

*Fortbildungsveranstaltung
KH der Elisabethinen
20. April 2010*

Abklärung erhöhter Leberwerte: Wann, was, wie & warum?

Michael Trauner

Klinische Abteilung für

Gastroenterologie und Hepatologie

Universitätsklinik für Innere Medizin

Medizinische Universität Graz



Abklärung erhöhter Leberwerte

- Wann?
 - Akut/subakut – sofort (cave ALV)
 - Chronisch – elektiv (falls klin. Konsequenz)
- Was? }
• Wie ? } Stufenweises Vorgehen / Algorithmus
- Weiterführende DDx
- Klinische Konstellation & Relevanz wichtig
- Warum?
 - Therapie & Prognose



Leber-KH sind behandelbar & heilbar!

- Chronische Virushepatitis
 - C: Peg-IFN + Ribavirin (+DAAs)
Individualisierte Rx / GT & RVR (+IL28 SNP)
 - B: Peg-IFN, Nukleos(t)id-Analoga
HbeAg, GT (A vs. D), quantitatives HbsAg
- Fettleber: Lebensstil, (Ins.-Sensitizer)
- Hämochr.: Aderlass; Wilson: Chelatoren
- PBC, PSC, Overlap: Urso, (Budesonid)
- AIH: Steroide, Azathioprin



Eurostat – Todesursachen in Europa

3. Health

Causes of death



Table 3.1: Causes of death — standardised death rate, 2004

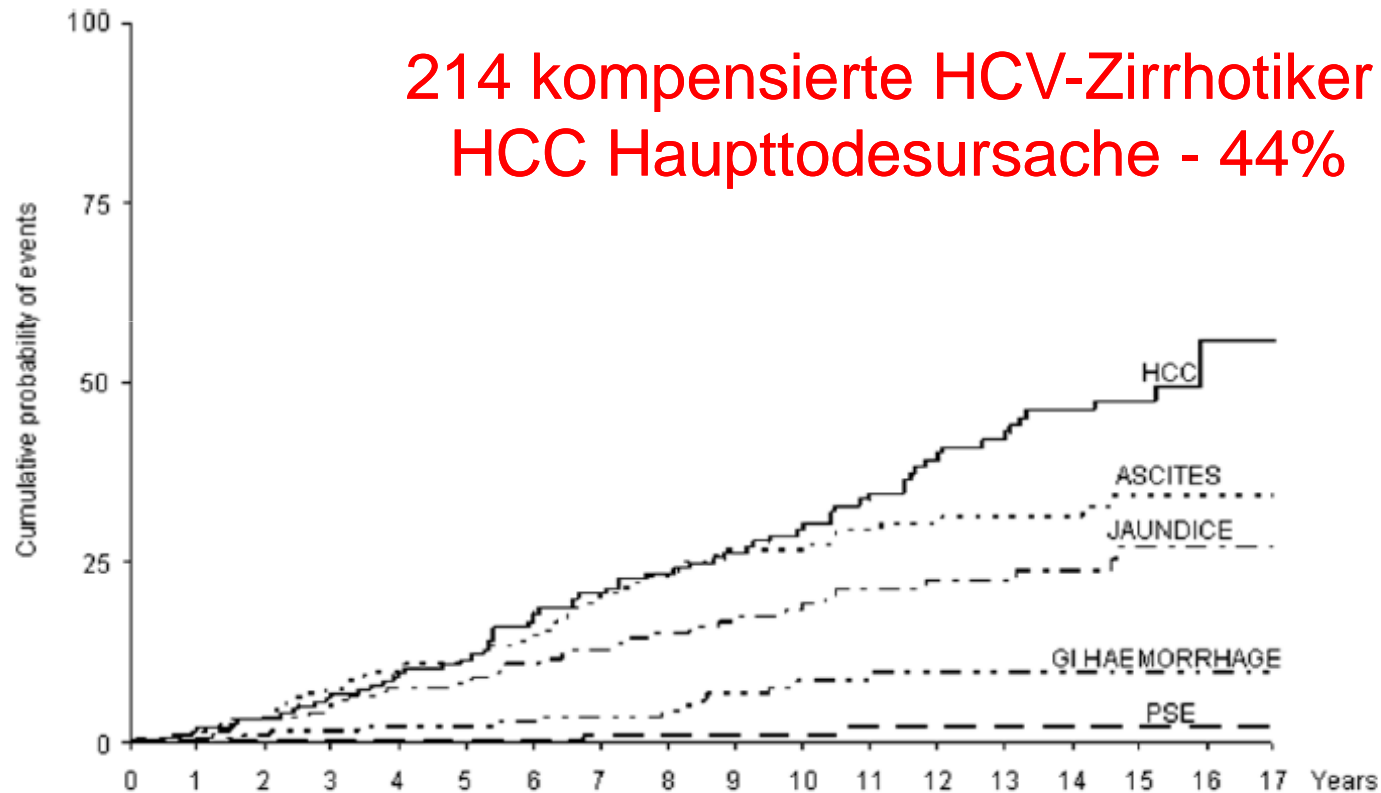
(per 100 000 inhabitants)

TPS00116 TPS00119 TPS00122 TPS00125 TPS00128 TPS00131
 TPS00134 TPS00137 TPS00140 TPS00143 TPS00146 TPS00149

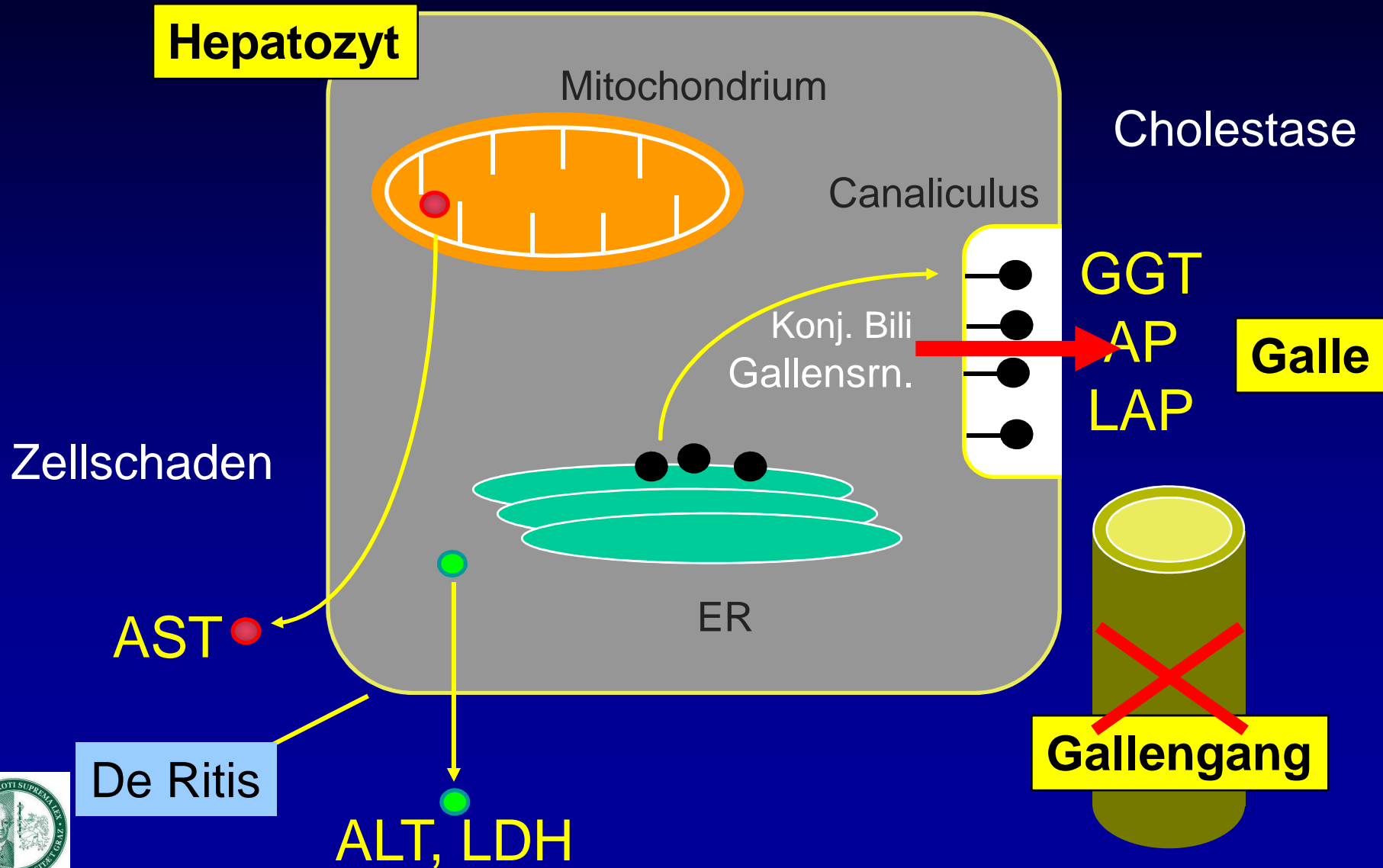
	Cancer (1)	Heart disease (2)	All acci- dents	Pneu- monia	Chronic liver disease	Sui- cide (3)	Diseases of the nervous system	Diabetes mellitus	Alcohol abuse	AIDS (HIV)	Homi- cide, assault	Drug depen- dence
EU-25 (4)	187.7	106.1	28.5	16.0	14.3	11.5	16.2	13.9	2.8	1.2	1.2	0.7
EU-15 (4)	180.5	93.4	25.0	15.7	12.9	10.1	16.8	14.0	2.8	1.4	0.9	0.8
Euro area (4)	180.1	87.6	26.4	13.4	13.7	10.8	15.9	14.7	2.9	1.7	1.0	0.7

Woran sterben heutzutage PatientInnen mit Leberzirrhose?

