



SGIM-Kongress, Basel: Unklare Leberwerterhöhung

Virushepatitis, Metabolische Hepatopathien, Autoimmune Hepatopathien

Zur Bedeutung der Laborwerte einer Leberfunktionsstörung, auch „Leberwerte“ genannt, gab der Vorsitzende Prof. Dr. med. Darius Moradpour, Lausanne, eine kurze, wie er es nannte „propädeutische“ Einführung. Klinische Zustände und die entsprechenden „Leberwerte“, sind: Hepatozelluläre Integrität („Hepatitis“): ALT, AST, Biliäre Integrität („Cholestase“): Alkalische Phosphatase, gamma-GT, Lebersynthese und -exkretionsleistung: Quick, Albumin, Bilirubin.

Die Besonderheiten der Virushepatitis besprach **Prof. Dr. med. Beat Müllhaupt**, Zürich. Eine Übersicht über die verschiedenen Hepatitisviren ist in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Hepatitis A

Verlauf der Krankheit: Die Virämie dauert 6 Wochen, die Erhöhung der ALT 10 Wochen mit einem Peak nach 4 Wochen, die klinische Krankheit manifestiert sich ab ca. Woche 2 bis 8. Das Virus wird fäkal ausgeschieden

Als diagnostischer Test für eine akute Hepatitis A dient Anti-HAV-IgM. Anti-HAV-IgG, erscheint etwa ab Woche 3 und ist ein Zeichen für eine durchgemachte Hepatitis oder eine Impfung.

Gelbsucht nach Altersgruppen aufgeteilt: < 6 Jahre < 19%, 6–14 Jahre 40%–50%, > 14 Jahre 79%–80%

Atypisches Auftreten:

Rezidivierende Hepatitis A	1.5–11%
Verlängerte Cholestase	8.5%
Akutes Leberversagen	0.015–.5%
Akutes Nierenversagen	1.5–4.7%
Extrahepatische Manifestationen	aplastische Anämie, Erythroblastopenie

Zur Differentialdiagnose der chronischen Leberwerterhöhung dienen die folgenden Werte

Alkoholische Leberkrankheit	Anamnese
Medikamentöse Hepatopathie	Anamnese
Chronische Virushepatitis	HBsAg, anti-HCV
NAFLD/NASH	Metabolisches Syndrom, Bx
Autoimmunhepatitis	ANA, SMA
PBC, PSC	AMA, MRCP
Hämochromatose	Ferritin, Transferrinsättigung
Morbus Wilso	Coeruloplasmin
α1-Antitrypsinmangel	SPEL, α1-AT
Sprue	Anti-Transglutaminase AK, Duodenalbiopsie
Schilddrüsendysfunktion	TSH

Hepatitis A Impfung: Aktive Immunisierung (Havrix®, Epaxal®, Twinrix®)

- Monat 0 und 6–12 (Twinrix®: 0,1,6), 99% Antikörper, Schutz während 20 Jahren.
- Primärprävention bei Reisenden, IV Drogenbenutzern, MSM, chronischen Leberkrankheiten

Hepatitis E

Es existieren 4 verschiedene Genotypen. In Europa kommt vor allem der Genotyp 3 vor.

Genotyp 1 und 2	Genotyp 3 und 4
Entwicklungsländer	Entwickelte Länder
Epidemisch und sporadisch	Autochthon
Human	Human/Schwein
Durch Wasser übertragen	Durch Nahrungsmittel übertragen
Adoleszenten und junge Erwachsene	Mittelalterliche und ältere Männer
Hohe Mortalität in der Schwangerschaft	Neurologische Komplikationen
Vakzine	Chronische Hepatitis 1–2% IS↓, Ribavirin

Neurologische Komplikationen bei Hepatitis E:

Die Prävalenz beträgt 5%. Die Komplikationen umfassen Guillain-Barré Syndrom, Brachial-Neuritis (Pasonage-Turner Syndrom), Hirnnerv-Lähmung

Hepatitis B

Der Krankheitsverlauf ist durch 3 Phasen charakterisiert: eine immuntolerante Phase mit hoher HBV-DNA und normaler Alanin-Aminotransferase (ALT), die mit minimaler Lebererkrankung assoziiert ist; eine immunaktive Phase mit hoher HBV-DNA und erhöhtem ALT-Spiegel mit aktiver Leberentzündung; und eine inaktive Phase mit HBV-DNA-Spiegel < 2.000 IU/mL und normalen ALT-Werten bei minimaler Entzündung und Fibrose in der Leberbiopsie (Tab. 3).

