



Pathologische Laborwerte in der Hepatologie

Potsdam 01.06.2018

Ali Canbay

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg

Prävalenz

Ein Viertel aller deutschen Erwachsenen hat erhöhte Leberwerte!

Im Rahmen einer Gesundheitsstudie in Mecklenburg-Vorpommern wurde bei 4224 zufällig ausgewählten Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren der Serum GPT-Wert gemessen.

➡ **Bei fast 25 % der Studienteilnehmer war der Serum GPT-Wert erhöht (über 0,5 $\mu\text{mol/L}$):**

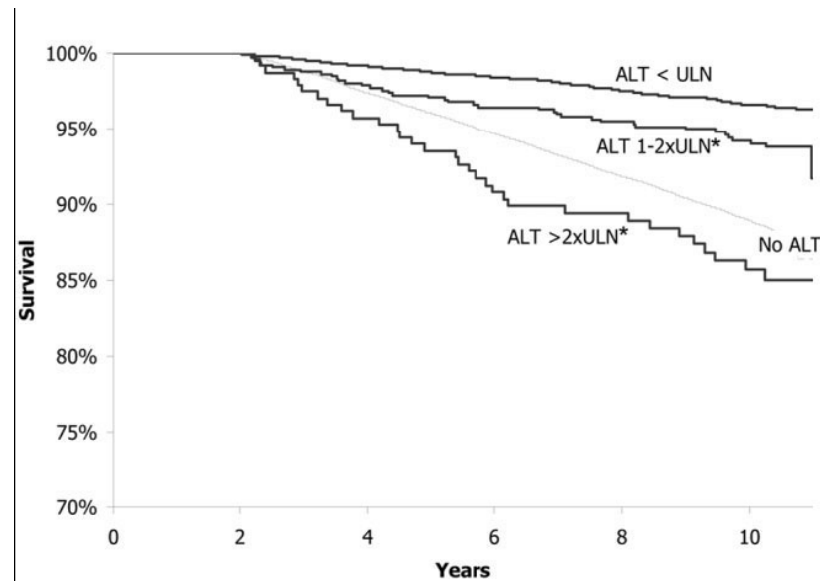
	Studienteilnehmer (n=4224)	
	3187	1037
Serum ALT; $\mu\text{mol/L}$	0,3 - 0,4	0,8 - 0,9
Prozentsatz	75	25

Mortalität

Erhöhte Leberwerte – erhöhte Sterblichkeit

→ GPT bis zu 2xULN => 21% höheres Todesrisiko (n= 670)

→ GPT größer 2xULN => 59% höheres Todesrisiko (n= 241)



**Verantwortung des Hausarztes –
Abklärung von erhöhten Leberwerten!**

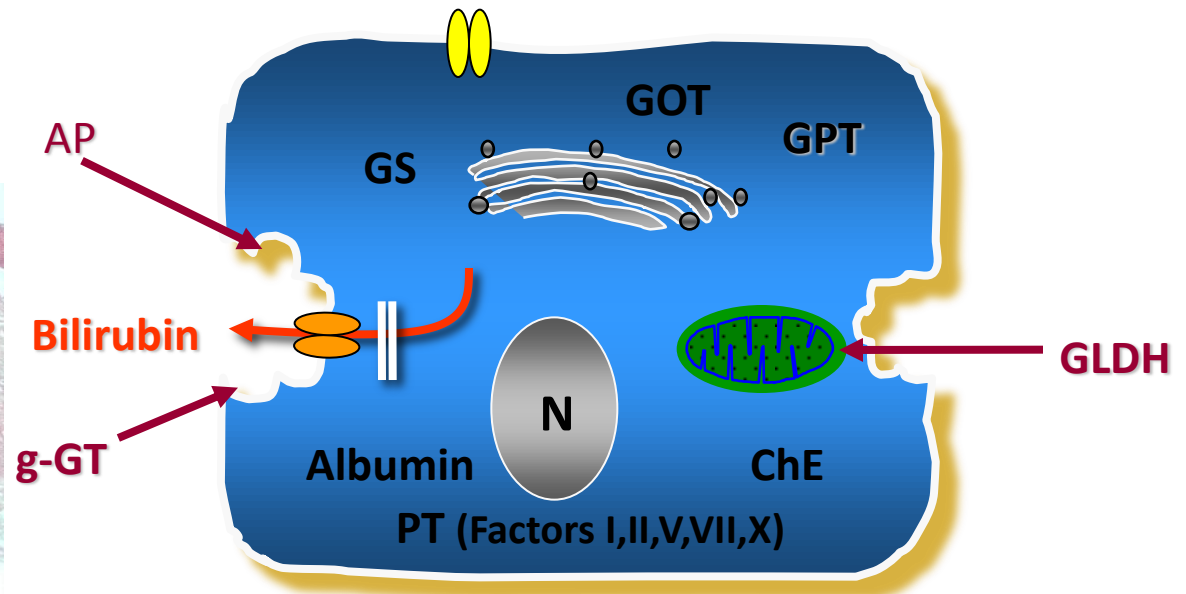
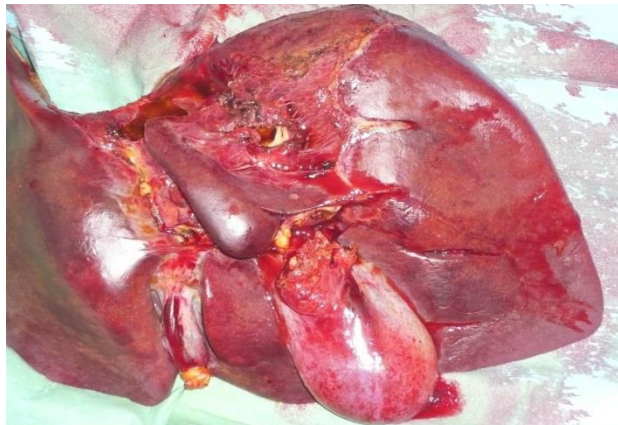
Was ist eine normale GPT (ALAT) ?

- Werte, die 95% der Allgemeinbevölkerung haben (Mittelwert $\pm$ 2 SD)
- In den meisten Labors
Grenzwert der GPT etwa 40 U/l

Enzymlokalisation

Cholestaseparameter

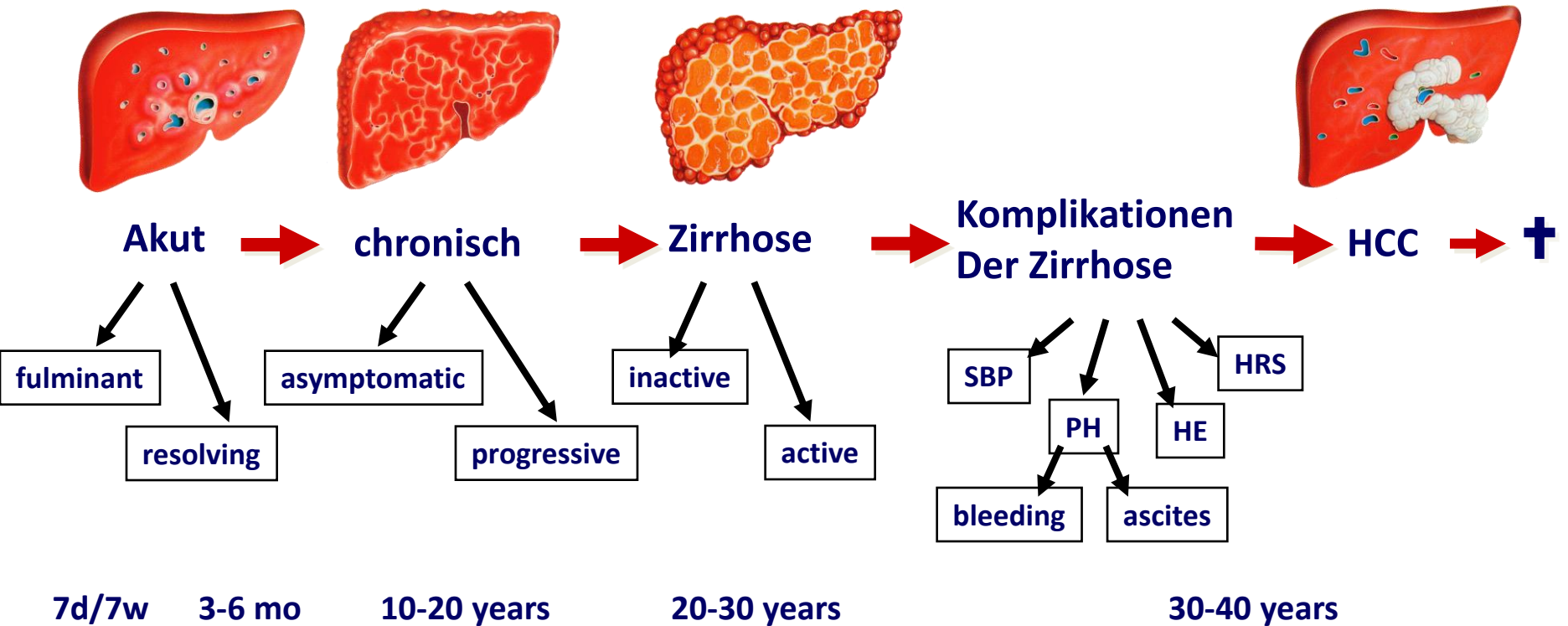
Transaminasen



Cholangiozyt/ Hepatozyt

Syntheseparameter

Natürlicher Verlauf der Lebererkrankung



Leberwerte

Transaminasen:

- Aspartat-Aminotransferase (AST / ASAT; GOT)
- Alanin-Aminotransferase (ALT / ALAT; GPT)

Cholestaseparameter:

- Alkalische Phosphatase (AP)
- Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT)
- Bilirubin

Syntheseparameter:

- Prothombinzeit (PT)
- Albumin
- Cholinesterase (ChE)

Befundmuster bei erhöhten Leberwerten

GOT
GPT



„Hepatitische“ Konstellation

γ -GT
AP



„Cholestatische“ Konstellation

γ -GT



„Toxische“ Konstellation
(dd. maligne Infiltration)

GLDH



Zentroazinäre Schädigung

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Normal liver enzymes are correlated with severity of metabolic syndrome in a large population based cohort

Received: 01 April 2015

Accepted: 06 July 2015

Published: 13 August 2015

Julia Kälsch¹, Lars P. Bechmann¹, Dominik Heider², Jan Best¹, Paul Manka^{1,5}, Hagen Kälsch³, Jan-Peter Sowa¹, Susanne Moebus⁴, Uta Slomiany⁴, Karl-Heinz Jöckel⁴, Raimund Erbel³, Guido Gerken¹ & Ali Canbay¹

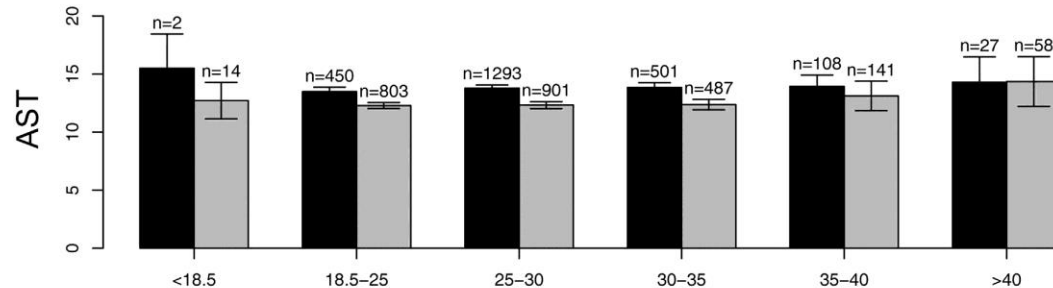
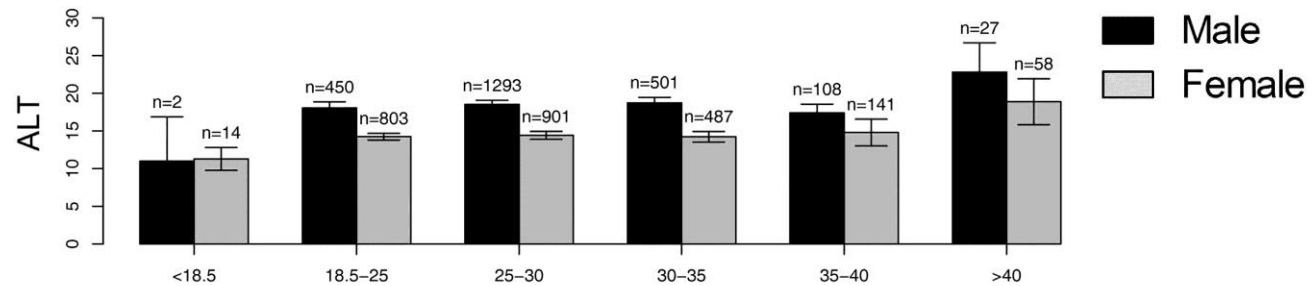


Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle



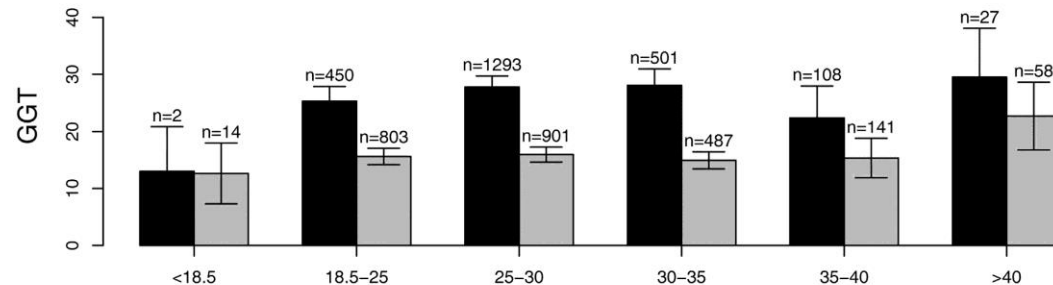
Heinz Nixdorf Recall Studie

- übliche Parameter für Leberschädigung korrelieren nicht mit dem BMI
- selbst bei extrem hohem BMI und Diabetes sind Leberwerte meist normwertig



Typ-2-diabetes: n=656 (13,7%)!!