214 kompensierte HCV-Zirrhotiker
HCC Haupttodesursache - 44%

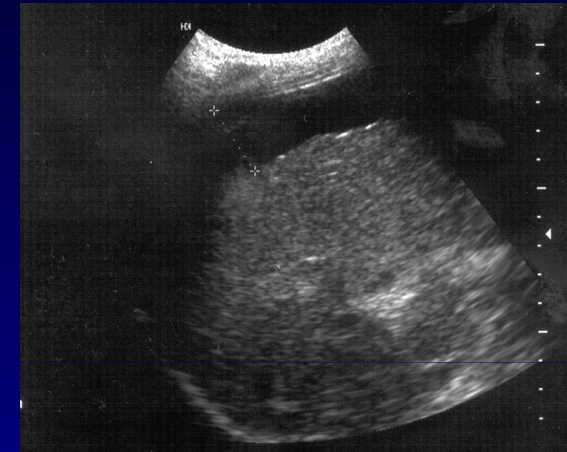


Ursprung der „Leberwerte“



„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



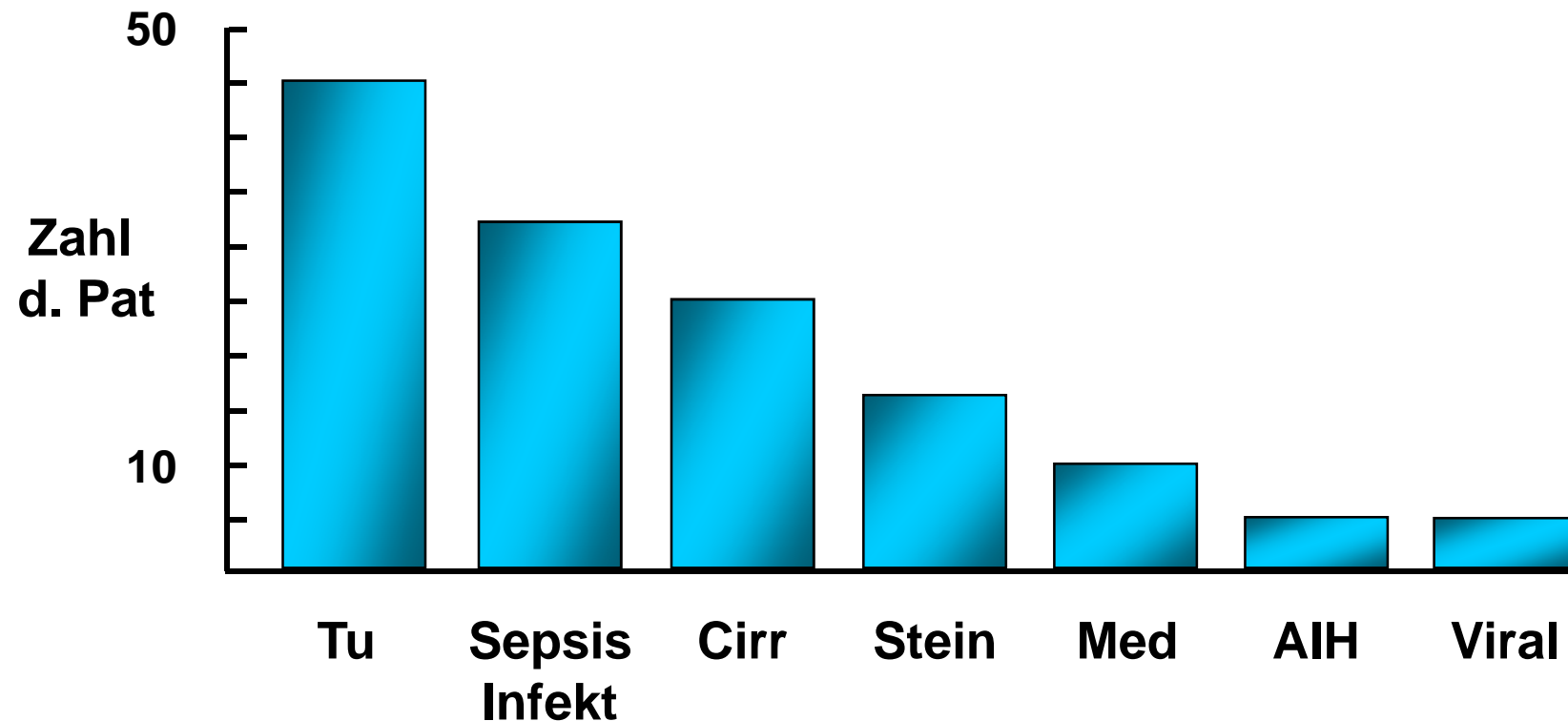
Zirrhose-
zeichen





Häufigste Ursachen eines Ikterus (Hospitalisierte PatientInnen)

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



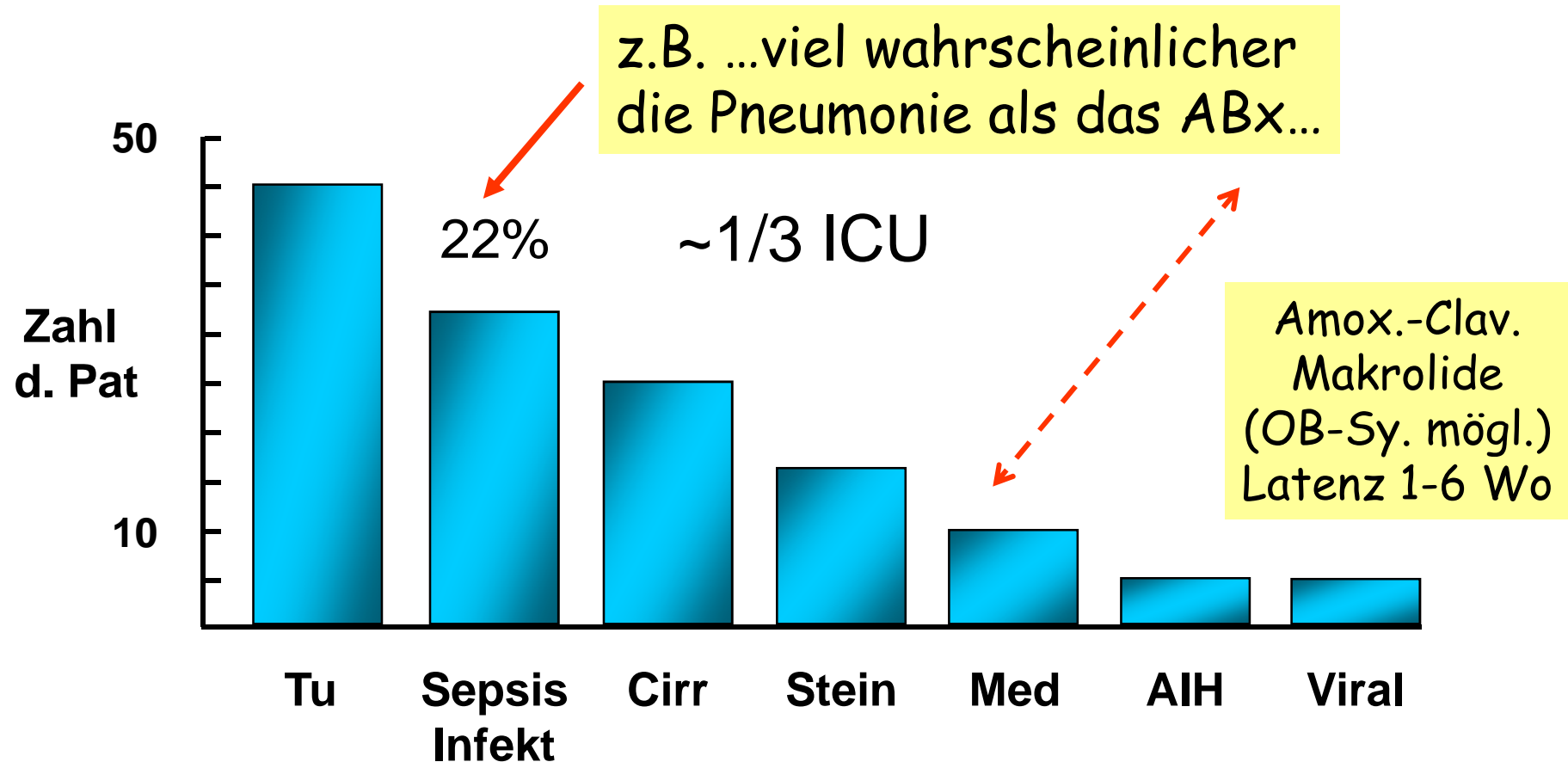
(...PBC, PSC)