Betroffene können progressiv von einer Phase zur nächsten und zurück gehen. Die primären negativen Ergebnisse der chronischen HBV-Infektion sind Leberzellkarzinom (HCC) und Leberzirrhose. Histologie: > A2 > F2 nach Metavir.

Indikation für Behandlung:

Replizierende HBV-Infektion: HbeAg pos. oder neg., HBV-DANN pos. (> 2000 IU/mL) und/oder Chronische Hepatitis: ALT > 1–2 x ULN während > 6 Monaten und/oder Histologie > A2 > F2 nach Metavir. Alter, Zirrhose, Familienanamnese für HCC oder Zirrhose, Allgemeinzustand und extrahepatische Manifestationen müssen auch berücksichtigt werden.

Absolute Behandlungsindikation: Kompensierte Zirrhose und HBV-DNA, sogar wenn ALT normal. Dekompensierte Zirrhose

und messbare HBV-DNA: dringende Behandlung und eventuell orthotopische Lebertransplantation.

Hepatitis D

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) ist ein nur beim Menschen natürlich vorkommendes defektes Virus. Es ist abhängig von den Genprodukten des HBV. Es kann in einer Zelle nur dann neue infektiöse Partikel bilden, wenn diese Zelle gleichzeitig mit HBV infiziert ist und die HBs-Antigene des HBV produziert werden. Die HDV Serologie sollte in jedem Patienten mit chronischer Hepatitis B durchgeführt werden. Risikofaktoren sind: IV Drogenkonsum, sexuelle Übertragung, Blutprodukte.

Hepatitis C

In Europa gibt es ungefähr 19 Mio. HCC-Patienten. Ein Drittel der Fälle von Leberzirrhose und die Hälfte der HCC sind auf eine Infektion mit HCV zurückzuführen. HCV ist die erste Indikation für eine Lebertransplantation. Es existieren 7 Genotypen. Im Jahr 2013 betrug die Anzahl Fälle von HCV in der Schweiz 82700, diejenige von HIV 25000 und die Kombination HCV/HIV 6250. Bei wem sollte man ein Screening durchführen? Bei klinischen Anzeichen einer Hepatitis.

Die Risikofaktoren sind:

- Medizinisch (Empfänger von Blutprodukten oder festen Organen vor 1992, Hämodialyse, Personen mit HBV- oder HIV Infektion)
- Demographisch
- Verhaltensbedingt (Drogenkonsum injizierend oder intranasal, MSM, sexuelle Partner)
- Berufsbedingt
- Andere (Häftlinge, Piercing oder Tattoos, Kinder von HIV-infizierten Müttern etc.)
- Medikamentöse Ziele:
- Proteaseinhibitoren (...previr): Simeprevir (Olysia*), Paritaprevir (Viekirax*), Telaprevir und Boceprevir wurden bereits aus dem Verkehr gezogen.
- Polymeraseinhibitoren (...buvir): Sofosbuvir (Sovaldi*), Dasabuvir Exviera*)
- NS5a-Inhibitoren (...asvir): Daclatasvir (Daklinza*), Ombitasvir (Viekirax*), Ledipasvir (Harvoni*)

Limitierend bei der HCV Behandlung sind Fibrose F3 und F4, Fibroscan 2 x 9.5kPa, extrahepatische Manifestationen. Prä- und Post-Transplantation.

Die Take-Home Message des Referenten ist:

- Hepatitis A: Impfung (chronische Lebererkrankung)
- Hepatitis E: daran denken
- Hepatitis B/D: jeden Patienten mit HBV auf Delat untersuchen
- Hepatitis C: nahezu universell eingeschränkte Heilung

Metabolische Leberkrankungen

Metabolische Lebererkrankungen lassen sich einteilen in:

- Vererbte metabolische Lebererkrankungen (Hämochromatose, Morbus Wilson, Alpha1-Antitrypsin-Mangel etc.)
 - Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)
 - Alkoholische Fettlebererkrankung
 - Medikamenten-induzierte Leberkrankungen (DILI), berichtete
- Prof. Dr. med. Markus Heim**, Basel, wobei die Hämochromatose und die beiden Fettlebererkrankungen besprochen wurden.