Nur 2% erhöhte TA



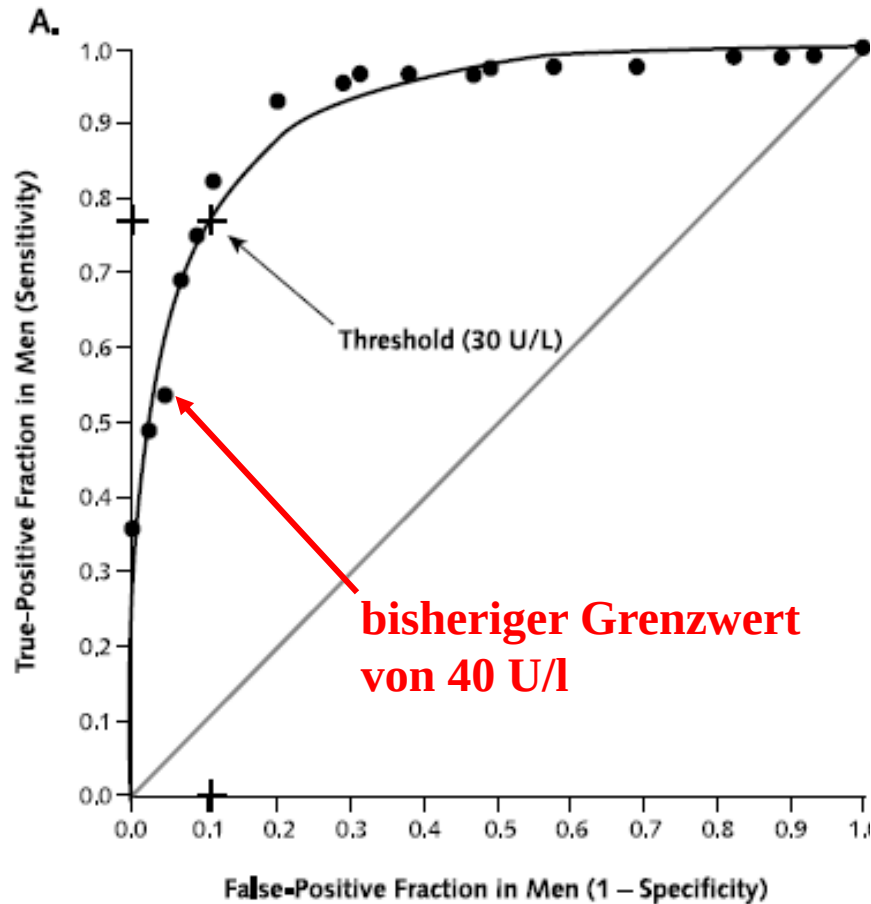
Optimaler Cut-off-Punkt der GPT

- 6.835 HCV negative und 209 HCV positive Blutspender
- optimaler Grenzwert für normale GPT:
 - 30 U/L für Männer
 - 19 U/L für Frauen

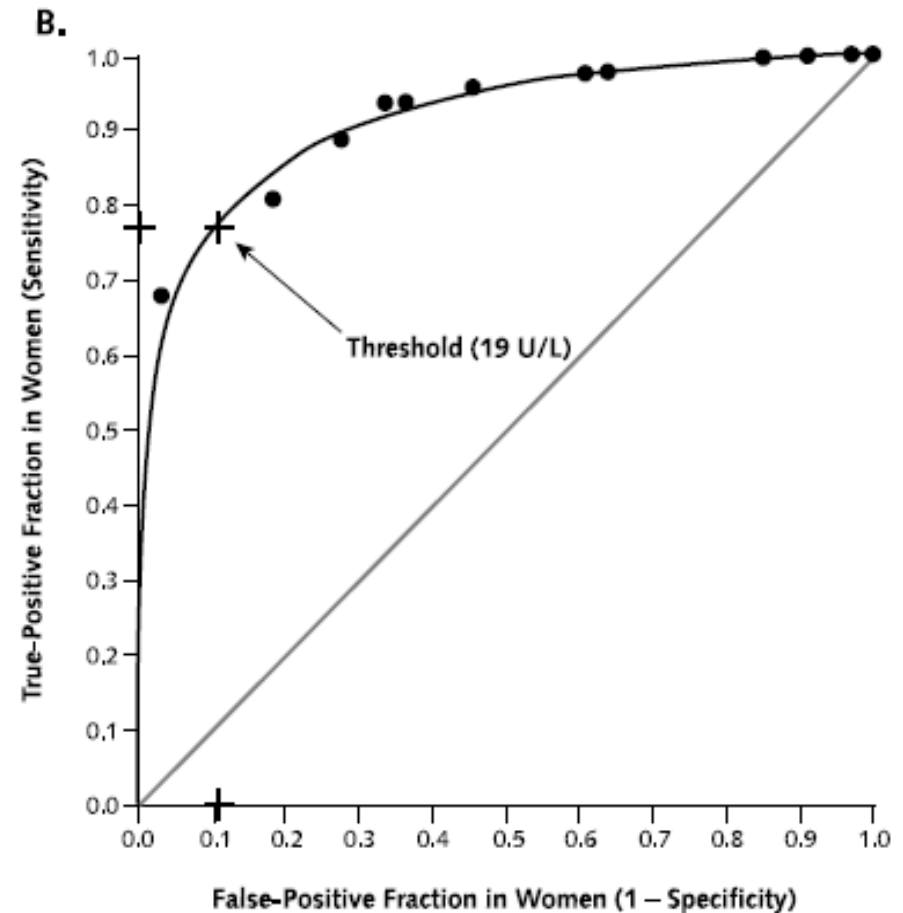
Sensitivität 76 %, Spezifität 88 %

ROC für GPT und Nachweis von Hepatitis C

Männer



Frauen



Allgemeine Leberwerterhöhung

**Bilirubin
isoliert**

Hämolyse
Hämatome
Mb. Meulengracht

Cholestatisch

Ges. Bili, AP, GGT

Duplex-Sonographie/Elastographie (FibroScan)

Nicht-mechanisch

Infektionen
Sepsis, TPN,
Medikamente
Post-OP

Leber-Dialyse?

Mechanisch

Stein, Sludge
Cholangitis
Choezystitis
Pankreatitis

MRCP/ERCP

Hepatitis

GPT > GOT

Nicht-mechanisch

Ischämisch
Viral
- Hepatitis A, B, C (D, E)
- CMV, EBV, HSV
Medikamente
Bakteriell

**Angio-CT
AngioMRT**



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG

ASH oder NAFLD/NASH

ASH?

**Metabolisches Syndrom?
NAFLD?**

Transaminasen

GOT/GPT
ratio $\geq 2:1$

GOT/GPT
ratio $< 2:1$

MCV /IgA
CDT/Ethylglucuronid

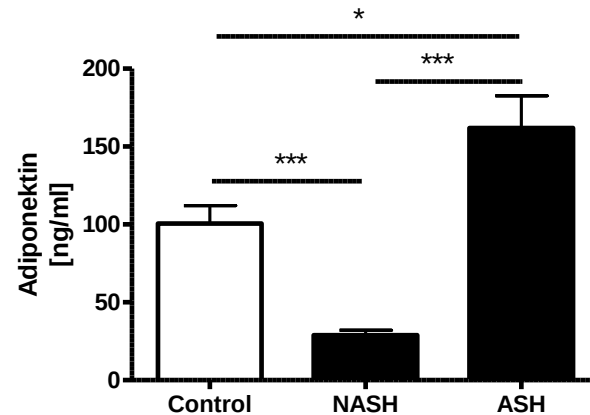
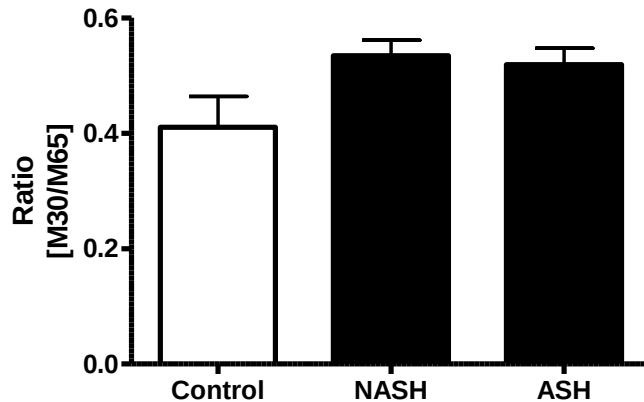
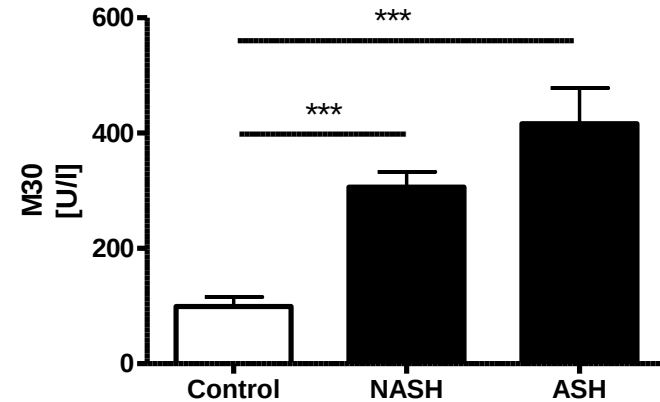
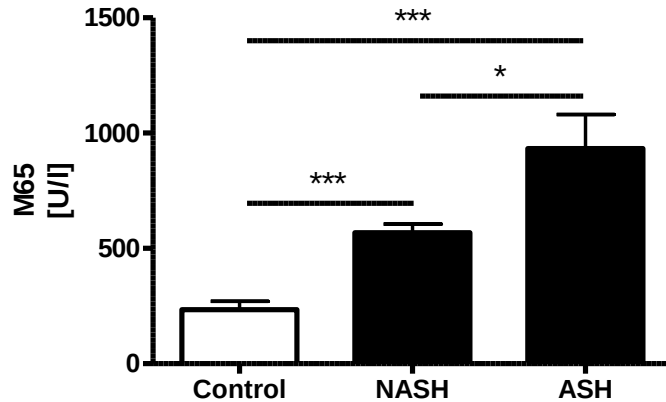
Adipositas
Diabetes
Hyperlipidämie

GGT $>100-1000$ U/l
AP $>100-300 < U/l$
G-Bilirubin $> n-5 \text{ mg/dl}$
GOT $> 300-500$ U/l
GPT < 200 U/l

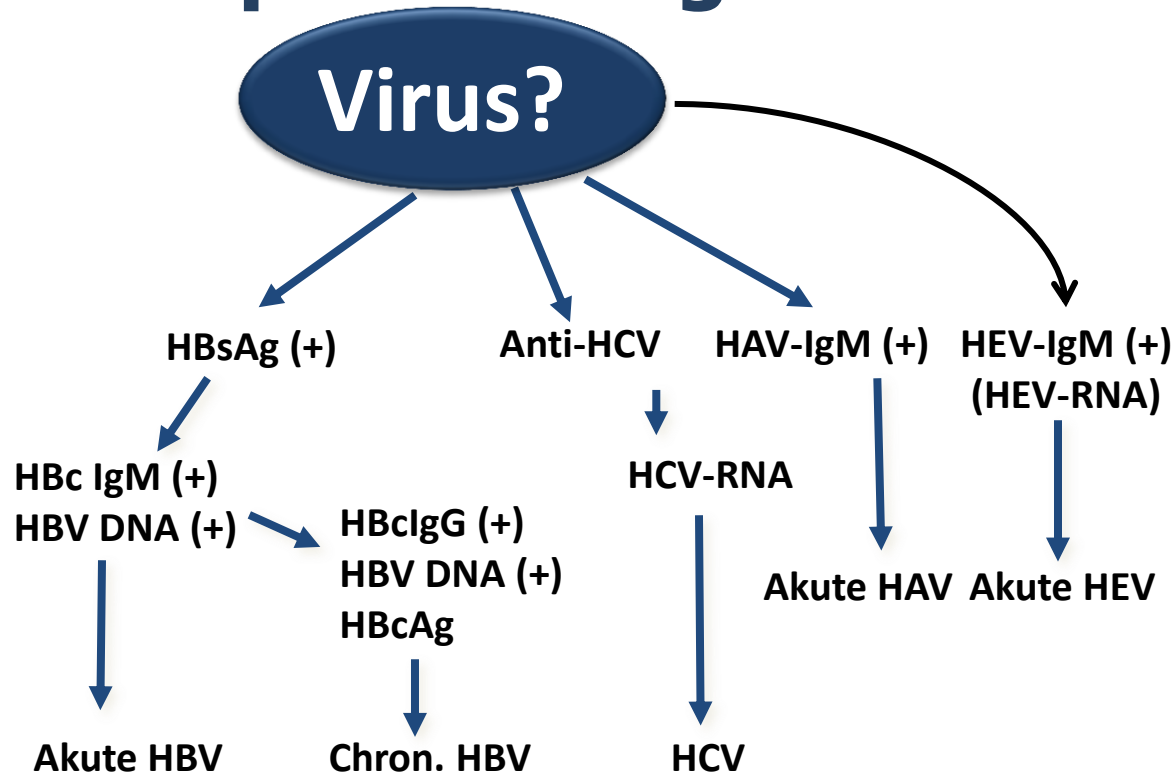
GLDH
 $>10-100 < U/l$

GGT $>100-300$ U/l
AP $>100-300 < U/l$
G-Bilirubin $> n-3 \text{ mg/dl}$
GOT < 500 U/l
GPT > 50 U/l

Nekrotischer Zelltod bei Alkohol und Apoptotischer Zelltod bei NASH



Hepatitis Diagnostik



Akute Hepatitis:

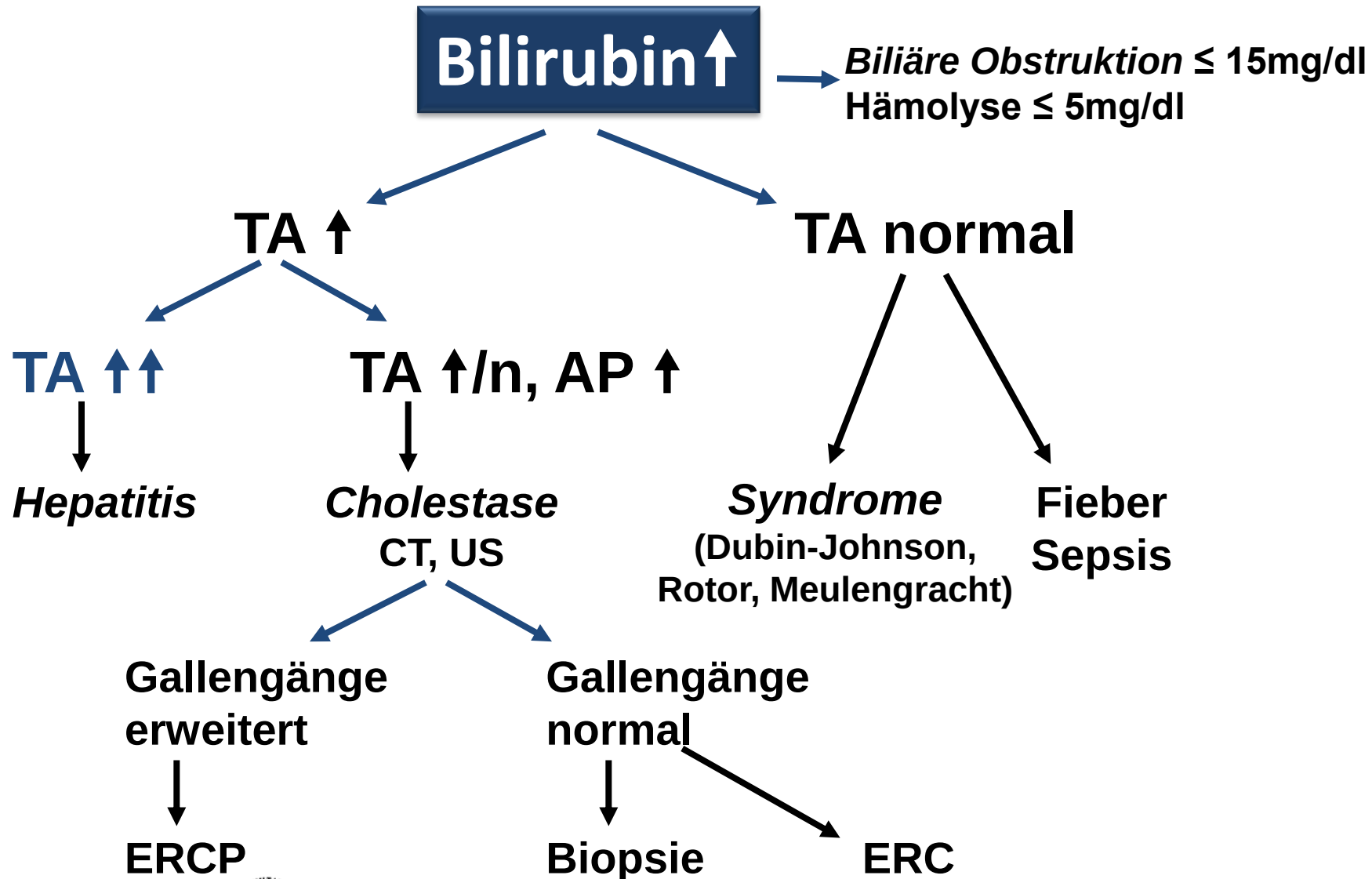
GOT > 1000-3000 U/l
GPT > 2000-5000 U/l

GLDH > 10-100 U/l

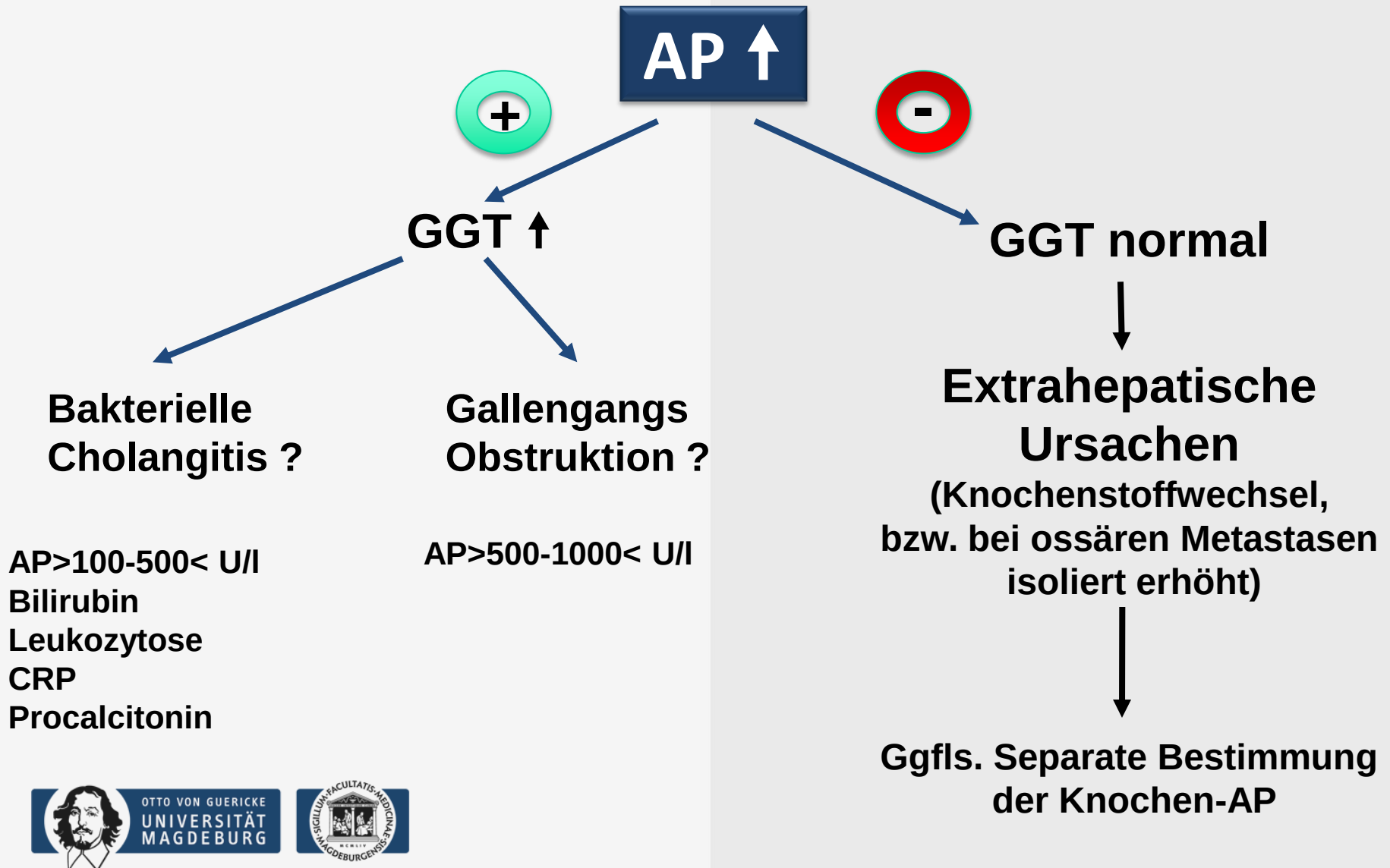
GGT > 100-300 U/l
AP > 100-300 U/l
G-Bilirubin > 5-15 mg/dl

Bei parenchymatöser Schädigung: GPT führend!!

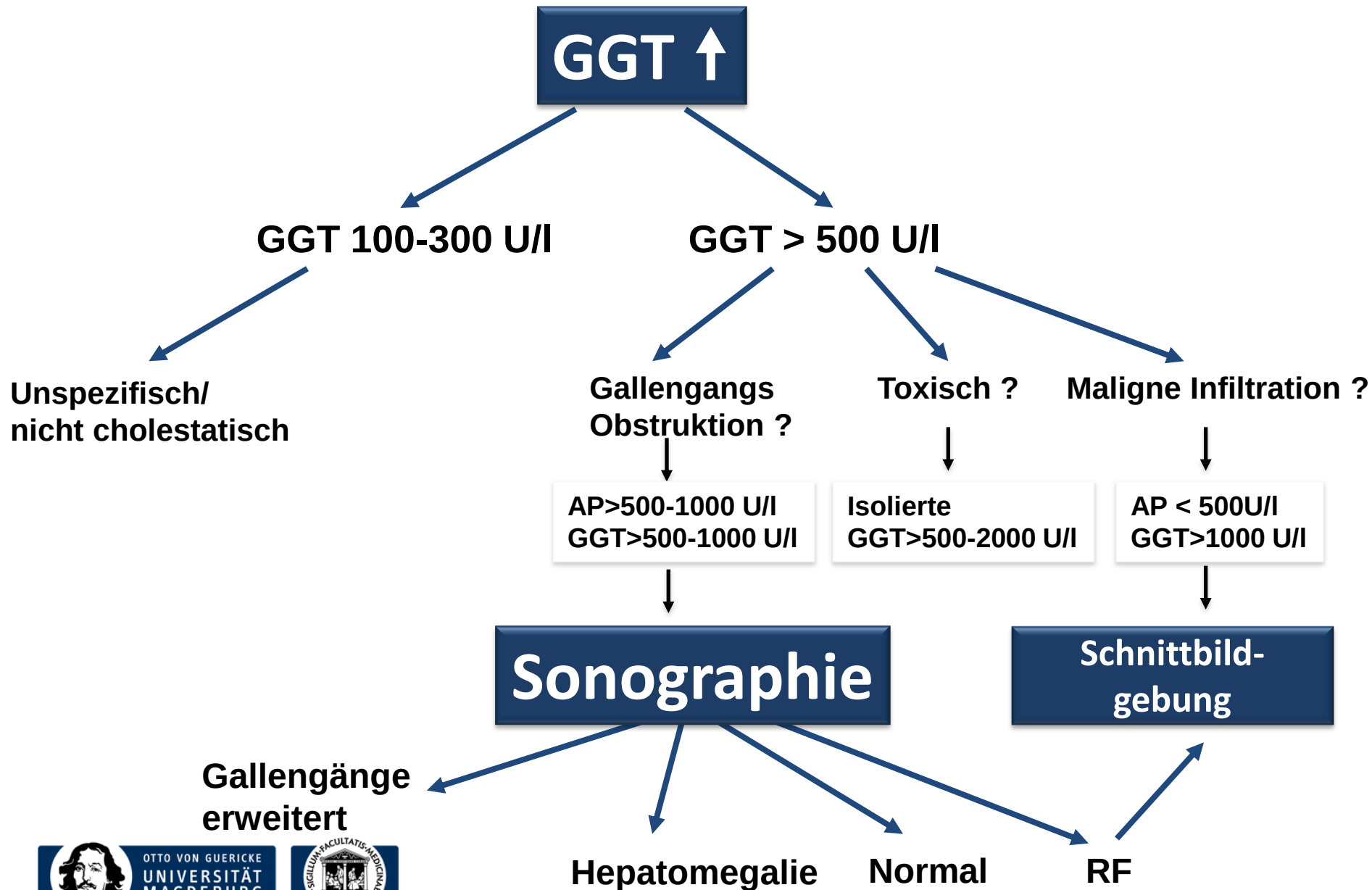
Algorithmus bei Bilirubin-Erhöhung



Algorithmus bei AP-Erhöhung



Algorithmus bei GGT-Erhöhung



Akute Stauungsleber

Vor dem Ereignis leicht erhöhte TA und gute Gerinnung

Akute Rechtsherzinsuffizienz/Ischämische Hepatitis

12-24h später

GOT >1000-10000 U/l
GPT >1000-3000 U/l

LDH >1000-10000 U/L
GLDH >1000-3000 U/l

Bili n-2mg dl
GGT n-100U/L
AP n-150 U/l

INR >3
TPZ(Quick) <20%

BNP
Trop I
Myoglobin
D-Dimere

Rekompensation/Reperfusion

+

Rückgang der Leberparameter/ Verbesserung
der Gerinnung in ca. 5-7 Tagen

Gute Prognose

-

Langsamer Anstieg von Bilirubin
Langsamer Anstieg der GGT/AP Werte
Langsamer Abfall der GOT/GPT Werte