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

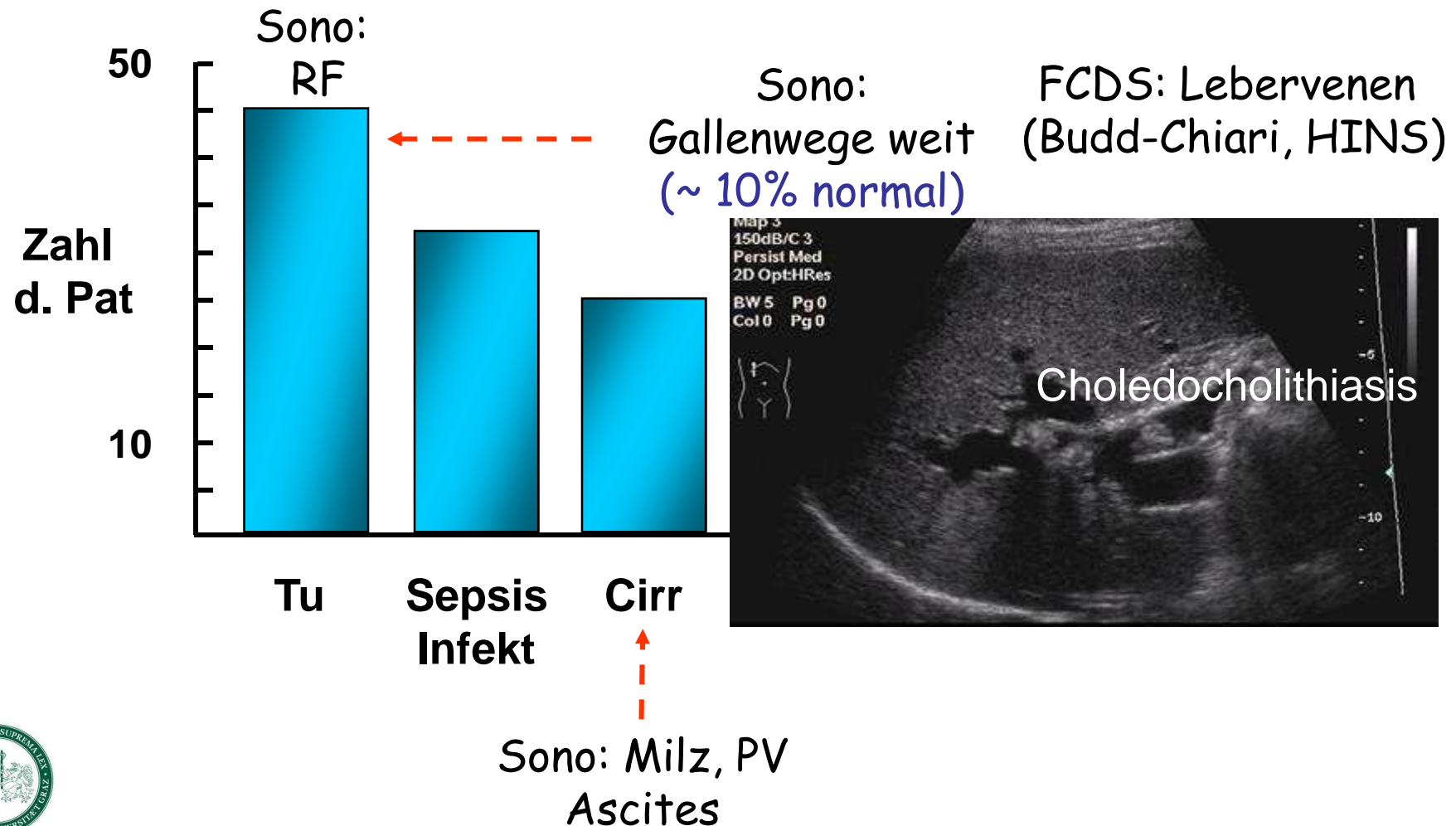


Häufigste Ursachen eines Ikterus (Hospitalisierte PatientInnen)





Häufigste Ursachen eines Ikterus (Hospitalisierte PatientInnen)



Transaminasenerhöhung: Reaktionsmuster

PERAKUT:

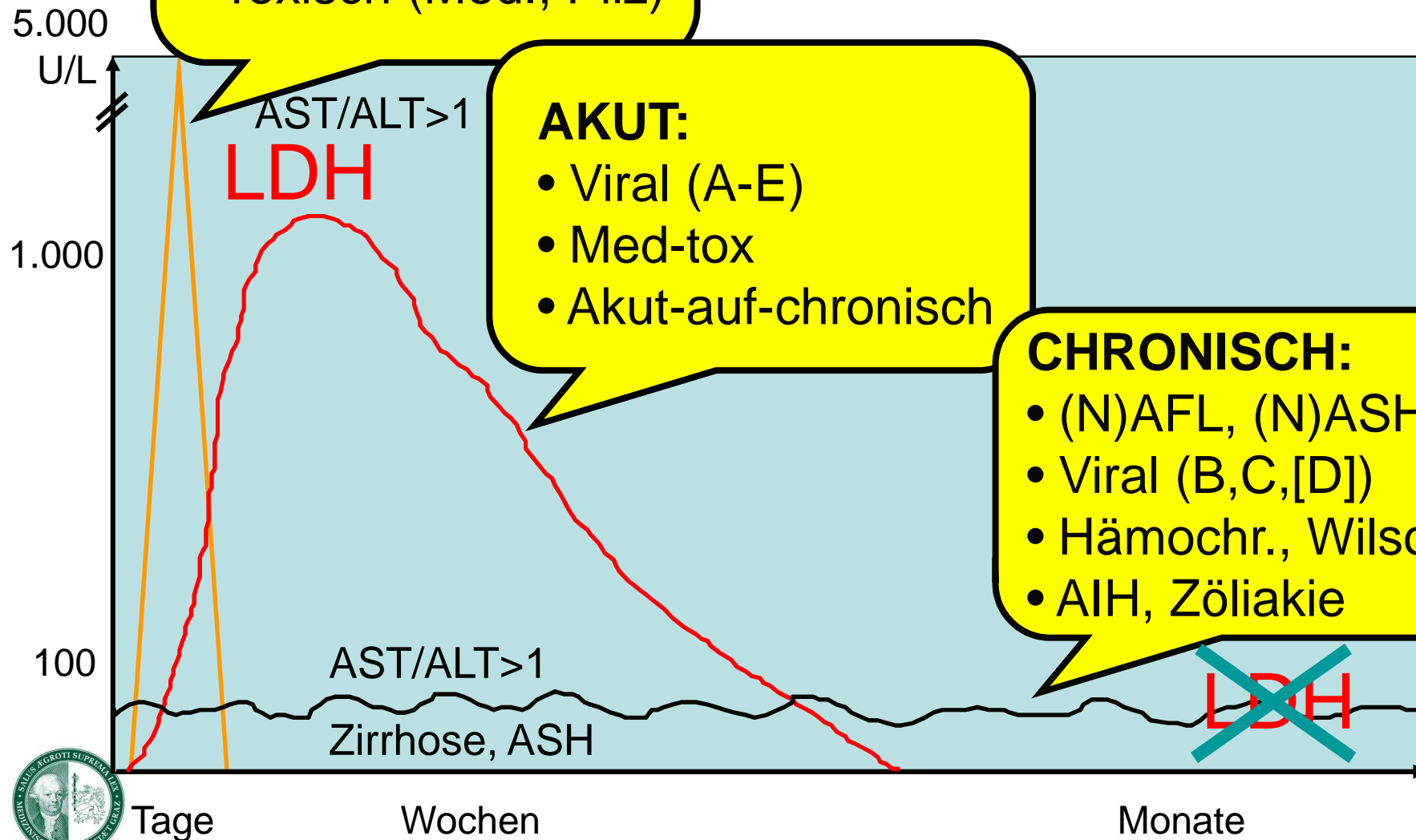
- Ischämisch
- Hypoxisch
- Toxisch (Med., Pilz)

AKUT:

- Viral (A-E)
- Med-tox
- Akut-auf-chronisch

CHRONISCH:

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



Transaminasenerhöhung: Reaktionsmuster

PERAKUT:

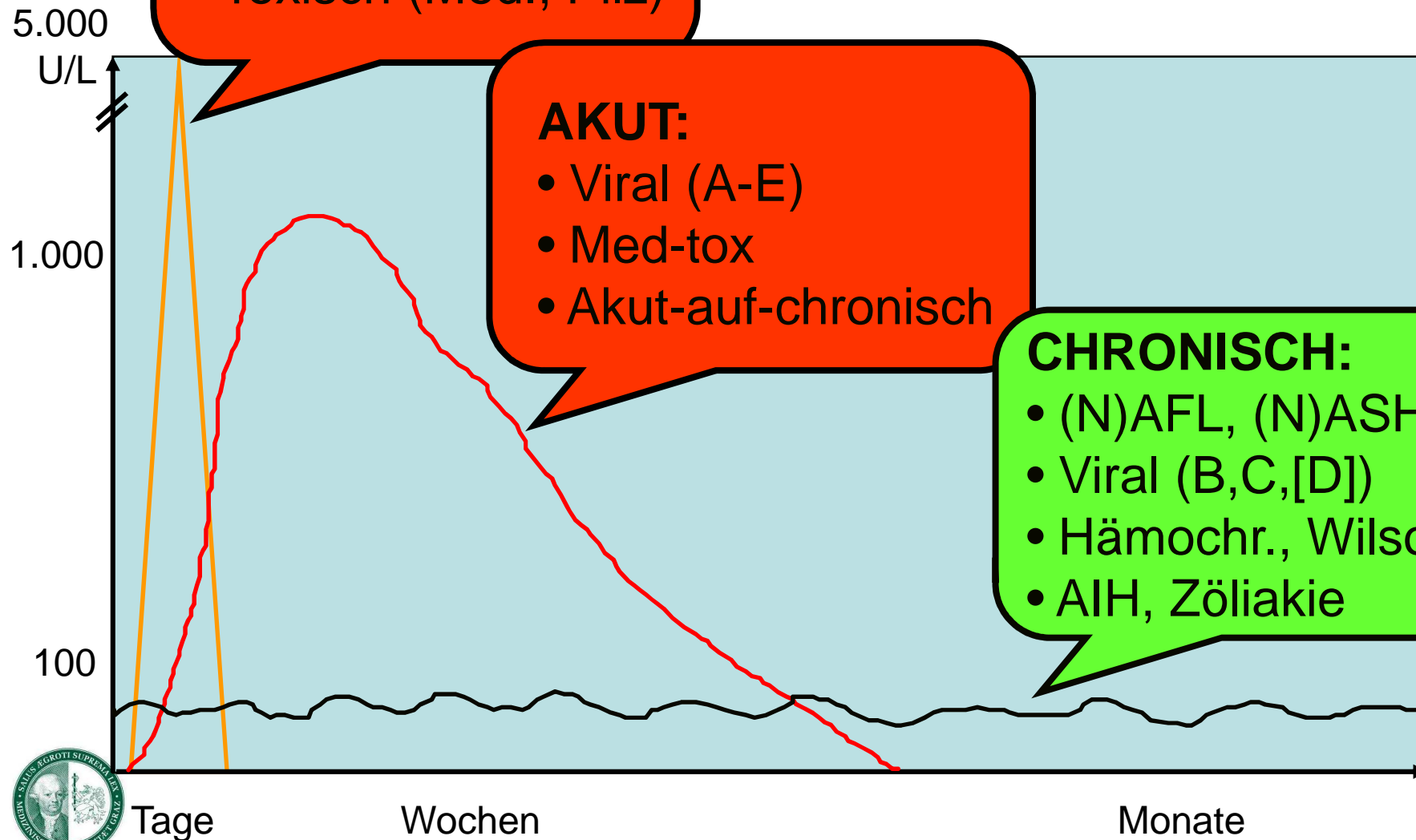
- Ischämisch
- Hypoxisch
- Toxisch (Med., Pilz)