TAB. 1 Übersicht über die Hepatitisviren			
Virus	Nukleinsäure	Übertragung	Chronizität
HAV	RNA	Fäkal – oral	Nein
HBV	DNA	Blut sexuell	Ja
HCV	RNA	Blut	Ja
HDV	RNA	Blut	Ja
HEV	RNA	Fäkal - oral	Ja

TAB. 2 Vergleich der beiden Hepatitis-Typen A und E		
Charakteristik	Hepatitis A	Hepatitis E
Epidemiologie	gleich	gleich
Übertragung	Fäkal – oral	Fäkal – oral
Inkubation	2–8 Wochen	2–8 Wochen
Infektionen/Jahr	1.4 Millionen	20 Millionen
Chronizität	Nein	Ja
Mortalität	Sehr selten Patienten mit CLD	Schwangere Patienten mit CLD
Diagnose	Anti-HAV	HEV-PCR

TAB. 3 Vor- und Nachteile der Behandlung mit Interferon bzw. Nukleosid-Analoga:		
	Pegyliertes Interferon	Nukleosid-Analoga
Vorteile	Endliche Dauer, keine Resistenz Höhere Raten von HBeAg und HBs Serokonversion	Potente antivirale Wirkung Gute Toleranz Orale Administration
Nachteile	Moderate antivirale Wirkung, schlechte Toleranz Subkutane Injektionen	Unendliche Dauer, Risiko für Resistenz Niedrigere Raten von HBeAg und HBs Serokonversion

Hämochromatose

Die hereditäre Hämochromatose (HH) ist eine häufige (Homozygotie für C282Y kommt in 1:250 vor) genetische Erkrankung, die zu erhöhter und inadäquater Absorption von Eisen prädisponiert. HH kann zu einer progressiven Entwicklung von Zirrhose, HCC, Diabetes, Arthropathie (2./3. Metacarpophalangealgelenke, Knie, Hüften, Schultern) führen. 90% der Patienten mit phänotypischer HH sind homozygot C282Y/C282Y und 3-5% sind compound heterozygot C282Y/H63D. Seltene Mutationen, die zu HH führen werden in den Genen für Hemojuvelin, Hpcidin, Transferrinrezeptor 2 und Ferroprotein gefunden.

Die Krankheitsstadien der HH umfassen:

Stadium 1: Patienten mit der genetischen Erkrankung ohne Zunahme der Eisenspeicher, die eine genetische Suszeptibilität haben (C282Y/C282Y: 20%).

Stadium 2: Patienten mit der genetischen Erkrankung, die eine erhöhte Transferrinsättigung und/oder Ferritin aufweisen, aber ohne Gewebe- oder Organschaden sind (C282Y/C282Y 70%).

Stadium 3: Patienten, die die genetische Erkrankung haben mit Eisenüberladung und Eisenablagerungen in dem Masse, dass Gewebs- und Organschäden auftreten (C282Y/C282Y: 10%).

Die Transferrinsättigung und Ferritin sollten bei allen Patienten mit erhöhten Leberwerten (und in Patienten mit Arthropathien) getestet werden. Patienten mit HFE-Gen bezogener HH weisen eine >45% Transferrinsättigung auf und erhöhtes Ferritin. Bei symptomatischer HH sind es mehr als 80%.

Eine Ferritinerhöhung mit normaler Transferrinsättigung wird bei NAFLD, ALD und bei Ferroportin-Erkrankung gesehen. Bei HFE bezogener HH mit Ferritinwerten >1000 und/oder erhöhten Transaminasen soll eine Leberbiopsie durchgeführt werden (HCC Screening bei Zirrhose).

Die Behandlung der HH erfolgt durch Phlebotomien mit einem Ferritinzielwert 50–100.

Nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankungen

NAFLD umfasst ein Spektrum von verschiedenen Leberkrankheiten, wie

- die einfache Fettinfiltration von >5% der Hepatozyten (NAFL = nicht-alkoholische Fettleber)
- die Steatose plus Inflammation mit Hepatozytenschaden mit oder ohne Fibrose (NASH = nicht-alkoholische Steatohepatitis)
- Zirrhose (NASH Zirrhose, kryptogene Zirrhose)
- In Absenz eines signifikanten Alkoholkonsums, definiert als >20 g/Tag für Frauen und >30 g/Tag für Männer (10 g Alkohol = 300 ml Bier, 100 ml Wein, 10 ml Spirituosen).