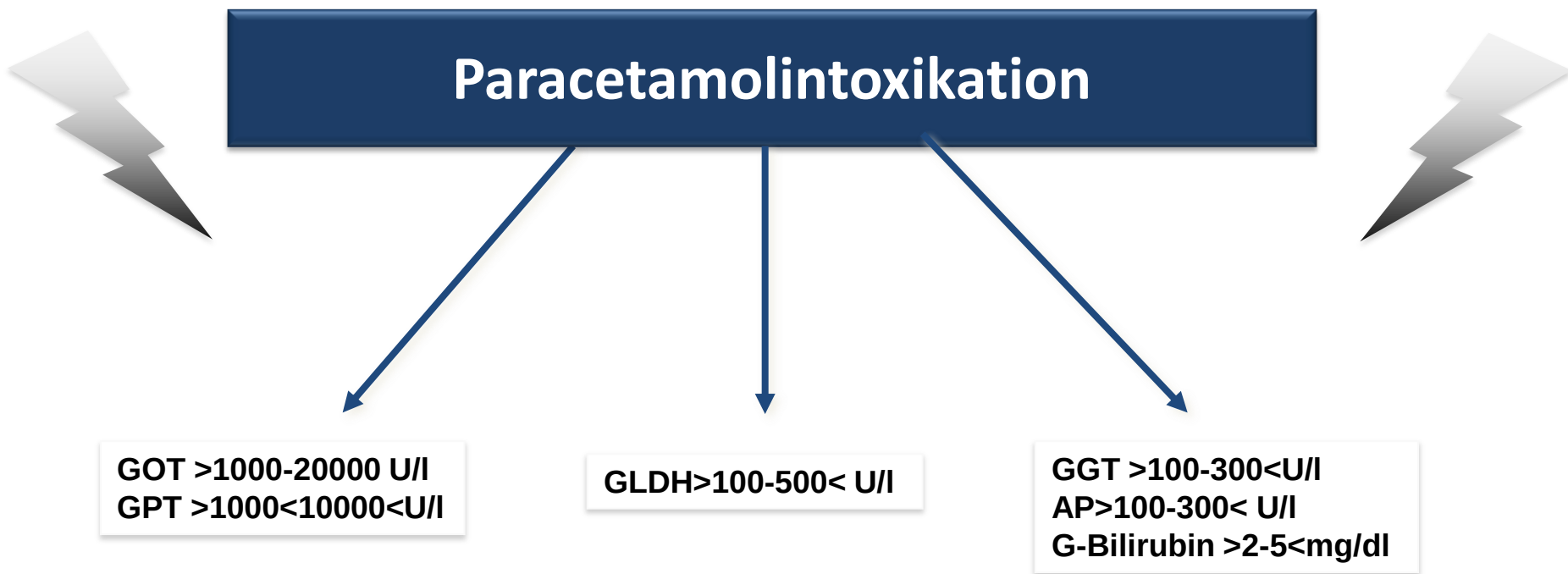
Schlechte Prognose



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



Leberwerte bei Paracetamolintoxikation



**Parenchymatöse Schädigung
GOT führend!!**

Leberwerte bei akuter AIH

Akute Autoimmunhepatitis

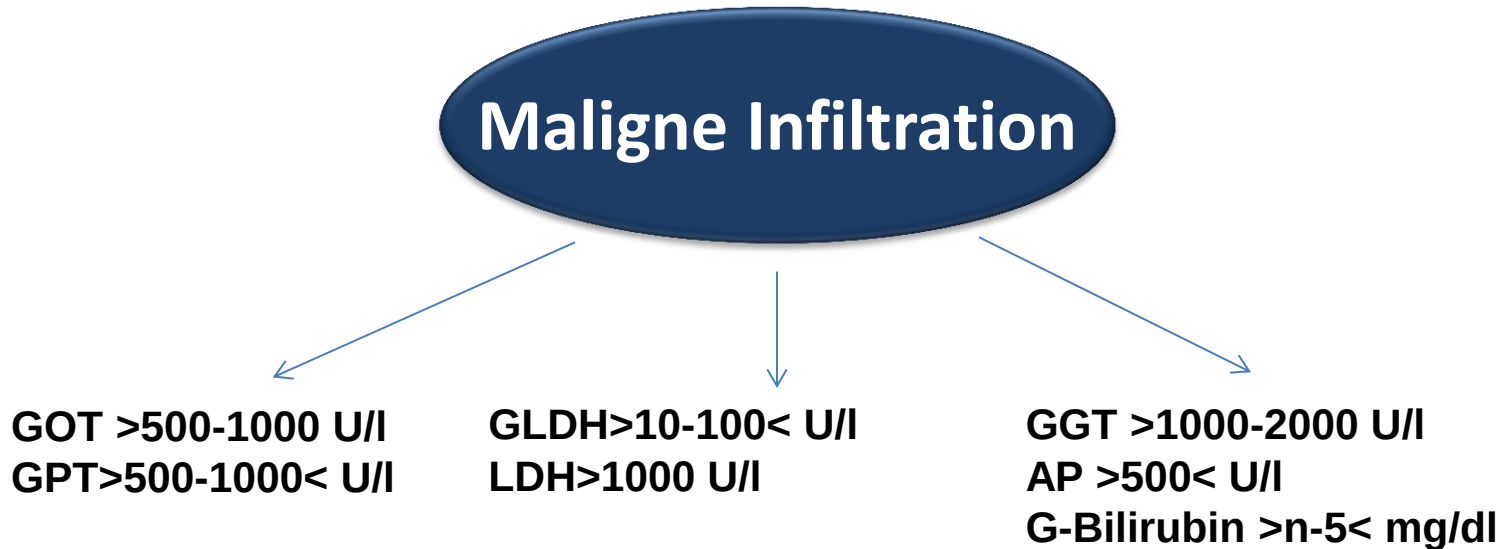
GOT >1000-3000 U/l
GPT >1000<3000<U/l

GLDH>50-100< U/l

GGT >100-300<U/l
AP>100-300< U/l
G-Bilirubin >10-15<mg/dl

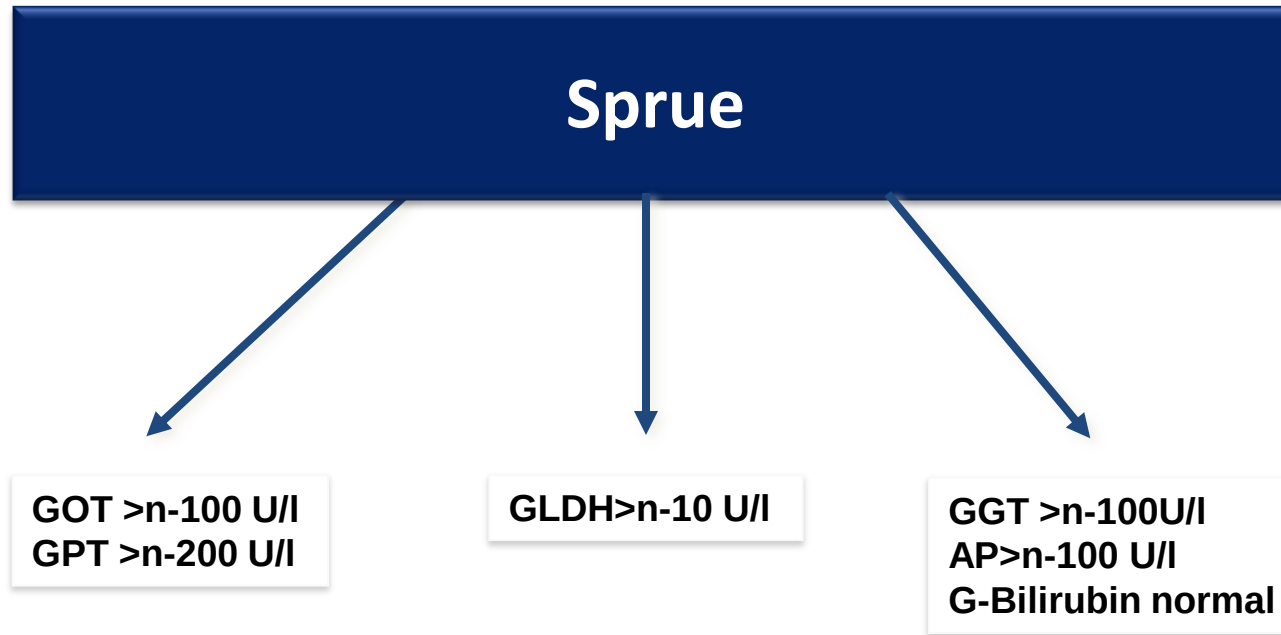
Parenchymatöse Schädigung
GPT und GOT führend!!
Auto-AK können negativ sein!

Leberwerte bei Malignomen



Isoliert erhöhte GGT und LDH, insbes. bei
Lymphominfiltration!!

Leberwerte bei Sprue



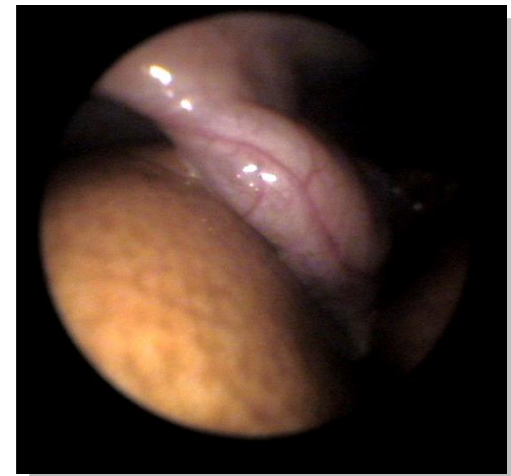
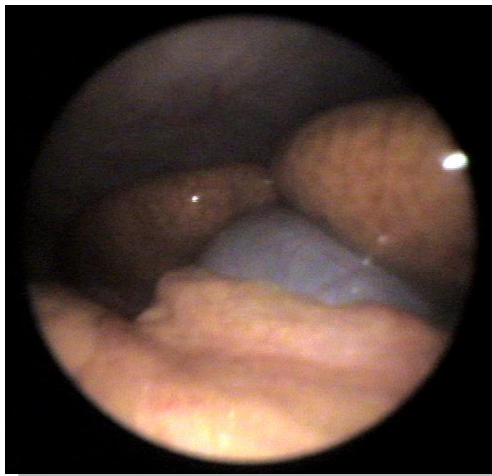
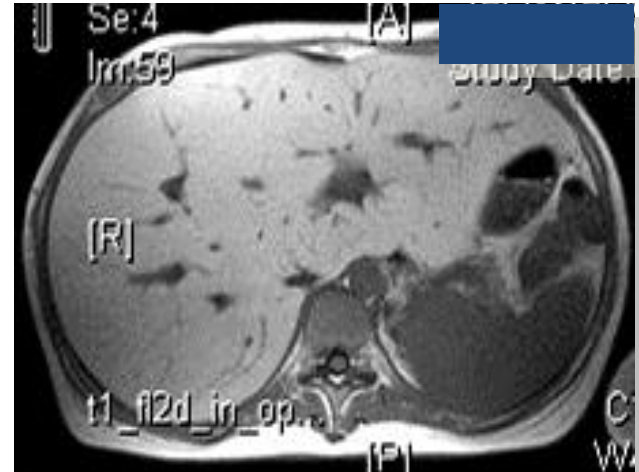
**Parenchymatöse Schädigung
GPT führend!!**

+

**Sonographisch:
Steatosis hepatis**

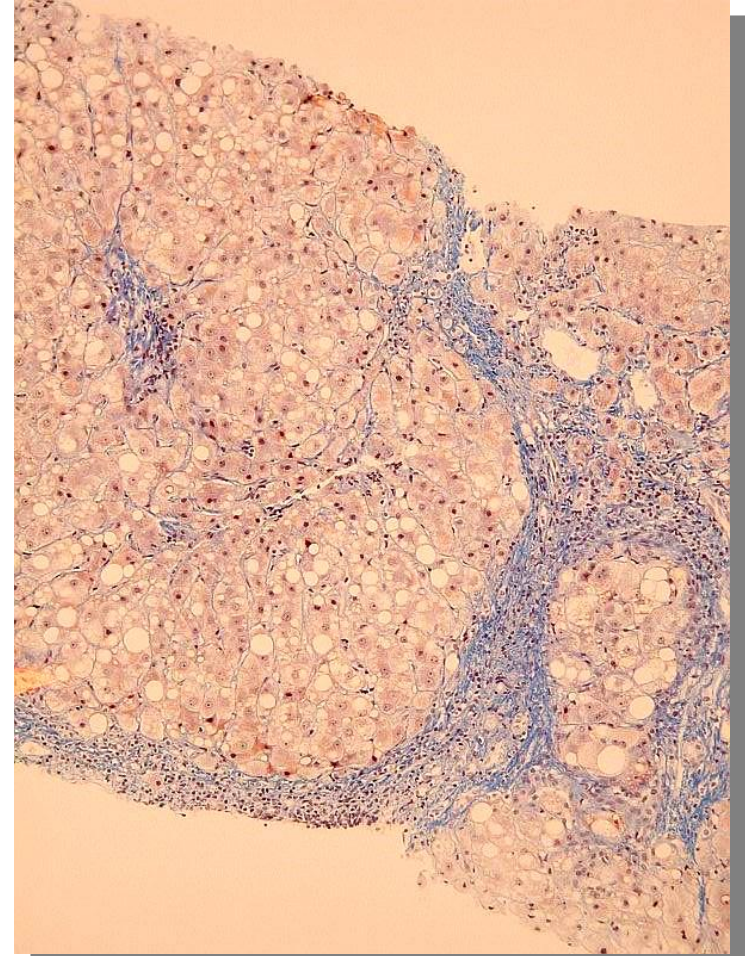
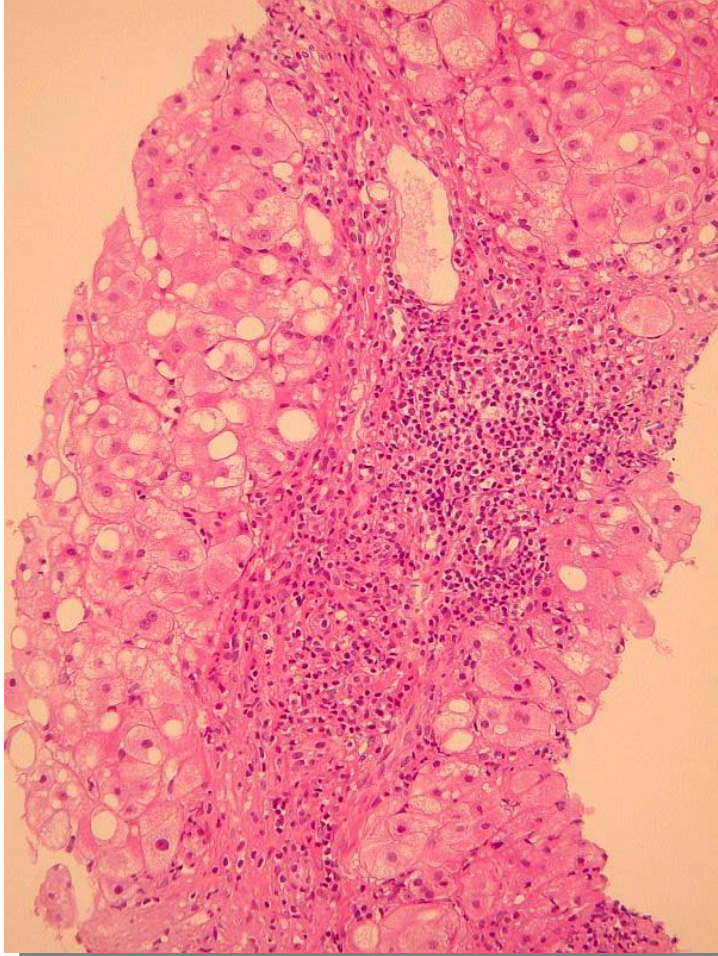
Hepatische Schädigungsmuster