AKUT:

- Viral (A-E)
- Med-tox
- Akut-auf-chronisch

CHRONISCH:

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



Aminotransferase Levels and Risk of Mortality from Liver Diseases

	ALT (IU/L)	No (men)	RR (95% CI)
"Normal"	< 20	37425	1.0 (0.7-1.4)
	20-29	36589	2.9 (2.4-3.5)
	30-39	11975	9.5 (7.9-11.5)
"Elevated"	40-49	4068	19.2 (15.3-24.2)
	50-99	3887	30.0 (25.0-36.1)
	≥ 100	589	59.0 (43.4-80.1)



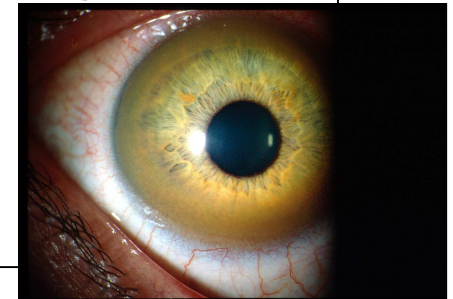
Chronische Hepatopathien

- Fettleber / -hepatitis: (nicht-)alkoholisch
- Viral: C>B (D) (((E?))))
- Hereditär: Hämochromatose, Wilson, AAT
- Autoimmun: AIH; PBC & PSC
- Medikamentös (meist akut: ABx, NSAR)
- Vaskulär: Budd-Chiari, VOD
- „Kryptogen“ (cave: oft NASH, Zöliakie)



DD Chronische Hepatopathien

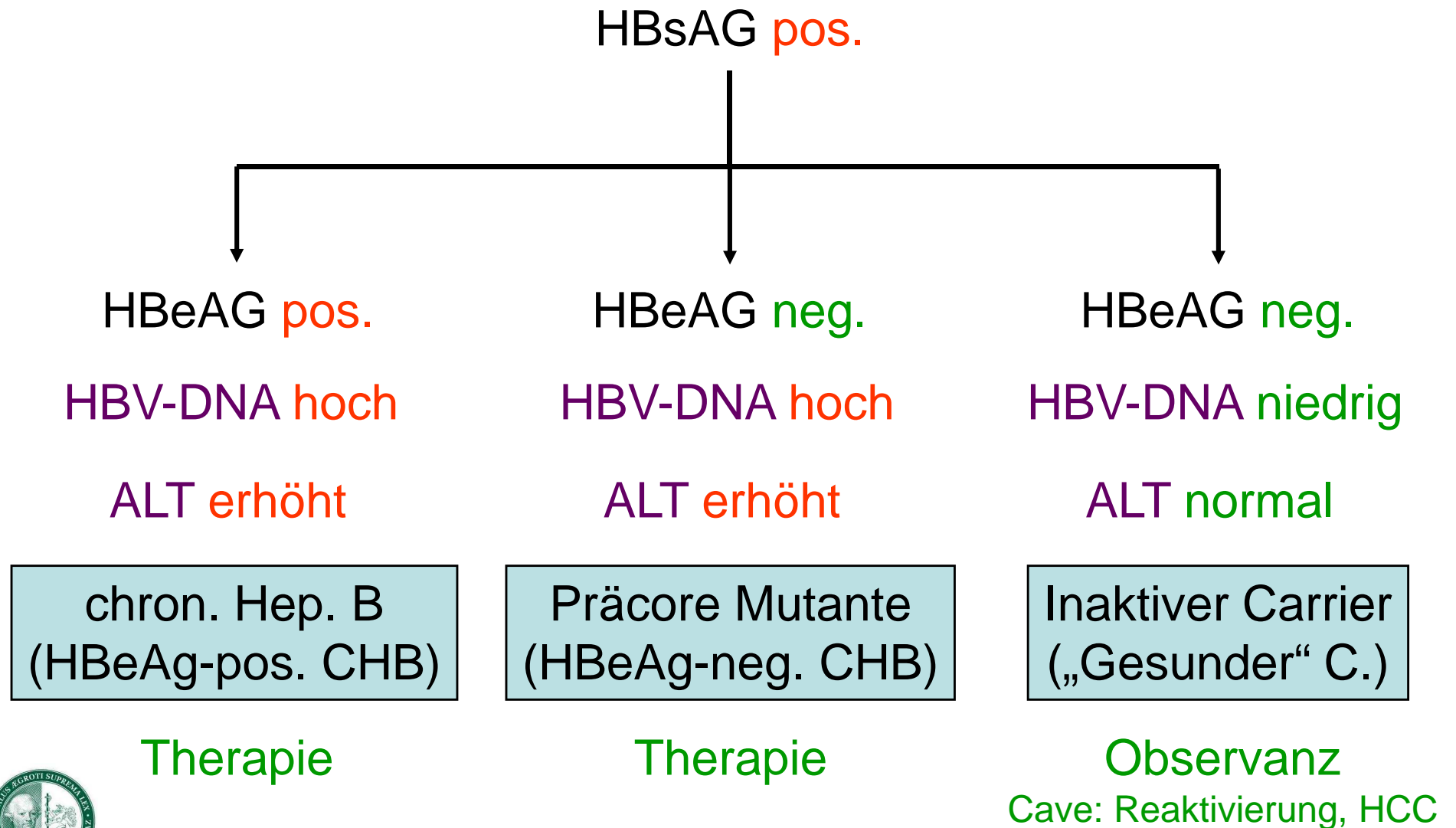
- I • Fettleber: **MCV, IgA, CDT, HOMA, HbA_{1c}**
- Viral: HCV-AK, HBs-Ag, HBe-Ag (PCR) **GT**
- Hereditär: Transf.-Sät., Ferritin, HFE Gen
- II • Autoimmun: ANA, SMA, AMA, MRCP
- Medikamentös: Anamnese (Latenz)
- Vaskulär: FCDS, MR(-Angio)
- „Kryptogen“: EMA, GTG



Wilson: Coeruloplasmin, Cu/24 Std.Harn, Spaltlampe



Chronische Hepatitis B Infektion

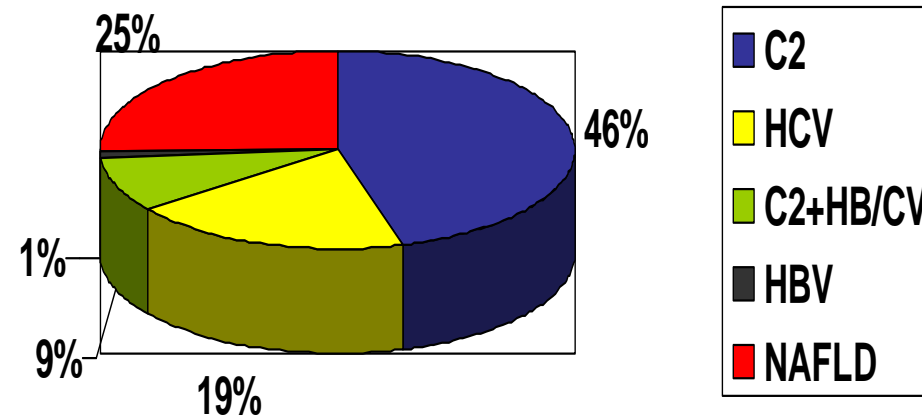


Chronische Hepatopathien

- Fettleber
- Viral
- Hereditär
- Autoimmun
- Medikamentös
- Vaskulär
- „Kryptogen“

Prevalence and Etiology of Altered Liver Tests: A Population-Based Survey in a Mediterranean Town

Gaspare Maria Pendino,¹ Andrea Mariano,² Pasquale Surace,³ Carmelo Antonio Caserta,¹ Maria Teresa Fiorillo,³



(HEPATOLOGY 2005;41:1151-1159.)