NAFLD wird als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms verstanden. Die Diagnose beruht auf den klinischen Charakteristika (Übergewicht/Obesitas, viszerale Adipositas, Typ 2 Diabetes, Hypertriglyzeridämie und Hypertonie). Blutuntersuchungen (ALT, AST, GGT) und helle Leber im Ultraschall. NAFLD kann mit anderen chronischen Lebererkrankungen koexistieren und ist deshalb kein Ausschluss anderer Leberkrankungen. Die Abdomensonographie ist eine relativ preiswerte Untersuchung, weshalb sie häufig als Screeningmethode eingesetzt wird. Jedoch ist die Sensitivität zu gering, um auch minimale Veränderungen (<30%) bei adipösen Patienten detektieren zu können. Eine empfindlichere Methode ist die Protonenmagnetresonanztomographie (HMRS).

Alkoholische versus nicht-alkoholische Fettleber

Unterfassung des Alkoholkonsums ist ein allgemeines Problem in der klinischen Praxis und >20 g/Tag bei Frauen ist arbiträr. Eine Überlappung zwischen Alkoholkonsum und metabolischen Krankheiten existiert bei vielen Menschen.

Therapeutische Massnahmen bestehen aus Lebensstilanpassungen für alle Patienten mit NAFLD. Patienten mit NASH und Diabetes: Metformin/Pioglitazon. Patienten mit NASH und Hypertonie: Angiotensin 2 Rezeptorblocker. Patienten mit NASH und Dyslipidämie: Statine. Patienten nur mit NASH ???

NAFLD ist hochprävalent in westlichen Populationen, in der Schweiz 10–20%. Die derzeitige Evidenz deutet daraufhin, dass NAFL eine benigne Erkrankung ist (CAVEAT: neue Biopsiestudie aus UK publiziert im J Hepatol zeigt Progression von NAFL zu fibrosierender Steatohepatitis). Die Prävalenz von NASH wurde in wenigen Studien untersucht, weil es dazu einer Leberbiopsie bedarf. Sie wird aber auf 2–10% geschätzt. NASH kann innerhalb von 10 Jahren in etwa 10% zur Zirrhose fortschreiten. NAFLD bezogene

Ein vereinfachtes Schema der Diagnosekriterien besteht aus:		
TAB. 4		Punkte
Autoantikörper	ANA oder SMA oder LKM >1:40	1
	ANA oder SMA oder LKM >1:80	2
	SLA/LP positiv (>20 Einheiten)	
IgG oder Gammaglobuline	oberhalb Normgrenze >1.1 x Normalgrenze	2
Leberhistologie	Kompatibel mit AIH	1
	Typisch für AIH	2
Absenz einer viralen Hepatitis	ja	2
	nein	0
6 Punkte bedeutet AIH wahrscheinlich (Sensitivität 88%, Spezifität 97%)		
≥7 Punkte: definitive Autoimmunhepatitis (Sensitivität 81%, Spezifität 99%)		

Mortalität ist vor allem kardiovaskulär bedingt. Der Einfluss der Behandlung von NASH unabhängig vom Metabolischen Syndrom ist unbekannt.

Orthotopische Lebertransplantation und hepatozelluläres Karzinom in Folge von NAFLD nehmen zu. Hepatozelluläres Leberkarzinom kann bei nicht-zirrhosischem NASH vorkommen. NASH trägt zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei.

Autoimmune Lebererkrankungen

Die autoimmunen Lebererkrankungen umfassen die Autoimmunhepatitis, die primär biliäre Zirrhose, die primär sklerosierende Cholangitis, die Überlappungssyndrome und die IgG4-assoziierte Cholangitis, stellte Prof. Darius Moradpour, Lausanne, fest.

Autoimmunhepatitis

Die Autoimmunhepatitis (AIH) hat eine Prävalenz von 15–20/100 000. Das Verhältnis Frau zu Mann beträgt 3–4:1. Die klinischen Manifestationen sind sehr variabel (asymptomatisch – akutes Leberversagen – chronische Hepatitis – Zirrhose). Die Autoimmunhepatitis kann mit anderen Autoimmunkrankheiten assoziiert sein. Überlappungssyndrome sind AIH-PBC (Autoimmunhepatitis-primäre biliäre Zirrhose), AIH-PSC (Autoimmunhepatitis-primäre sklerosierende Cholangitis).