➔ Steatohepatitis

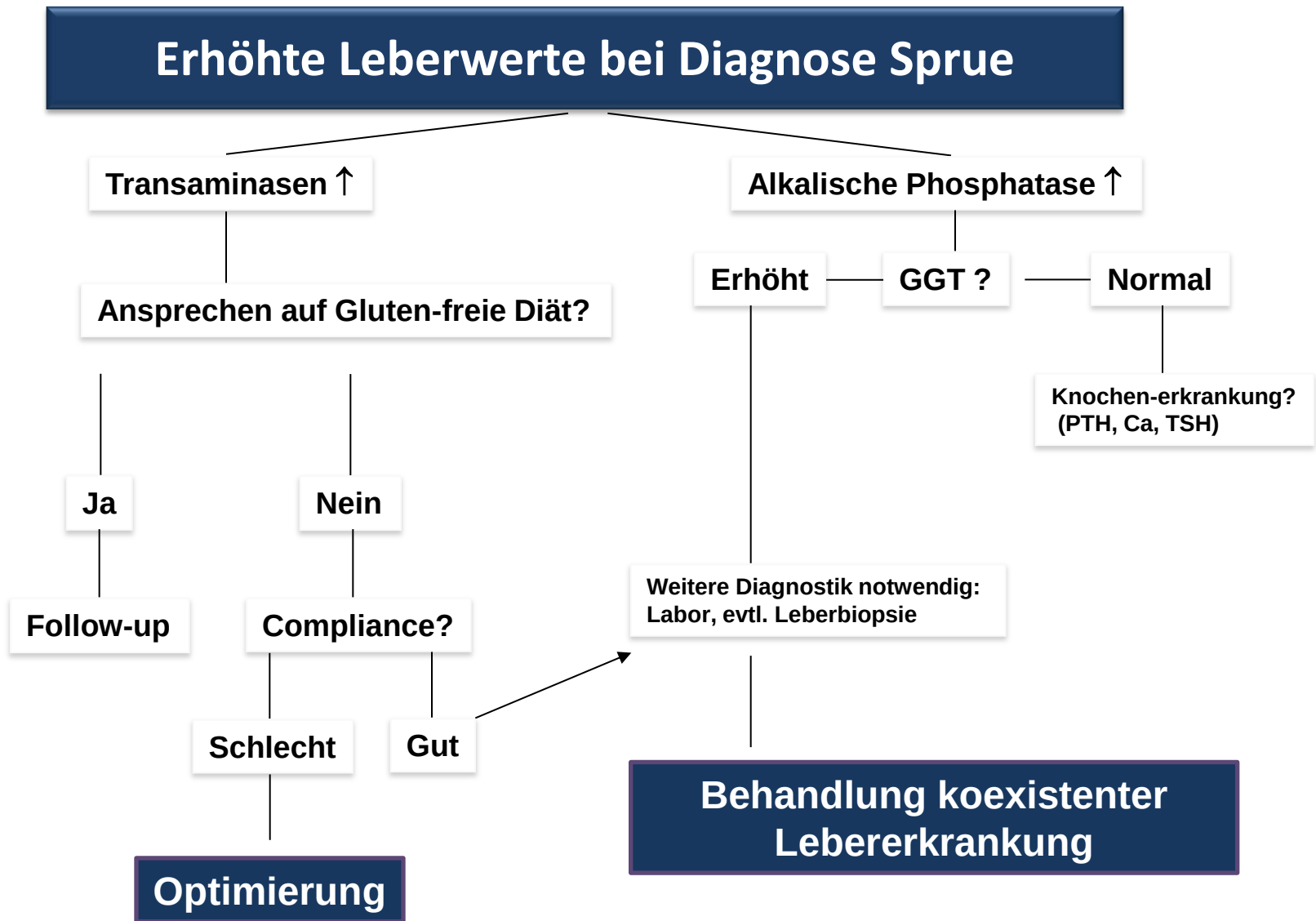


Hepatische Schädigungsmuster

➔ Steatohepatitis



Diagnostischer Algorithmus Sprue

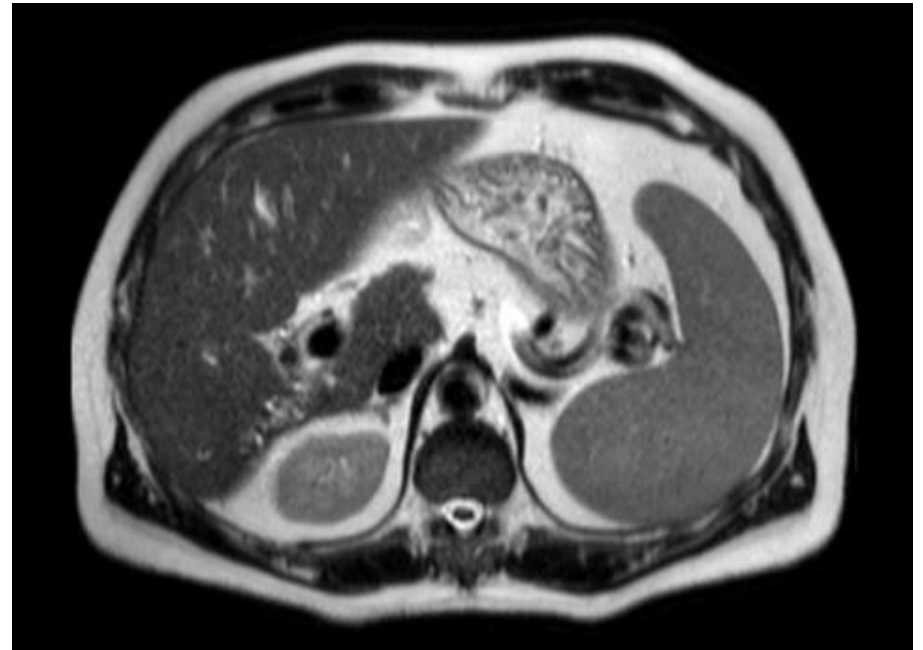
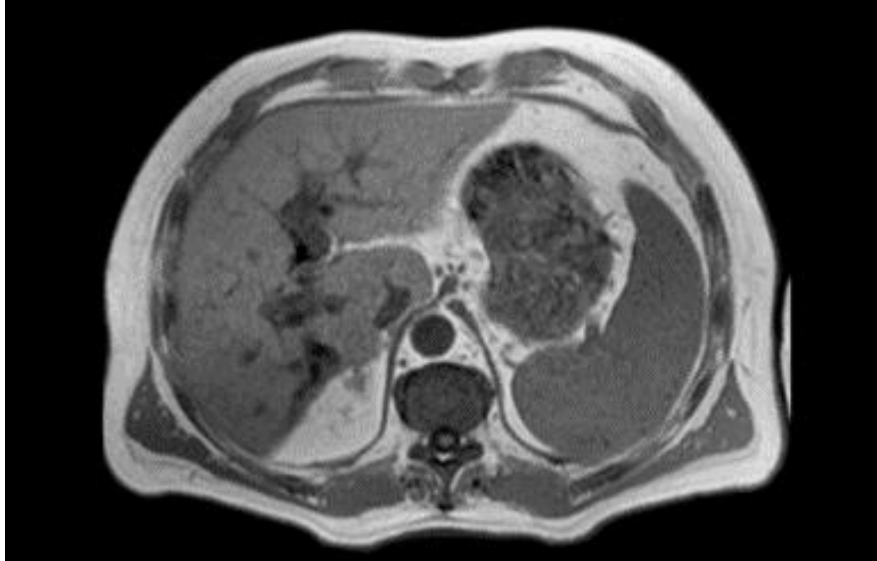


Fallbeispiel

Zufallsbefund 1993

- 36-jähriger Mann (*1957)
- 1,78 m, 70 kg
(BMI 22 kg/m²)
- Vorerkrankungen:
 - Z.n. CCE bei Cholezystolithiasis 1988
 - Z.n. Knochenkrise
 - Allergien: Jod, Penicillin, Honig, Nüsse
- Labor:
 - Thrombozytopenie
- Sonographie:
 - Hepatosplenomegalie

MRT: Hepatosplenomegalie



Werte bei M. Gaucher

- **Labor:**

- **Thrombozytopenie**
- Erhöhung ACE, nicht-tartrathemmbarer saure Phosphatase, Lysozym, Serumferritin
 - **hoher Serumferritinwert** bei normaler Transferrinsättigung
 - CAVE Ausschluss Hämochromatose
- Chitotriosidase stark erhöht
- Lyso-Gb1?

Case Report

Interaction of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation

Marc Karlıova¹, Ulrich Treichel¹, Massimo Malagò², Andrea Frilling², Guido Gerken¹ and Christoph Erich Broelsch²

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, ²Department of Surgery, University Hospital Essen, Germany



Johanniskraut senkt

Konzentrationen im Blut und schwächt Wirksamkeit ab: -
(Immunsuppressiva): Ciclosporin, Tacrolimus Sirolimus - HIV-
Infektionen : Protease-Inhibitoren wie Indinavir, Non-
Nucleosid-Reverse-Transcriptase-Inhibitoren wie Nevirapin -
(Zytostatika) wie Imatinib, Irinotecan, - (Antikoagulanzen):
Phenprocoumon, Warfarin - Herzmittel: Theophyllin, Digoxin,
Verapamil - Lipidsenker: Simvastatin - Schlafmittel:
Midazolam - Verhütungsmittel (Hormonelle Kontrazeptiva) -
Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin und Nortriptylin

Fulminantes Leberversagen nach Einnahme des pflanzlichen Antidepressivums Kava-Kava

M. Kraft¹, T.W. Spahn¹, J. Menzel¹, N. Senninger², K.-H. Dietl², H. Herbst³, W. Domschke¹, M. M. Lerch¹

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik B, ² Klinik und Poliklinik für Allgemeinchirurgie und ³ Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie, Universität Münster

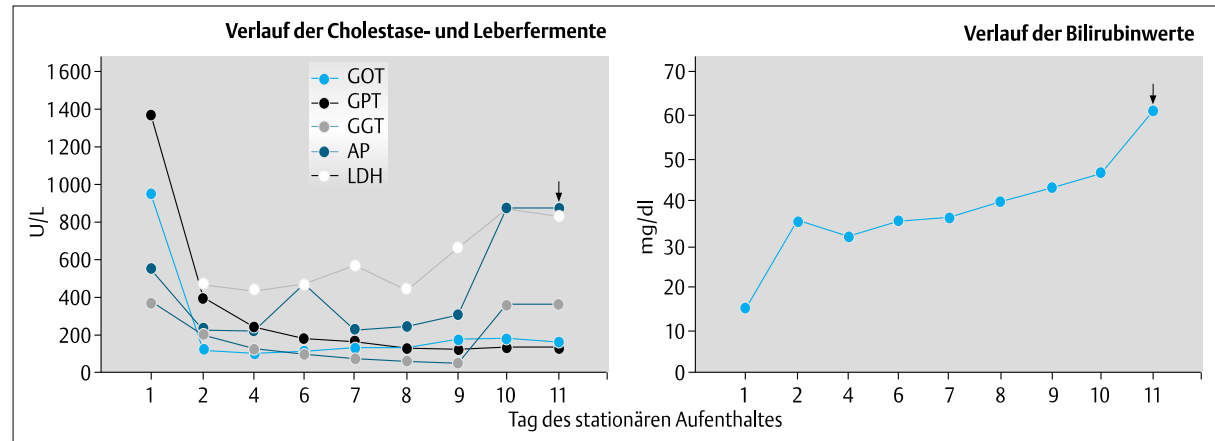
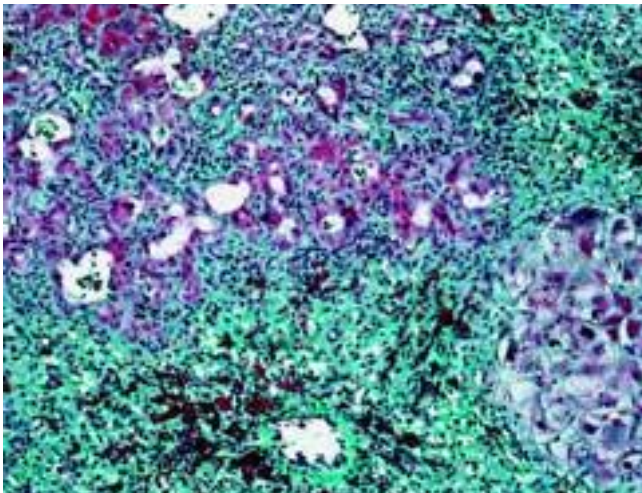