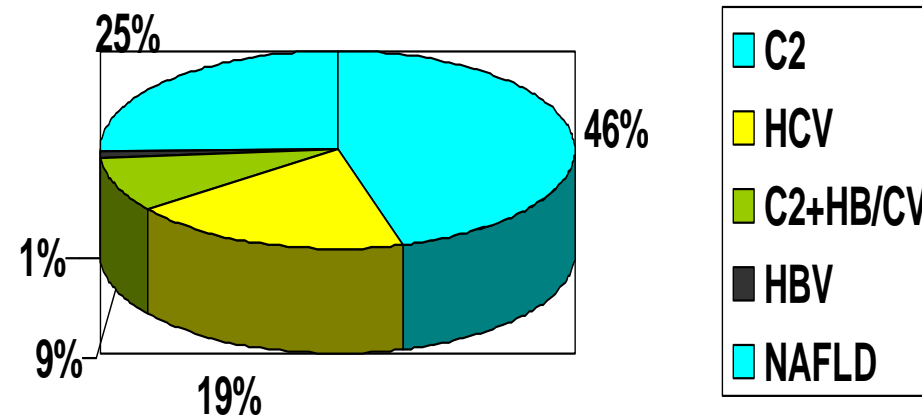
Chronische Hepatopathien

- **Fettleber**

- Viral
- Hereditär
- Autoimmun
- Medikamentös
- Vaskulär
- „Kryptogen“

Prevalence and Etiology of Altered Liver Tests: A Population-Based Survey in a Mediterranean Town

Gaspare Maria Pendino,¹ Andrea Mariano,² Pasquale Surace,³ Carmelo Antonio Caserta,¹ Maria Teresa Fiorillo,³



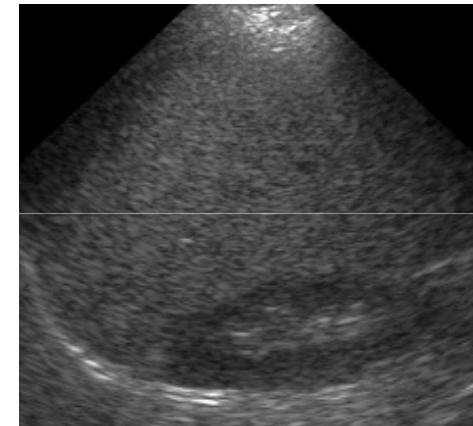
(HEPATOLOGY 2005;41:1151-1159.)



(Zufalls-)Befund ‚Fettleber‘

58% der Gesamt-Bevölkerung (n=6917)

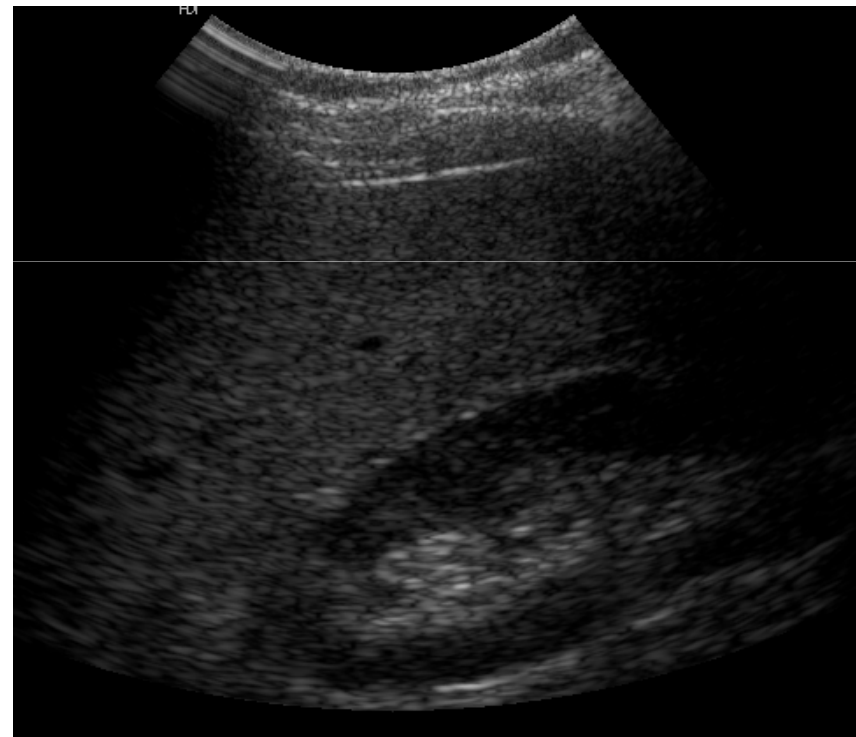
- Labor: Leitenzym GGT (>ALT)
- Sono: erhöhte Echodichte
- Cave: sonographischer „LPS“ ist nicht immer eine Fettleber !
- DD Fettleberhepatitis (NASH)
- DD andere Hepatopathien
- Komorbidität möglich (z.B. CHC + DM)



Bellentani et al., *Ann Int Med* 2000; 132: 112-117
„Dionysos Studie“ (Norditalien): Sono + Labor

Fettleber - Wichtige Ursachen

- Alkoholisch
- Nicht-alkoholisch
- Medikamente
- Viral (HCV GT3)
- Hämochromatose
- Mb. Wilson



„Leitenzym“ GGT

Kardiovaskulärer
Risikoindikator

- Steatose
 - Alkohol (oft fluktuierend, MCV, CDT)
 - Nicht-alkoholisch (NAFLD)
- Enzyminduktion (medikamentös)
- (frühe) biliäre Erkrankungen (PBC)
- Raumforderung
- Infiltrationen



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

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

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

NAFLE & NASH - Hepatische Manifestation des Metabolischen Syndroms



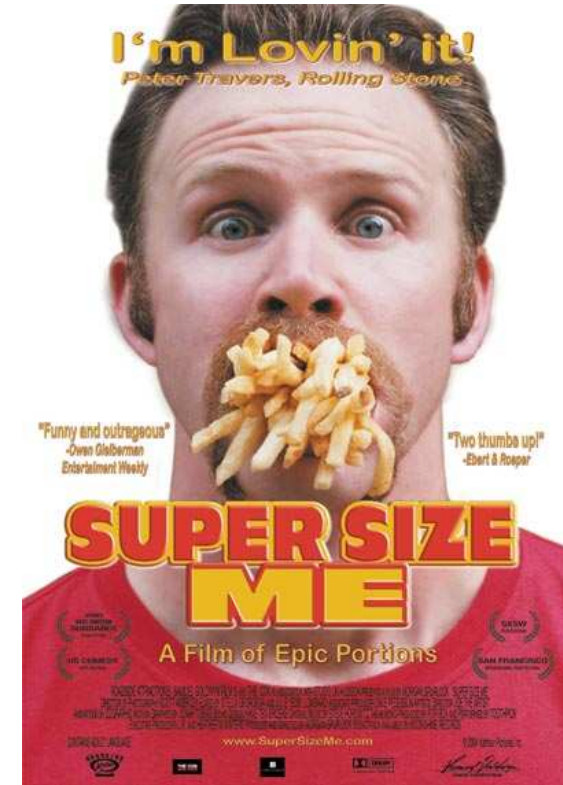
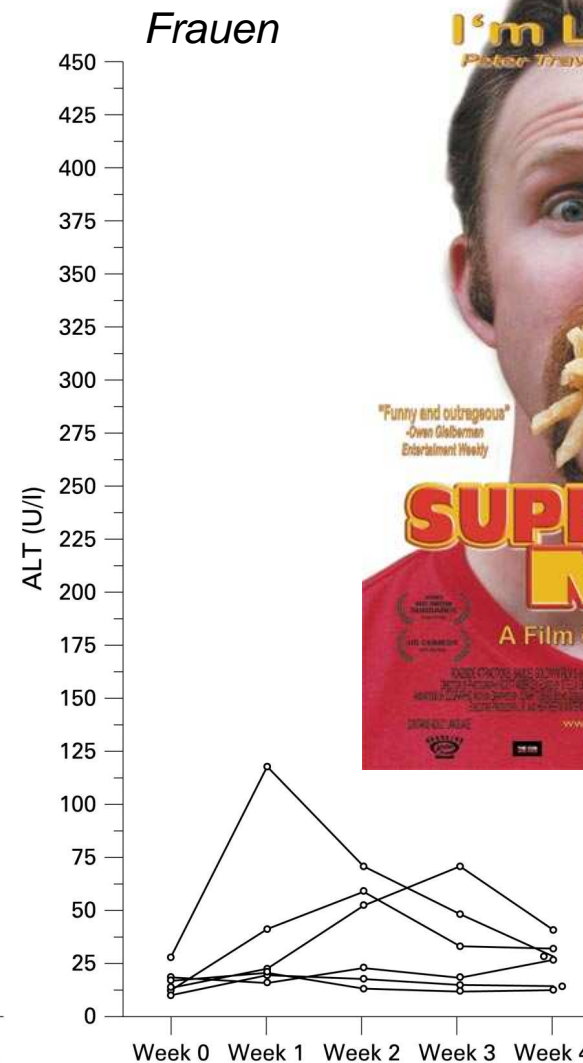
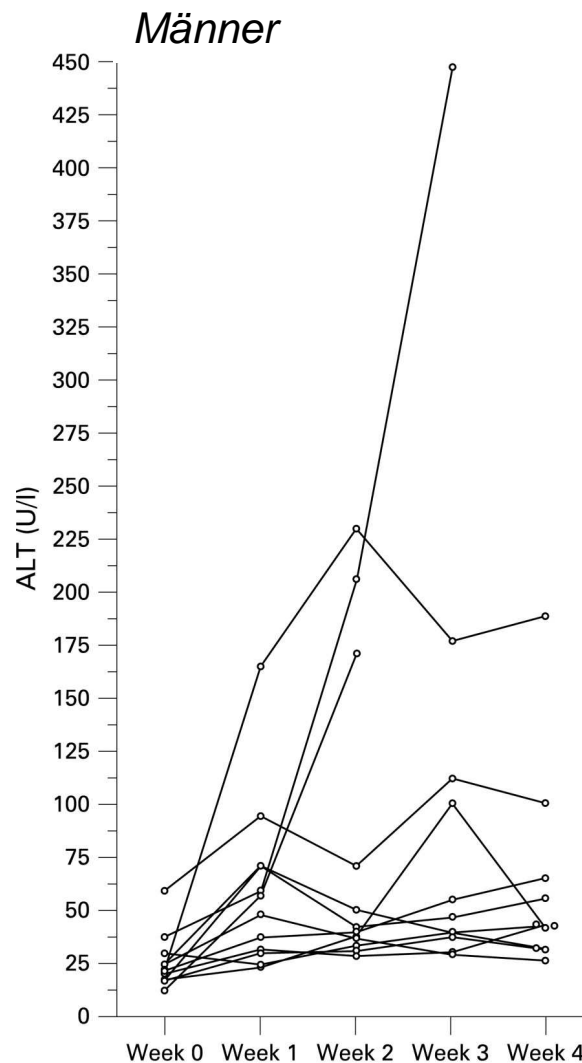
- Adipositas (40-100%)
- DM II (20-75%)
- Dyslipidämie (20-80%)
- Art. Hypertonus
- Insulinresistenz

