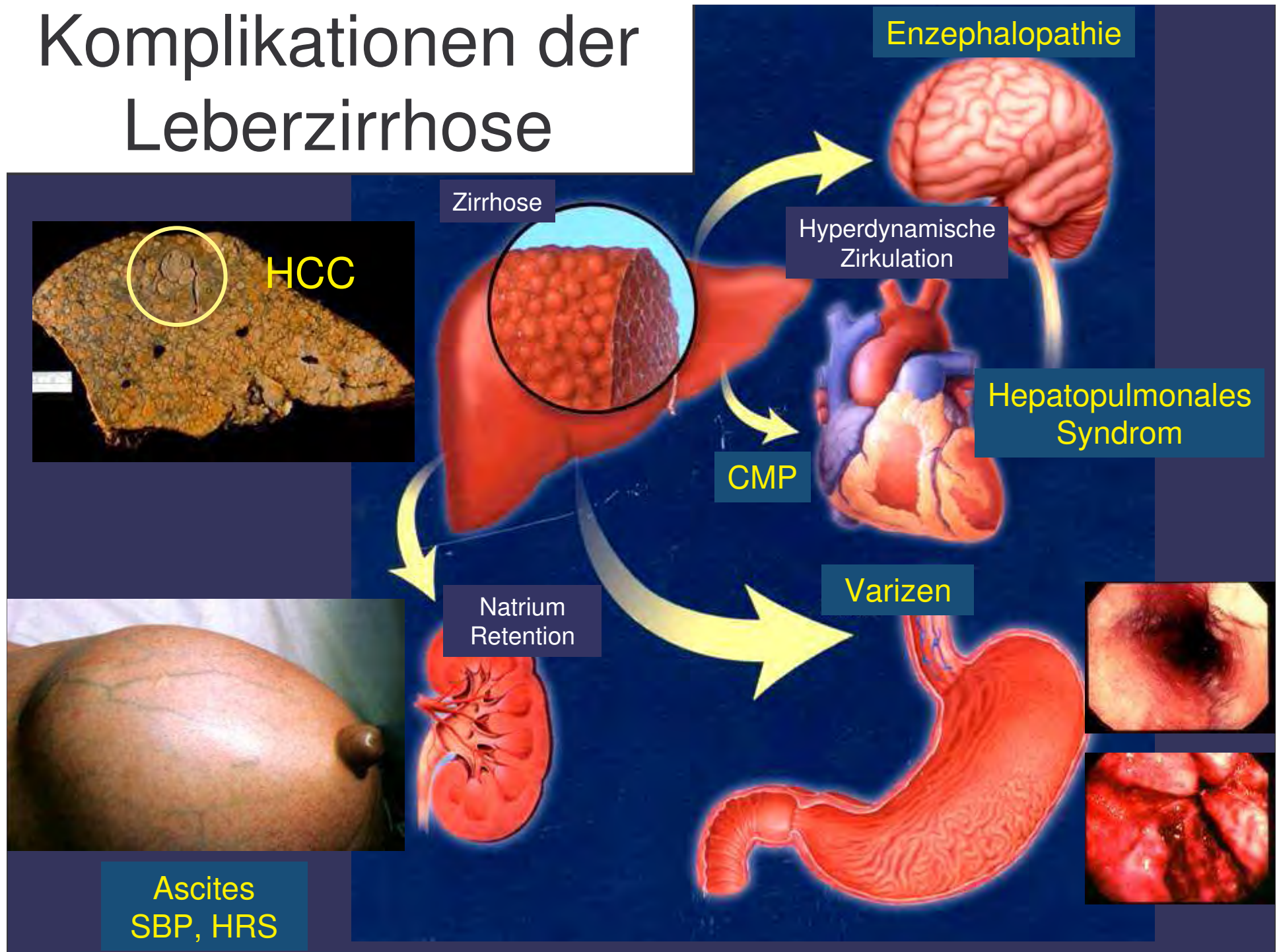


Alkoholische Hepatitis



- **Schweres akutes KH-Bild**
 - Fieber, Leukos, Ikterus, Koagulopathie
- **Hohe Spitals-Mortalität (50%)**
- **Therapie**
 - Alkoholkarenz
 - Adäquate antibiotische Therapie
 - Pentoxifyllin, Albumin
 - *Kontroversiell:* Steroide
 - *Experimentell:* Remicade, Etanercept

Komplikationen der Leberzirrhose



Last but not Least: Bitte beim Zirrhotiker beachten!

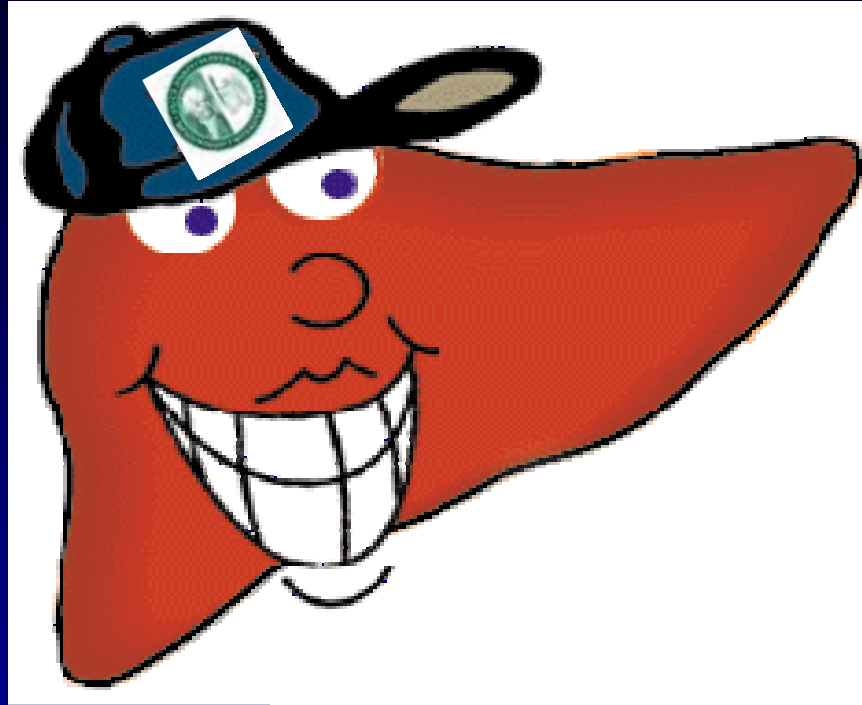
- Antibiotikaprophylaxe bei invasiven „Ereignissen“ (z.B. GI Blutung, Zahn)
- Humanalbumin bei Infekten (cave HRS)
- Ascitespunktion obligat (20% SBP!)
- Ascites nicht mit Furosemid wegspritzen
- Keine Dauer-Proteinrestriktion zur HE Prophylaxe

Was können Sie Ihrer Leber Gutes tun

- Bewegung, Gew.-Reduktion
- Alkoholkonsum
 - Lebensschwelle 100 kg
(20-30g/d – 15-10J)
 - Cave: Binge Drinking
 - Kofaktoren beachten
(Adipositas, Fe, HCV)
- Kaffee
- Hep A und B Impfung



Danke für Ihre Aufmerksamkeit !



Schöne Feiertage und einen
Guten Rutsch !

michael.trauner@meduni-graz.at