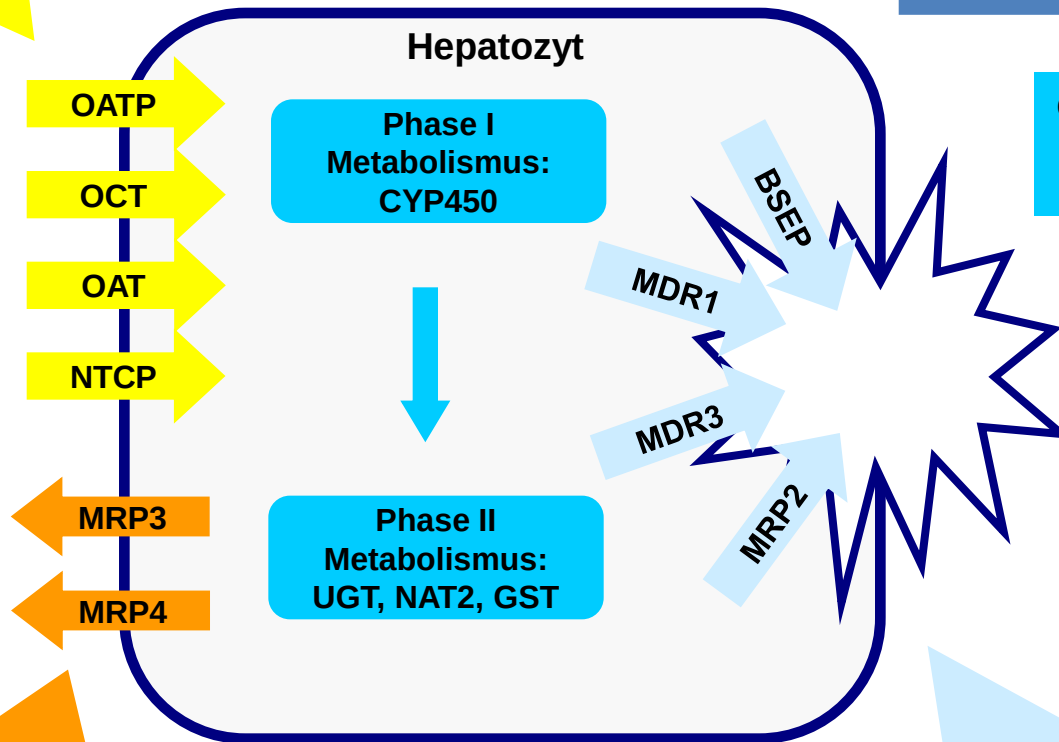
Abb. 1 Histologie der Leberbiopsie. Schwere nekrotisierende Hepatitis mit subtotaler Leberzellnekrose, insbesondere perivenulär, mit mäßig-gradiger portaler Entzündungsreaktion. Darüber hinaus auch starke, vorwiegend kanalikuläre Cholestase.



Hepatische Transporter und Arzneistoff-vermittelte Leberschädigung

Influx-Transporter vermitteln die Aufnahme von endogenen Verbindungen, konjugierten Gallensalzen und Fremdstoffen

Inhibierung der Efflux-Transporter kann zur Anhäufung von schädigenden Substanzen im Hepatozyten führen!



CYP450-Enzyme können aus Arzneistoffen schädigende Metabolite machen!

Efflux-Transporter in der basolateralen Membran eliminieren Arzneistoff-Metabolite ins Blut

Efflux-Transporter in der apikalen Membran leiten Galle-Bestandteile und Arzneistoff-Metabolite in den Gallengang

Hepatische Schädigungsmuster

- ▶ Hepatitis
- ▶ Cholestase
- ▶ Zentrolobuläre Schädigung
(DD Veno okklusive disease)
→ *gemischte Bilder*
- ▶ Granulomatöse Entzündung
- ▶ Microvesikuläre Steatose / Steatohepatitis
- ▶ Fibrose
- ▶ Vaskuläre/Sinusoidale Dilatation (Kollaps)
- ▶ Budd-Chiari-Syndrom
- ▶ Onkogenese (Adenom, Karzinom, Angiosarkom)

Medikamentös induzierte Leberwerterhöhung

	GPT	AP	GPT/AP Ratio
Hepatozellulär	$\geq 2x$ Erhöhung	Normal	Hoch (≥ 5)
Cholestatisch	Normal	$\geq 2x$ Erhöhung	Niedrig (≤ 2)
Mischtyp	2x Erhöhung	2x Erhöhung	2-5

Bei allen Typen der Schädigung milde Erhöhung der
GLDH $>7-200 < \text{U/l}$

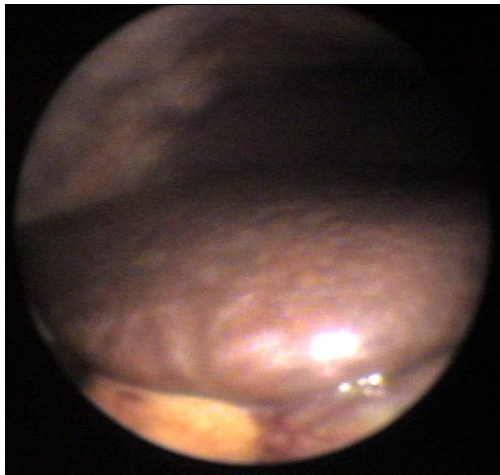
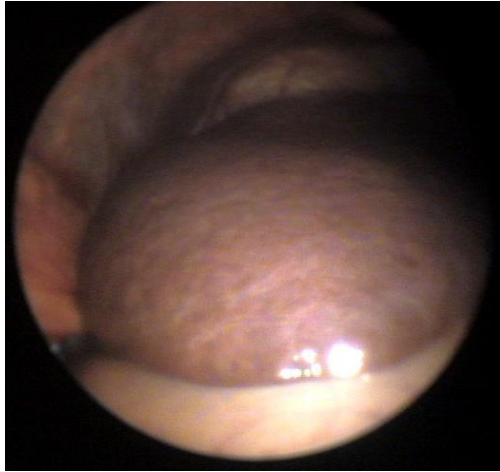
Substanzen

➔ Arzneimittel – Akutes Leberversagen

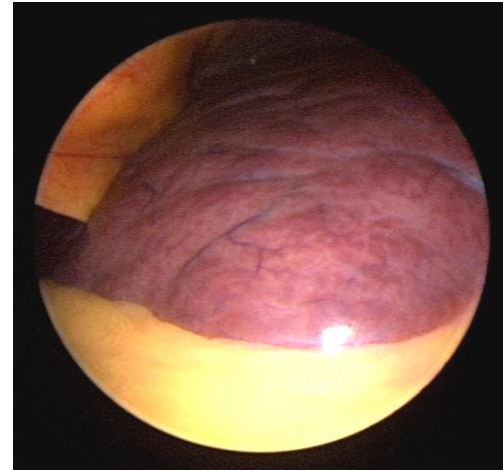
- ▶ Acetaminophen = **Paracetamol**
(direkte dosisabhängige Toxizität)
v.a. adolescente Frauen mit inzidenteller Einnahme
- ▶ **Marcumar**, 10 eigene Fälle mit subakutem Versagen
- ▶ Tuberkulostatika, **Isoniazid**
- ▶ Antibiotika, **Amoxicillin**-Clavulansäure
- ▶ **Anabolika** 6 eigene Fälle
- ▶ **Kava-Kava** 22 Fälle
- ▶ **NSAR**: Bromfenac Rücknahme der Zulassung
- ▶ Antidiabetika: Troglitazone 2000 Rücknahme der Zulassung

Hepatische Schädigungsmuster

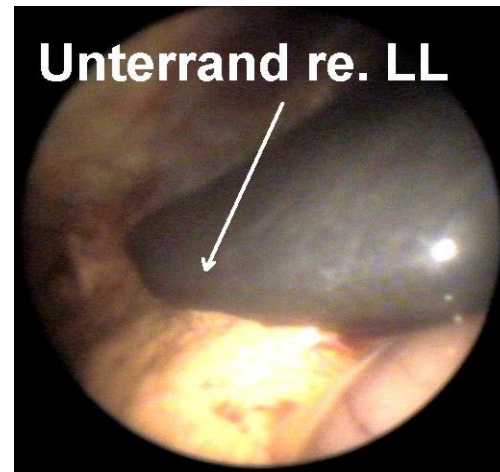
➔ Leberversagen (Nekrose)



➔ Hepatozelluläre Schädigung

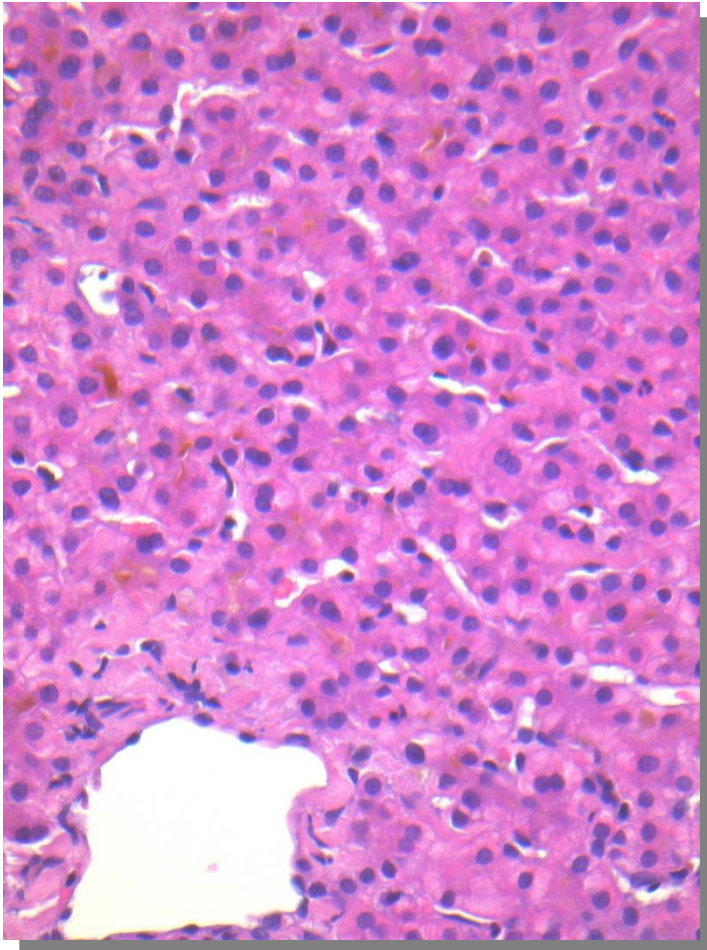


➔ Cholestase

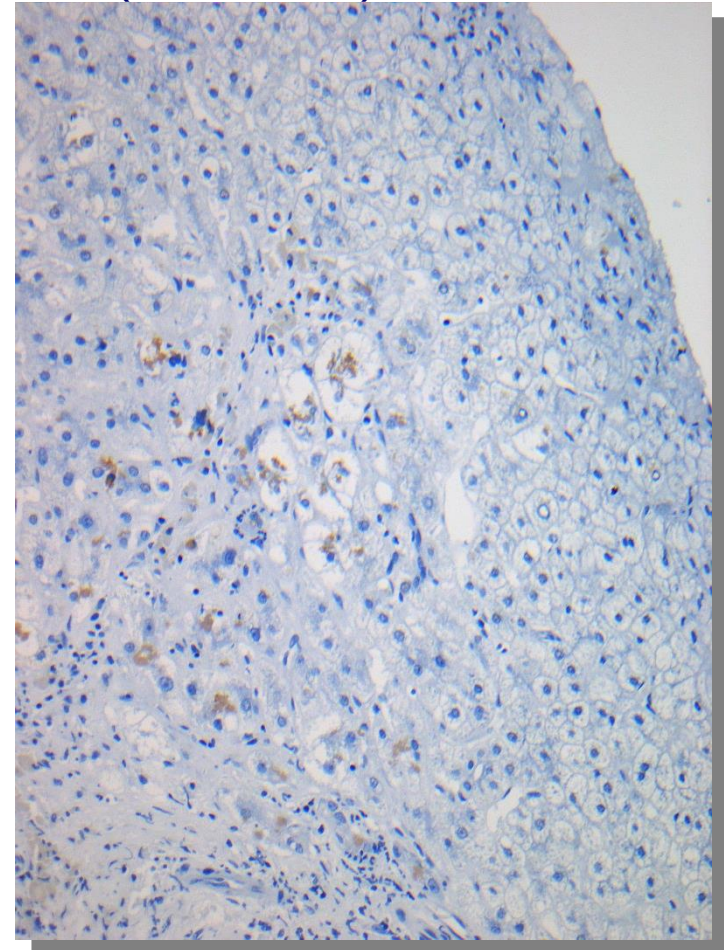


Hepatische Schädigungsmuster

➔ Cholestase



➔ Einzelzellnekrosen (Amiodaron)