Andere Ursachen (2°):
Med., TPE, Bact. Overgrowth

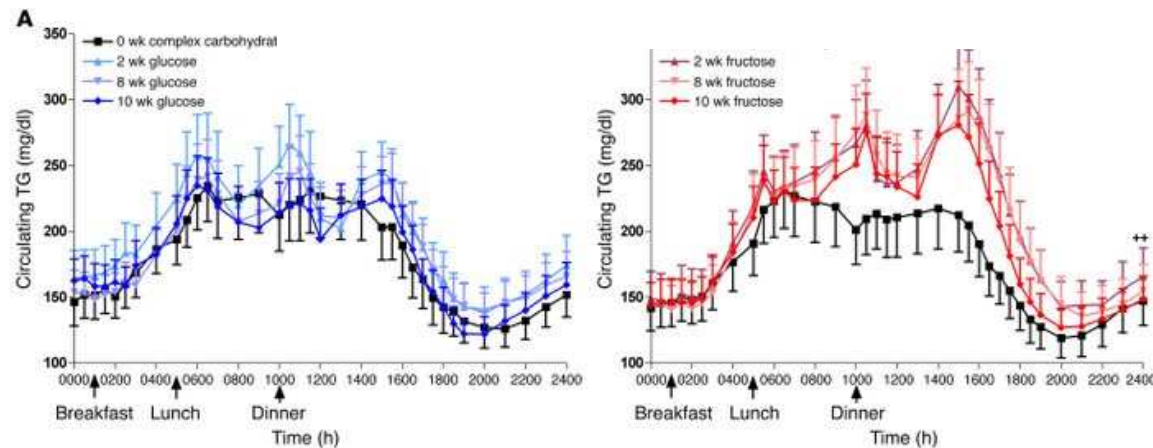
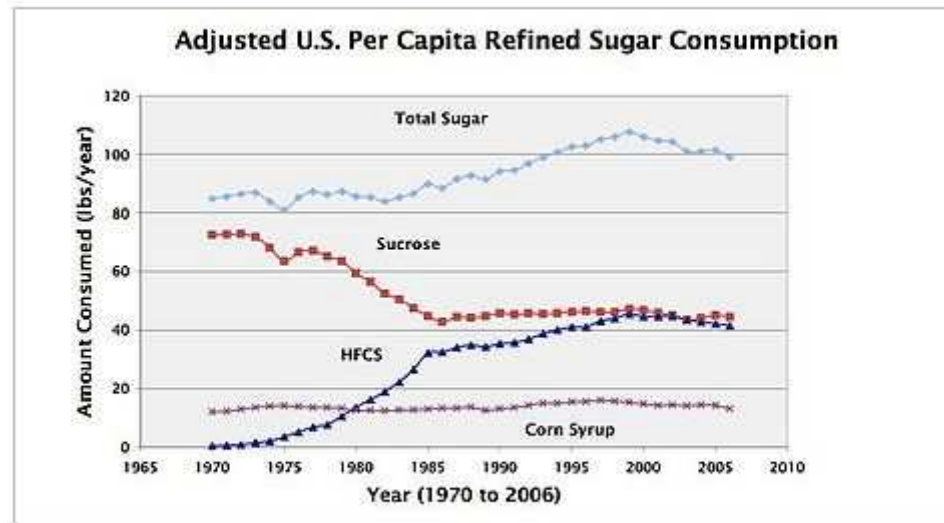


Chitturi et al., *Hepatology* 2002; 35: 373
Marchesini et al., *Hepatology* 2003; 37: 917
Bugianesi et al., *Hepatology* 2005; 42: 987

Effekte von Fastfood („Supersize me“-Diät) auf Leberwerte (Transaminasen)



Effekte von Glukose vs. Fruktose auf Hepatischen Lipidstoffwechsel



Steirische Fettleber – *Foie Graz*

Wer „gut“ ißt trinkt
„gut“ und umgekehrt



Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

Alkohol
< 20-30 g/d
(< 40 g/w)



Erhöhte „Toxizität“?
Kalorienquelle

“Hinweise auf Alkohol“
(Fremd-)Anamnese
Fluktuierende GGT
MCV, IgA, CDT



**Effects of light-to-moderate alcohol consumption
on steatosis and steatohepatitis in severely
obese patients**

Helma P. Cotrim^a, Luiz Antônio Freitas^b, Erivaldo Alves^c, Alessandro Almeida^a,
Daniel S. May^a and Stephen Caldwell^d

Eur J Gastroenterol Hepatol 2009

Bacchus
(Rubens 1638)



Spektrum der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLE / NAFLD)

Steatose (NAFL)



Steato-Hepatitis (NASH)



Zirrhose

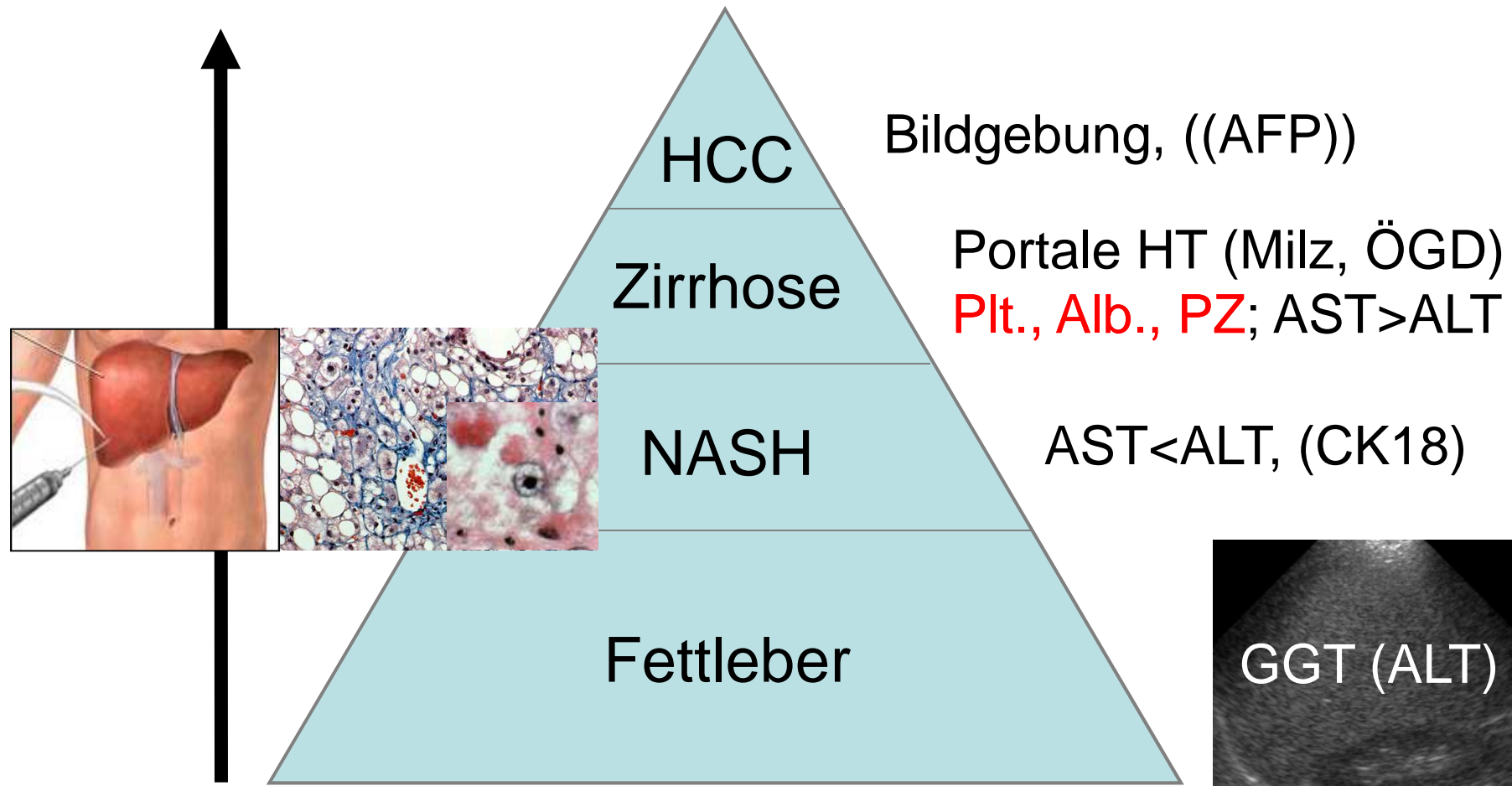


HCC



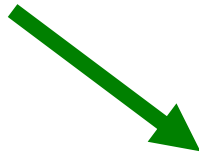
Modifiziert nach A. M. Diehl, AGA Slide Series

NAFLE: Stufen-Diagnostik



Fazit für die Praxis

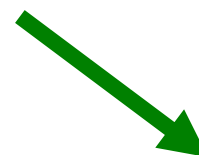
Erhöhte Leberwerte, Fettleber



Typische „metabolische“ Konstellation
Keine weiteren Risikofaktoren

Glc, HbA1c, HOMA
MCV, IgA, CDT

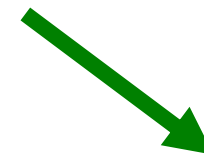
OB-Sono
HBsAg, HCV-AK
Ferritin/TS
AMA (F c GGT)



Lifestyle-Modifikation

Abklären

„Stufe 3“
AIH, Zöliakie, Wilson etc.