Die Diagnose ist nicht immer einfach. Sie besteht aus Ausschluss anderer Lebererkrankungen, Autoantikörper (90%), ANA, SMA (anti-Actin), Typ1, anti-LKM1, Typ 2, weitere: SLA/LP, anti-LC1, Erhöhung von IgG (90–95%), Leberbiopsie und ansprechen auf Therapie (Tab. 4).

Behandlung der AIH

- Prednisolon(lo)n 30mg/Tag oder 1mg/kg/Tag
- Reduktion auf 10mg/Tag nach 3 Monaten und 5 mg nach 6 Monaten, wenn möglich absetzen nach einem Jahr
- Azathioprin 50mg/Tag → 1–2mg/kg/Tag
- Das Ziel ist eine komplette Remission (ALT, IgG, Histologie). Die Dauer beträgt mindestens 3 Jahre. Im Allgemeinen handelt es sich um eine dankbare Therapie.

Primär biliäre Zirrhose

Es handelt sich um eine Autoimmunkrankheit mit progredienter Zerstörung der kleinen Gallenkanäle. Das Leitsymptom ist der Juckreiz. Die Prävalenz beträgt 2–40/100 000, das Verhältnis Frau zu Mann 9:1, Peakalter ist 40–60-jährig. Sie kann mit anderen

Autoimmunkrankheiten assoziiert sein (Sjögren's Syndrom, Thyreose, Zöliakie, Rheumatoide Arthritis, Sklerodermie etc.).

Die klinischen Manifestationen sind (initial asymptomatisch), Pruritus, Fatigue, Gelbsucht stellt eine späte Manifestation dar, Xanthome, Osteopenie/Osteoporose etc. sowie Komplikationen der Zirrhose.

Die Diagnose beinhaltet eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase und der GGT, Antimitochondriale Antikörper (AMA) (anti-M2 = E2 Untereinheit des Pyruvatdehydrogenase Komplexes). Sensitivität und Spezifität sind >95%, erhöhtes IgM, Leberbiopsie (nicht obligatorisch). Behandlung: Ursodesoxycholinsäure 13–15

mg/kg/Tag. Behandlung des Pruritus: Cholestyramin, Rifampicin, Naltrexon, Phototherapie etc.). Prävention/Therapie der Osteoporose. Lebertransplantation (Tab. 5).

Primär sklerosierende Cholangitis

Klinische Manifestationen: Initial asymptomatisch (ALP erhöhte, GGT erhöht), Pruritus, Schmerzen, Fatigue, Gelbsucht. Komplikationen sind bakterielle Cholangitis, Cholangiokarzinom (1.5% pro Jahr), Komplikationen der chronischen Cholestase, Komplikationen der Leberzirrhose, Kolonkarzinom.

Die Diagnose umfasst Erhöhung der ALP und der GGT, MRCP, atypische pANCA positiv in 50–80% aber nicht genügend spezifisch, eventuell ERCP (antibiotische Prophylaxe), eventuell Leberbiopsie (Staging), Kolonoskopie (muss durchgeführt werden).

Management: Ursodeoxycholinsäure 15–20 mg/kg/Tag(?), endoskopische Dilatation der dominanten Stenosen, Behandlung des Pruritus, Prävention/Therapie der Osteoporose, Überwachung in Bezug auf CCA und CRC, Lebertransplantation. IgG4-assoziierte Cholangitis: Steroidansprechende sklerosierende Cholangitis Männer > Frauen, medianes Alter ca. 60 Jahre, assoziiert mit Autoimmunpankreatitis und diversen fibrosierenden Zuständen. Sie kommt häufig mit obstruktiver Gelbsucht, vor, keine Assoziation mit IBD oder CCA. Serum IgG4 erhöht, mit IgG4-positiven Plasmazellen. Behandlung mit Kortikosteroiden und Azathioprin.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: SGIM-Jahrestagung 2015, Basel

TAB. 5 Differentialdiagnose PSC-PBC

PSC	PBC
Medium und grosse Gallenwege	Kleine Gallenwege
Männer > Frauen	Frauen > Männer
Bis 40 Jahre	40 bis 60 Jahre
Assoziation mit IBD	Keine Assoziation mit IBD
MRCP	AMA (M2)
Rezidivierende bakterielle Cholangitis	Progressive Cholestase, Pruritus
Cholangiokarzinom	Kein Cholangiokarzinom
UDCA?	UDCA 13–15 mg/kg/Tag