Ubiquitin Immunhistochemie

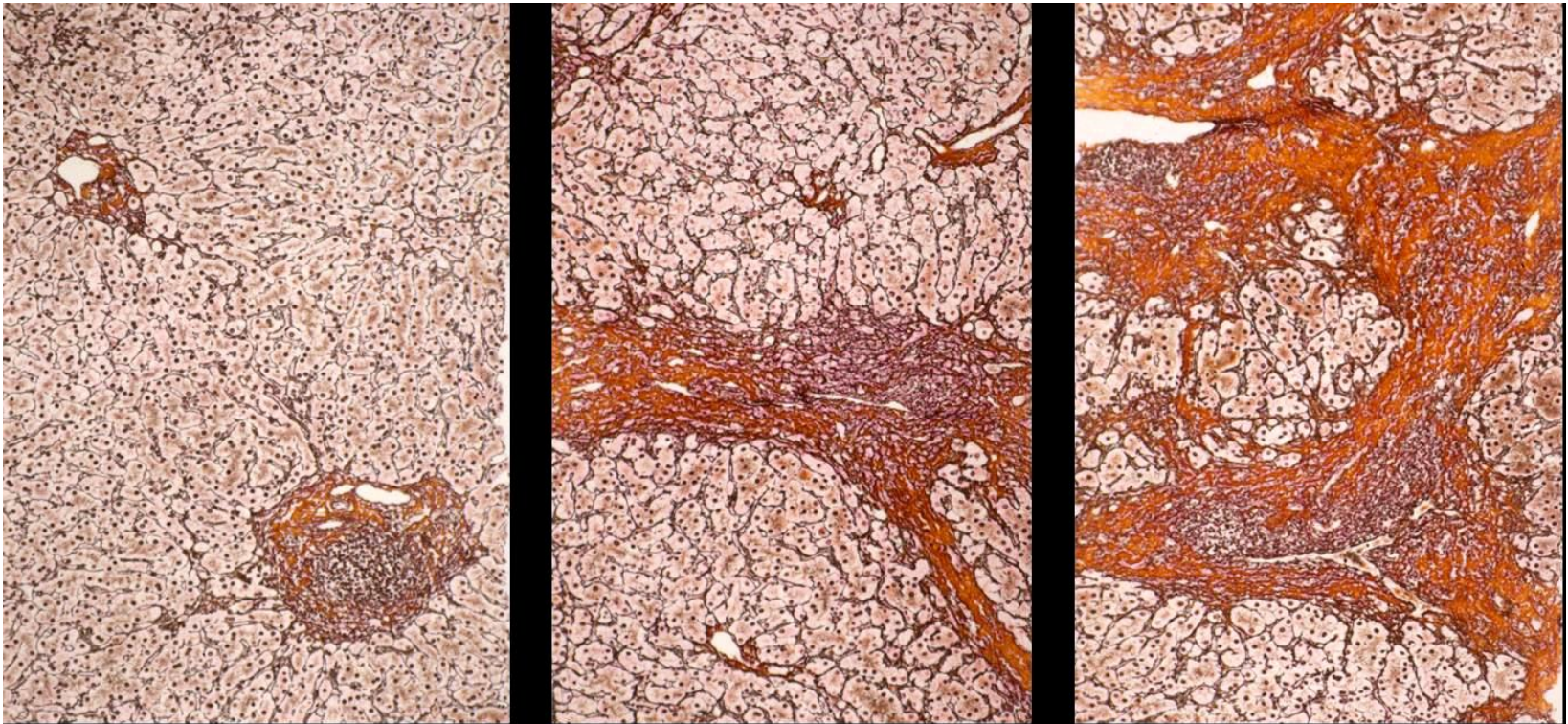
Hepatische Schädigungsmuster

➞ Fibrose → Zirrhose

Fibrorestadium 1

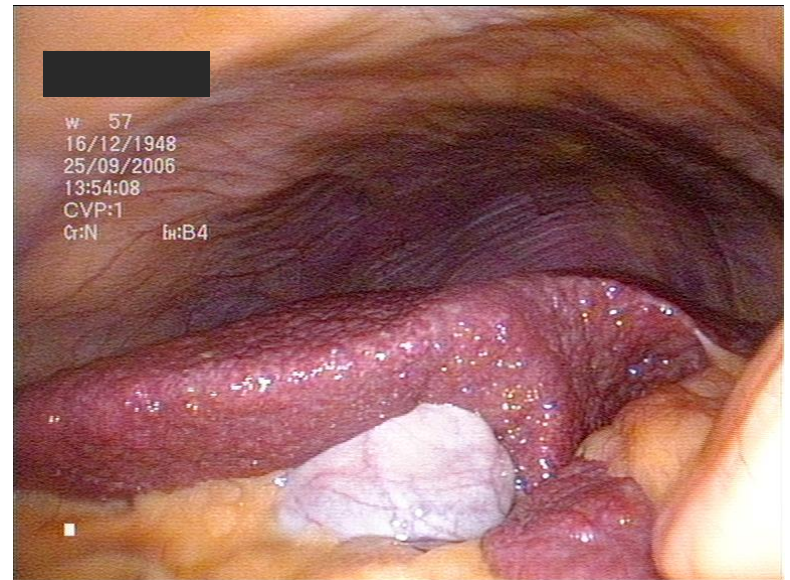
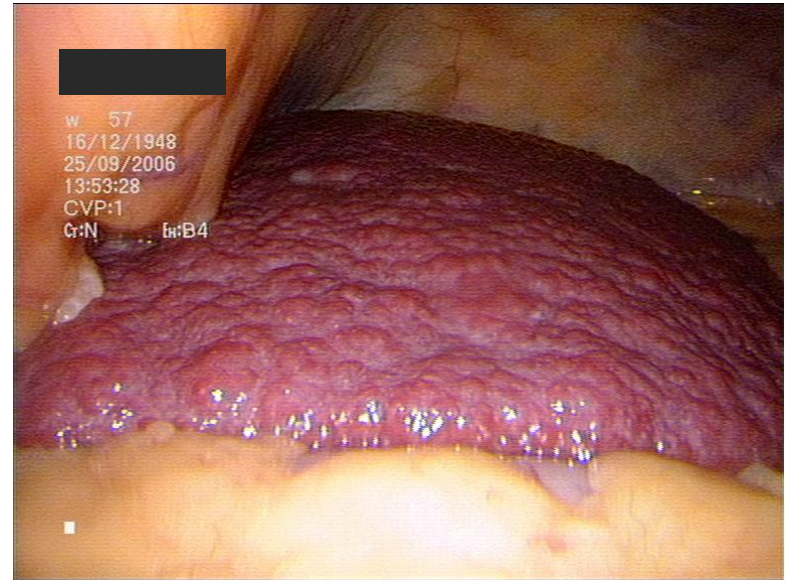
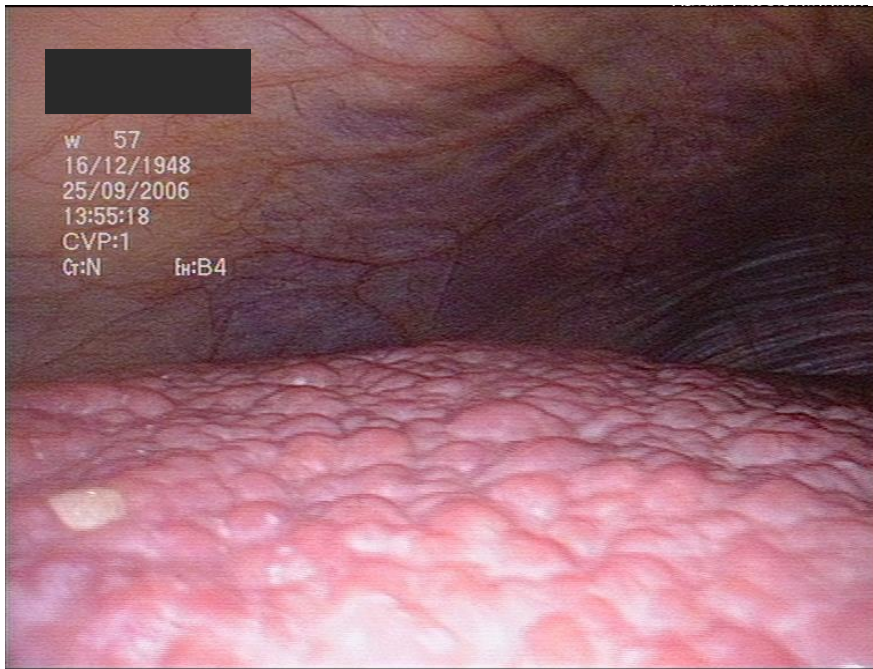
Fibrorestadium 3

Zirrhose

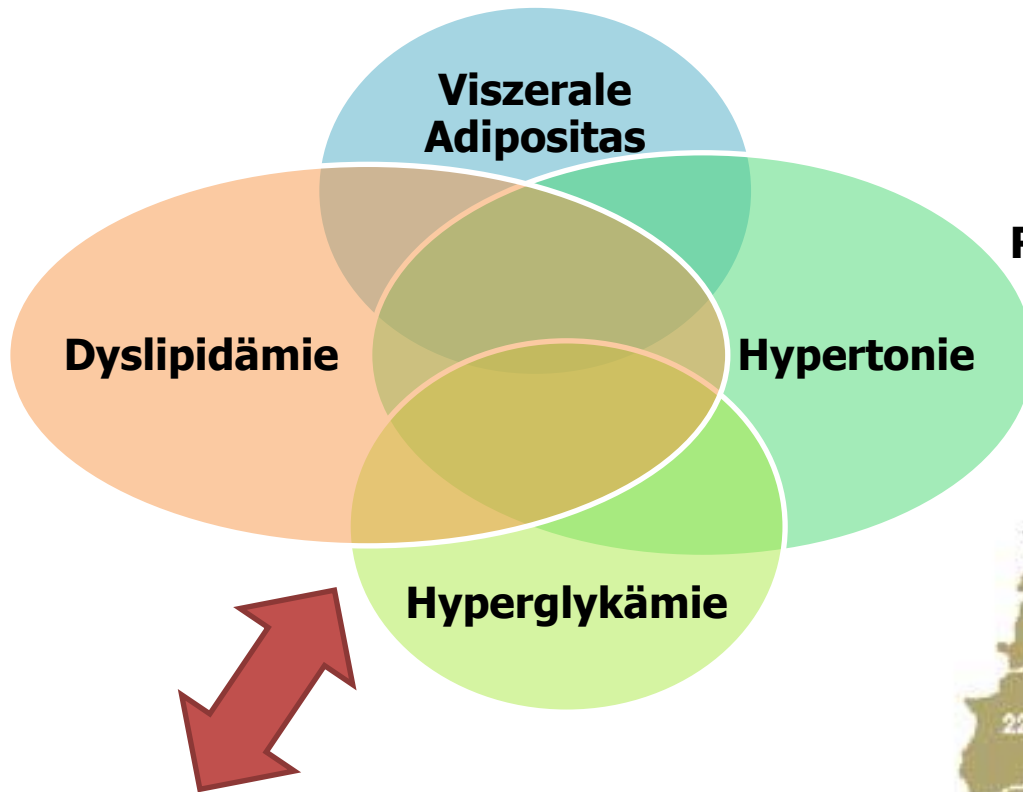


Hepatische Schädigungsmuster

➔ **Fibrose → Zirrhose**
(Methotrexat)