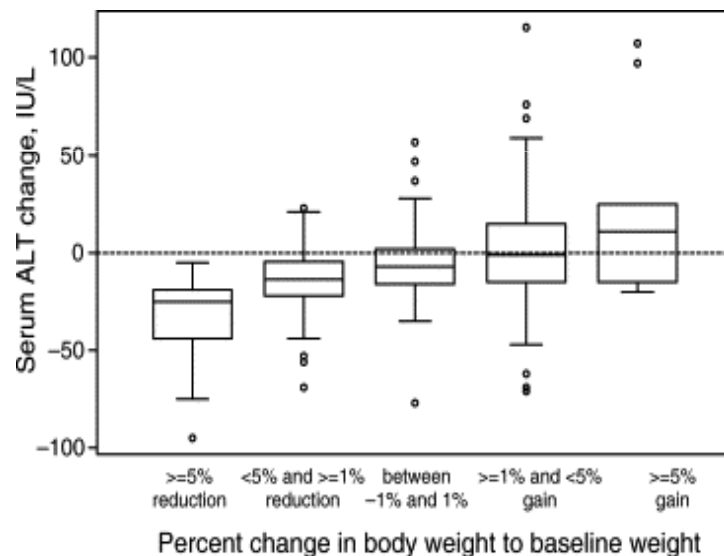


Follow-up

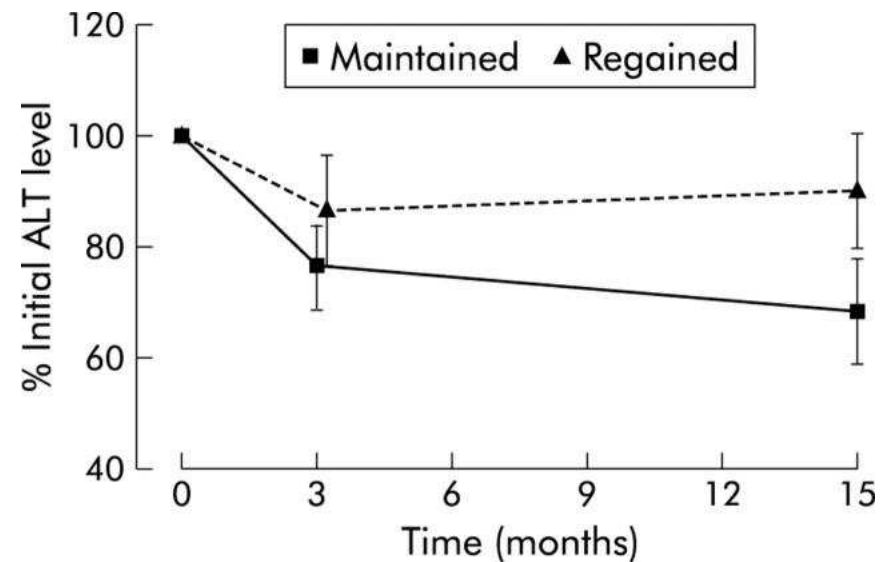


Lifestyle, Gew.-Red. & ALT

5(-10%) Gew. Verlust



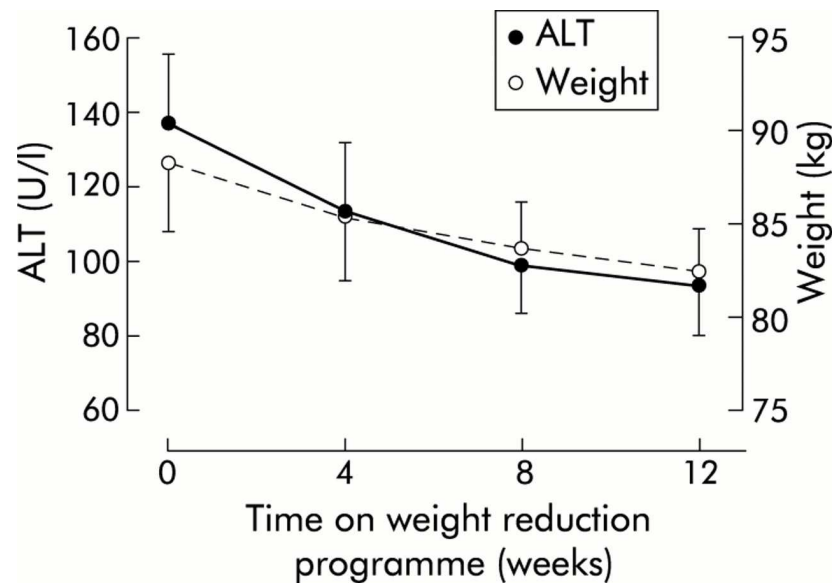
Gew. Relaps = ALT Relaps



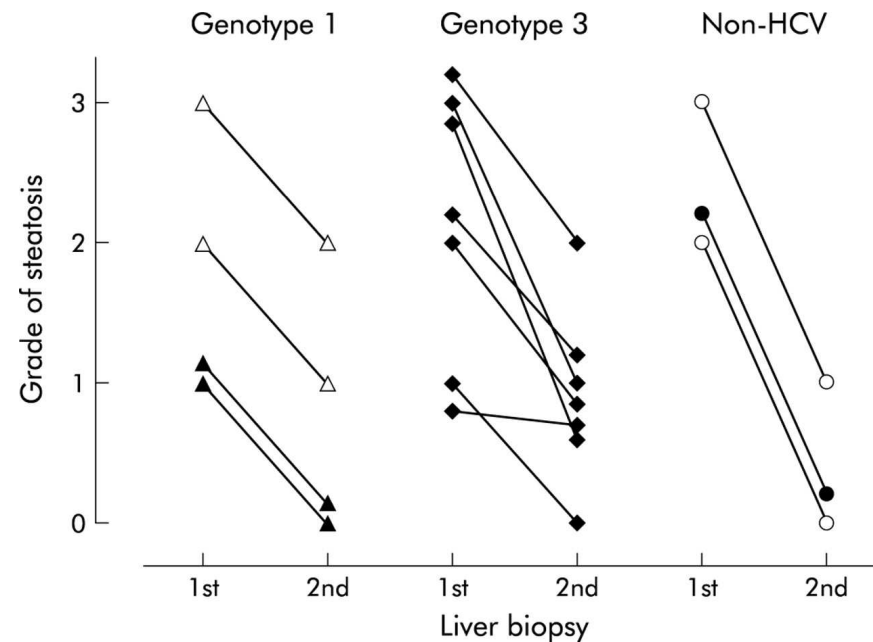
Hickman et al., *Gut* 2004; 53: 413
Suzuki et al., *J Hepatol* 2005; 43:1060
Übersicht: Harrison & Day, *Gut* 2007; 56: 1760

● Gewichtsreduktion bei CHC

Transaminasen



Steatose



Hickman et al., *Gut* 2002; 51: 89-94
Hickman et al., *Gut* 2004; 53: 413-419

Häufiges ist häufig!

- ALT
 - GGT
- } Fettleber“erkrankung“
- AP (Leber-spezif.): Warnsignal
 - N.B.: bei („Mini“-)Bili an Meulengracht denken!



Klinischen Kontext beachten!

- Vorliegen typischer Konstellationen
 - Adipositas, DM II, metabolisches Syndrom
 - Pos. C₂ Anamnese (MCV, flukt. GGT)
- Vorsicht!
 - Symptome (Koliken)
 - Jüngere Patienten (Wilson)
 - Frauen (immunolog. Leber-KH)
 - Komorbidität möglich (HCV - Steatose 50%)



Immunologische Leber-KH

PBC

F (40-50)

AMA, gp210

AP, GGT

Duktopenie, Granulom

UDCA

AIH

F (Pub, Meno)

ANA, SMA

ALT

Mottenfraß, Score

Steroide ± Aza

PSC

M (30-40)

(pANCA), MRC

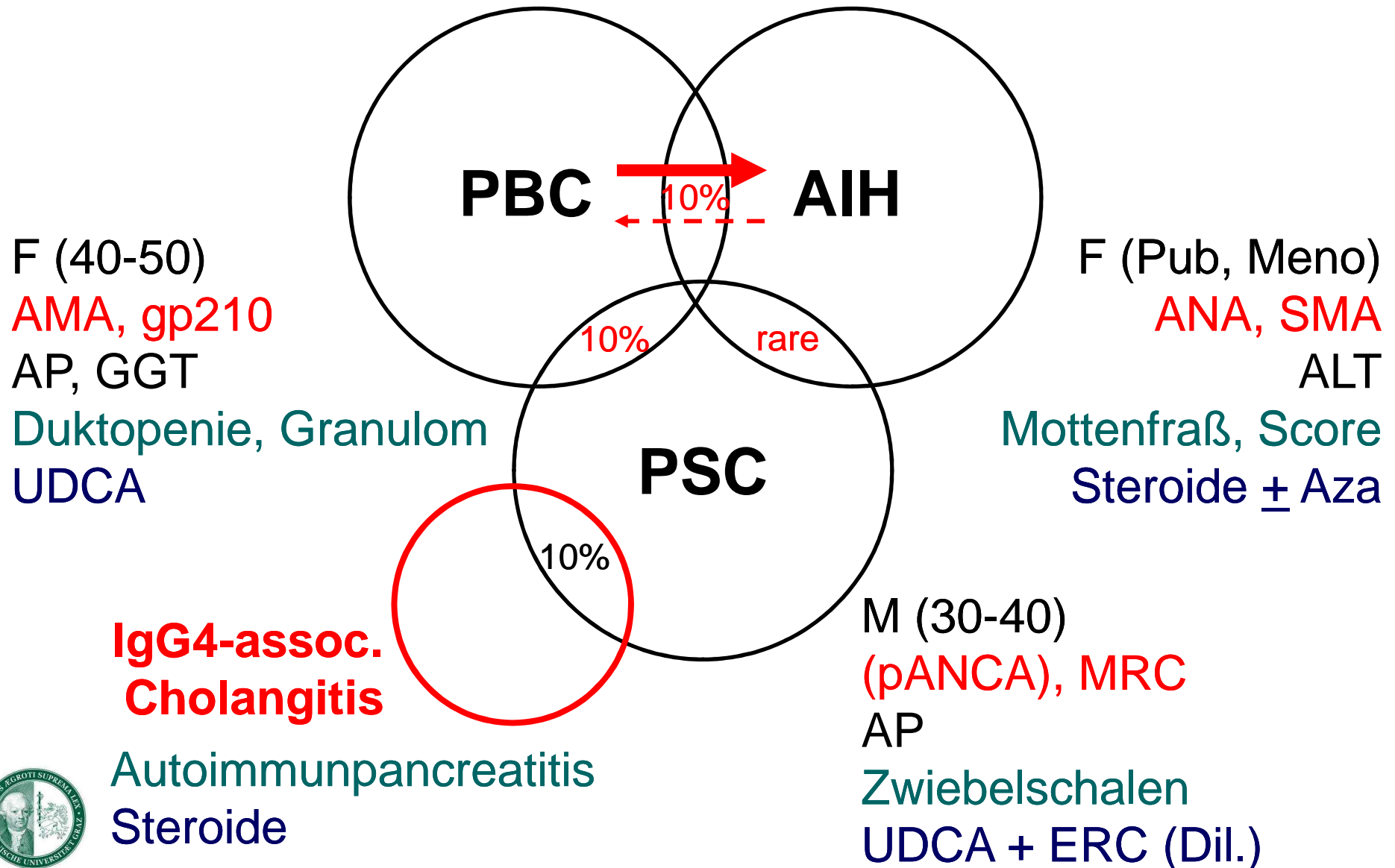
AP

Zwiebelschalen

UDCA + ERC (Dil.)



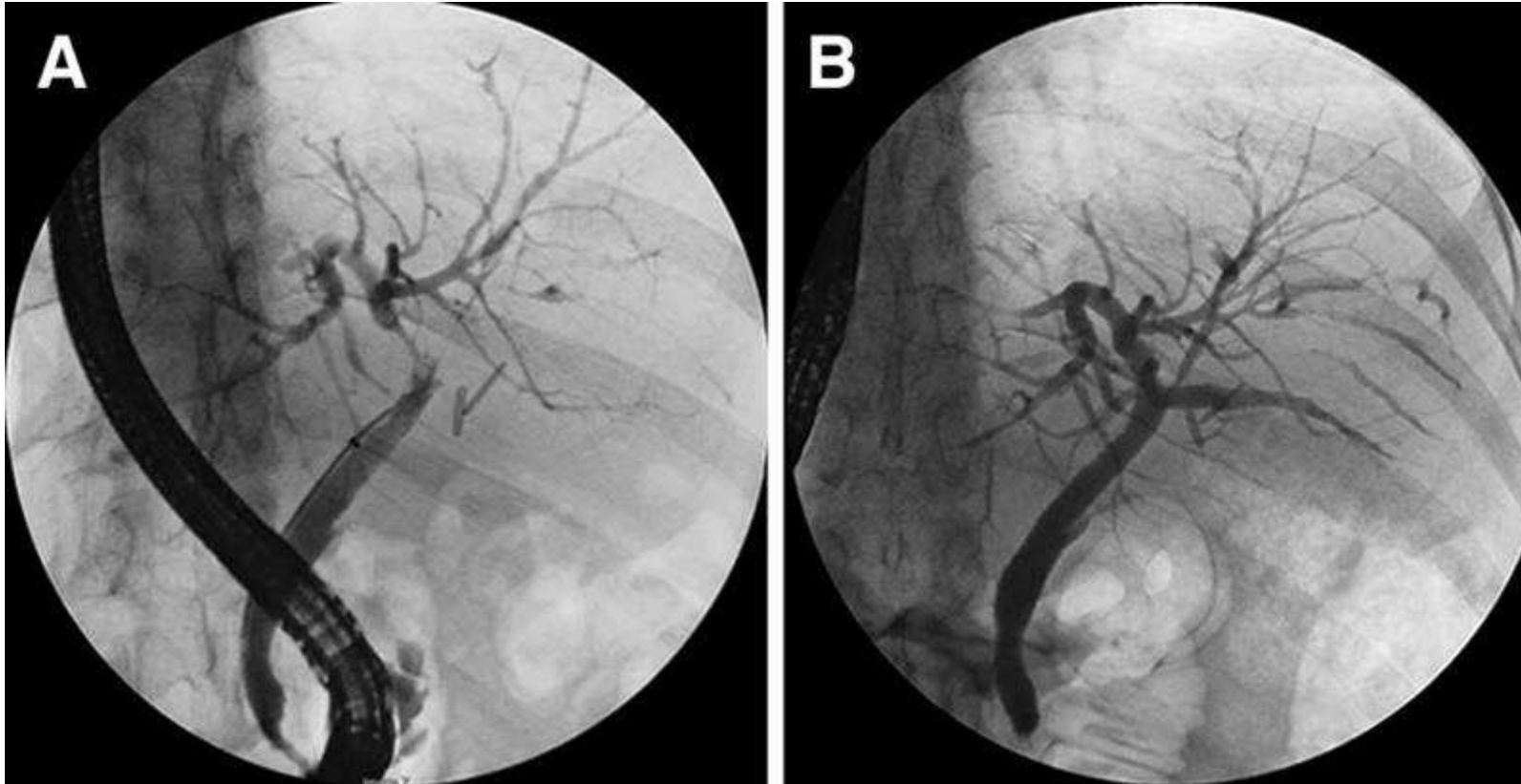
Overlap-Syndrome



IgG4-associated Cholangitis

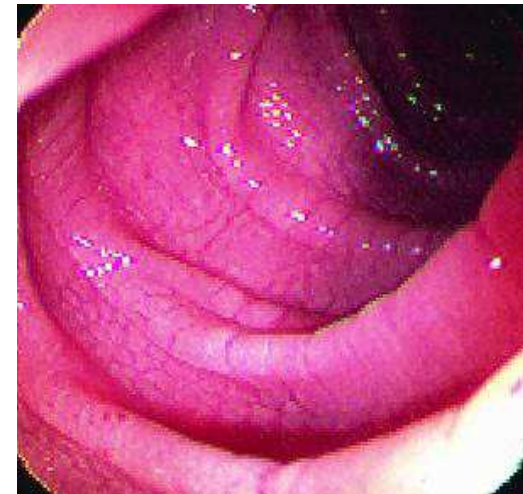
Before

After Steroids (3m)



Last but not least...

- Chronische Rechts-Herz-Insuffizienz
- Budd-Chiari (FCDS, MR-Angio)
- Zöliakie (40% ALT, EMA, TTG-AK)
- Granulomatöse „Hepatitis“
- Bakt. Infekte, Sepsis
- Endokrine Erkrankungen
 - Hyperthyreose
 - Mb. Addison



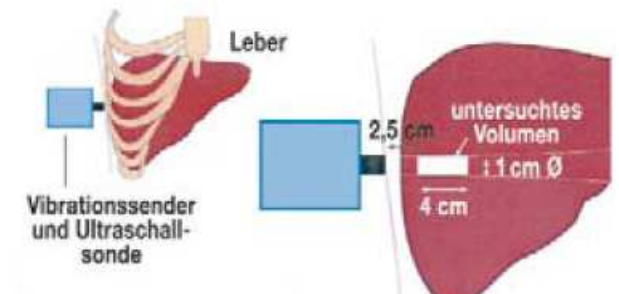
Stellenwert der Leberpunktion (LPS)

- Staging:
 - Prognose, (Therapieentscheidung)
- Diagnose:
 - NASH, AIH, (Wilson/HH – quant Cu/Fe)
- Nicht-viral > viral
 - ~20% Änderung der Arbeits-Diagnose
- Zukunft: nicht-invasive Fibrose-Tests



Nicht-invasive (Fibrose-)Marker

- Leber“werte“
 - ALT wenig zuverlässig
 - Apoptose (Caspase 3 / CK-18 Fr)
- Serum-Fibrose (NASH) Marker
 - Einzeltests, Kombi-Tests/Scores
- US-Elastographie (Fibroscan^R)
 - Technische Schwierigkeiten (Adipositas)
 - MR-Elastographie



Zusammenfassung

- Häufiges ist häufig: (N)AFL, viral
- Oft übersehen: Hämochr., Zöliakie
- Frauen: AIH, PBC, med.-tox.
- Junge Pat.: Wilson, PSC
- KH Aufenthalt oft für „banale“ LFT Erhöhung verantwortlich
 - „Unspezif.“ ALT durch Medikamente
 - Gilbert-Meulengracht Syndrom
 - Extrahepatische Grund-Erkrankung



Danke für Ihre
Aufmerksamkeit!

michael.trauner@meduni-graz.at