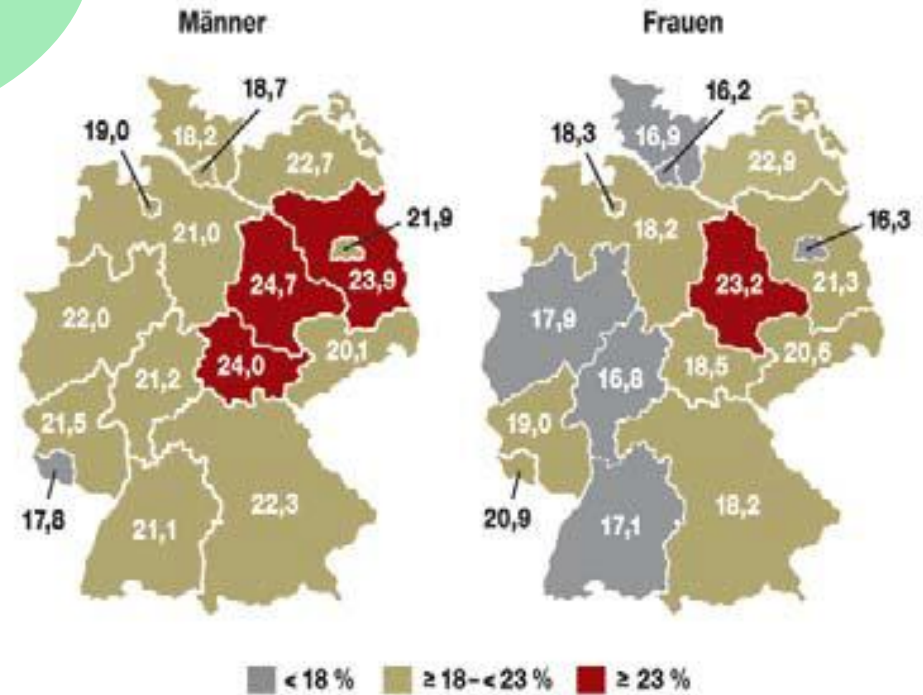


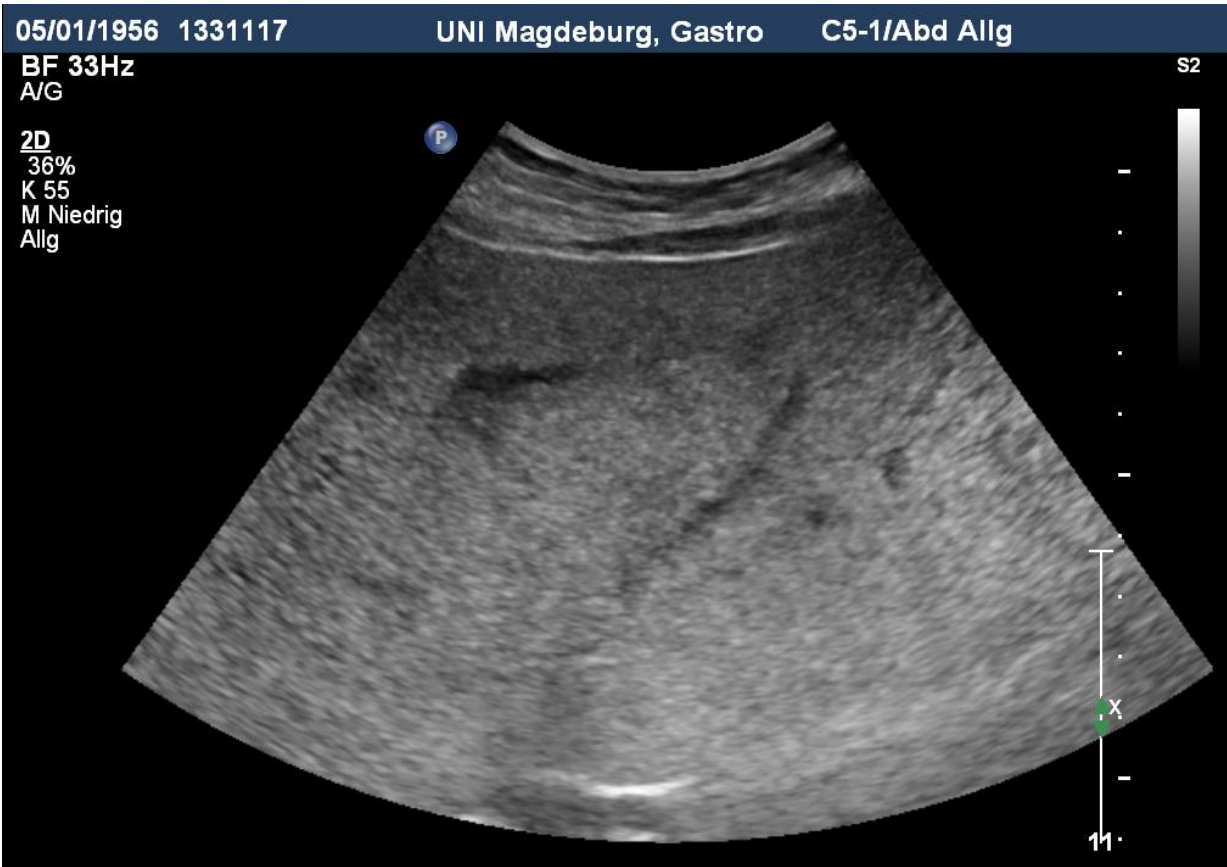
Das Metabolische Syndrom



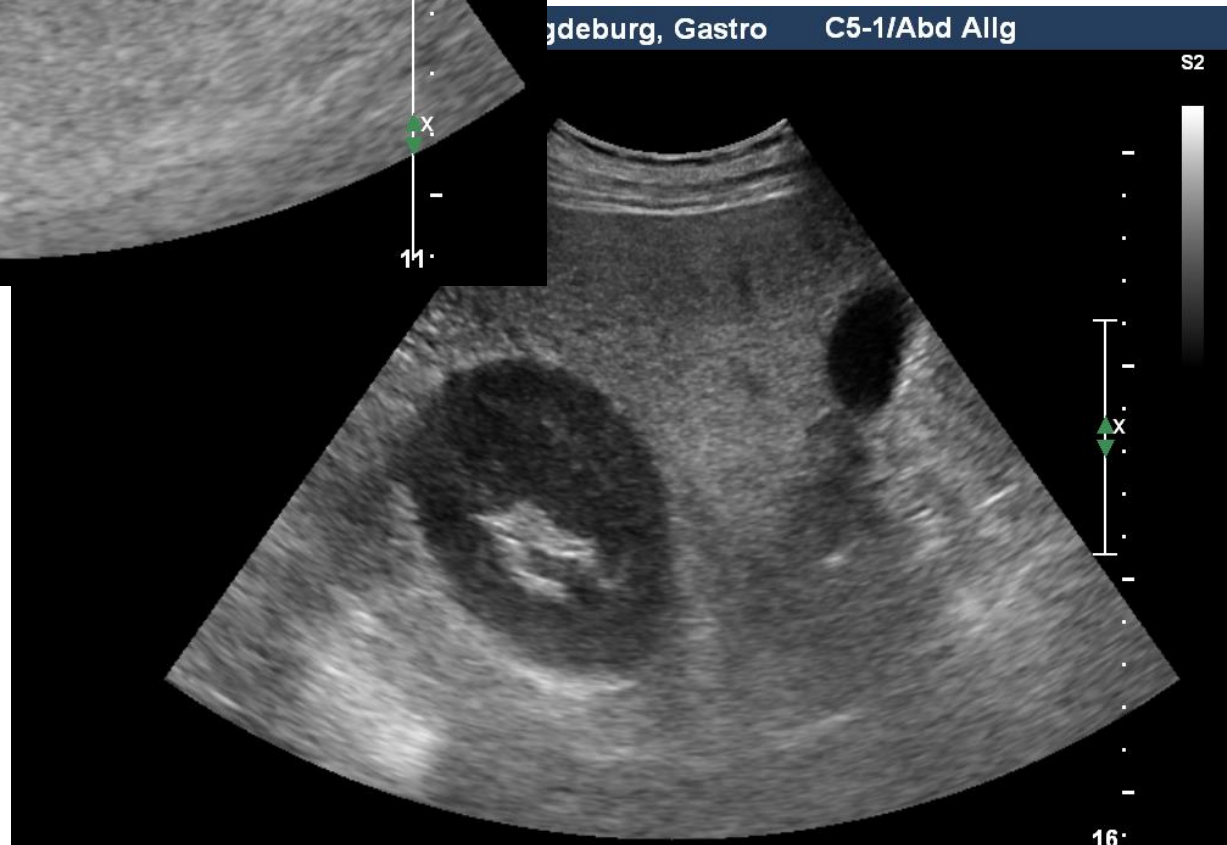
Regional stark unterschiedliche Prävalenz

Gesamtdeutschland: 21,9 %

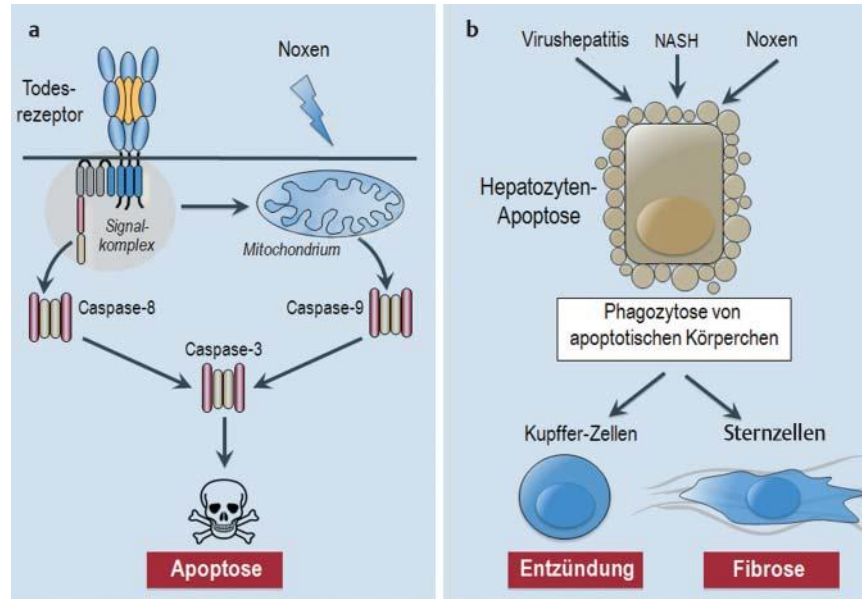




Ist eine helle
Leber schon
gefährlich?



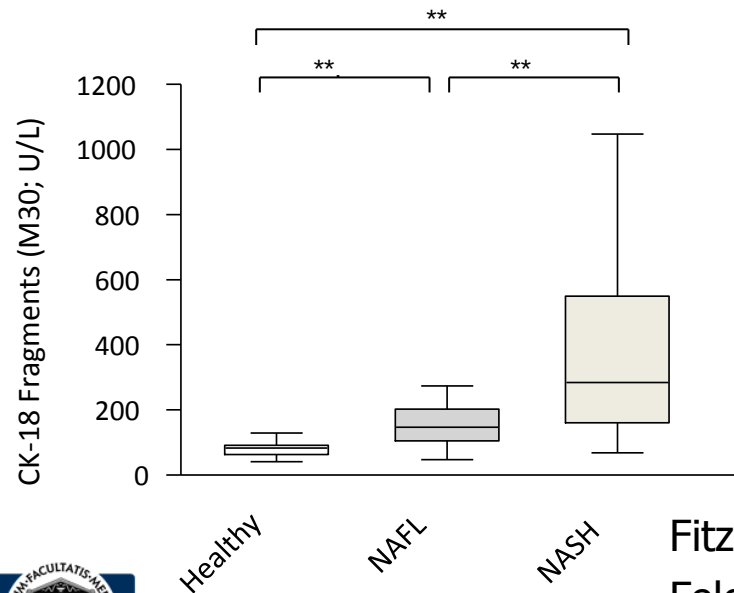
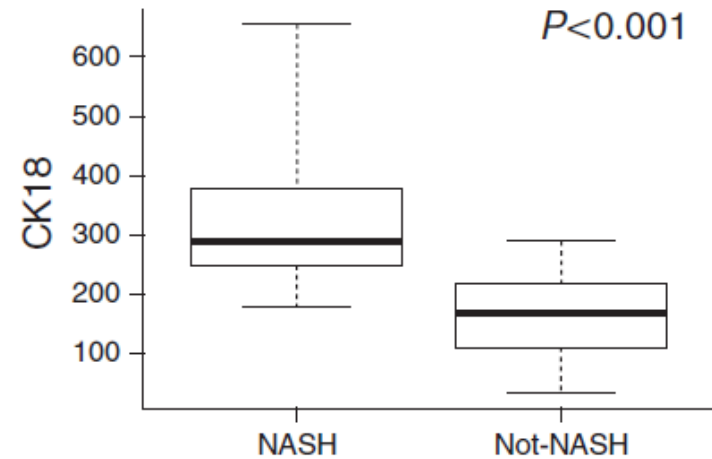
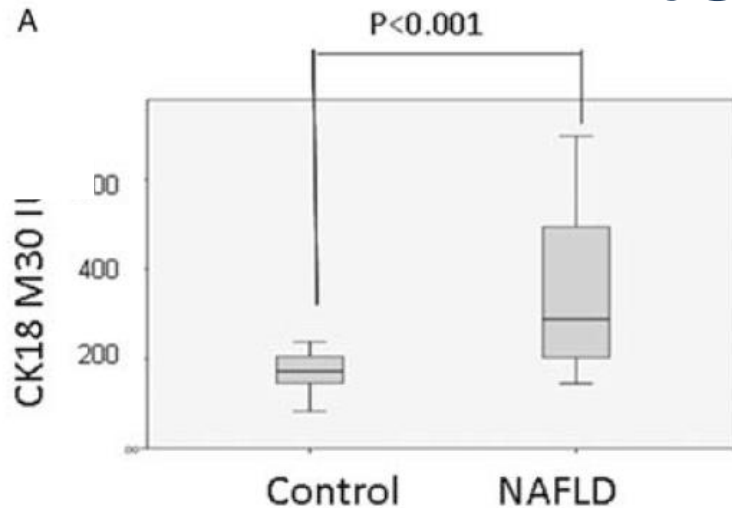
Biomarker statt Biopsie?



Zytokeratin-18-Marker (M30 und M65)

Patientenkollektiv	Studienergebnisse
NAFLD	signifikante Unterscheidung zwischen gesunden Patienten und Patienten mit NAFL und NASH möglich
ALV	Vorhersage des ALV-Verlaufs möglich, höhere Sensitivität zur Vorhersage des Überlebens bei Einbeziehung in den MELD-Score
Chronische Lebererkrankungen	Nachweis relevanter und fortgeschrittener Fibrosestadien mit hoher Sensitivität und Spezifität

CK18-Fragmente für nicht-invasive Diagnostik bei NAFLD



Fitzpatrick et al. *JPGN* **2010**

Feldstein et al. *Am J Gastroenterol* **2013**

Bantel et al. *Am J Gastroenterol* **2014**

Nicht-invasive Bestimmung des NAS

- 164 Patienten mit histologisch verifizierter NAFLD (über NAS)
- 103 NAFL / 61 NASH
- Erhebung nicht-invasiver Parameter
- Automatisierte Klassifizierung von NAFL / NASH bzw. Abbildung des NAS
- Identifizierte optimale Parameter:
 - Alter
 - γ GT (Leber)
 - **Adiponectin** (Fettgewebe)
 - HbA1c (Glukosestoffwechsel)
 - **M30** (Epithelialer / Leber-Zelltod)
- Genauigkeit von 75 %, in unabhängiger Kohorte (122 Patienten) 70 %

<http://chek.heiderlab.de/>

Bestimmung der Progression der NASH

Example I

NAS: 2

Prediction of CHeK Score

Please enter all parameters

Age (in years):	35	Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$):	57,45
GGT (U/l):	18	HbA1c (%):	5,2
M30 (U/l):	141,68		
CHeK Score:	-0.98		

Predict

Disclaimer

All interpretations are for research only and not intended to be used for clinical diagnostics. We do NOT guarantee for any prediction!

Bestimmung der Progression der NASH

Example II

NAS: 8

Prediction of CheK Score

Please enter all parameters

Age (in years):	40	Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$):	35,56
GGT (U/l):	72	HbA1c (%):	6,2
M30 (U/l):	365,61		
CheK Score:	4.55		

Predict

Disclaimer

All interpretations are for research only and not intended to be used for clinical diagnostics. We do NOT guarantee for any prediction!

3 Fälle Alkohol-induziertes Leberversagen Heilversuch M-STZ

Für Quick und Bili:

- Auswertung gegen 61 historische Fälle (NEJM)
- Nur Werte im Abstand von 7 Tagen verfügbar

Für andere Laborwerte und Zelltodmarker keine
Vergleichsmöglichkeit

Ramon *et al.* Prednisolone for severe alcoholic hepatitis. *NEJM* **1992**;8(326).



Zentrum f. Innere Medizin
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Prof. Dr. med. Ali E. Canbay
Station 4
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Leipziger Straße 44
D-39120 Magdeburg

Telefon (Zentrale) (0391) 67 - 01
Durchwahl (0391) 67 - 13145
Telefax (0391) 67 - 13105

Magdeburg, den 23.02.2018
US
2326/18

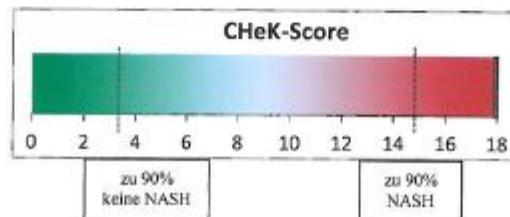
Patientin: [REDACTED]
geb. 18.02.1974
wohnhaft: Leichhardtstr. 23, 14195 Berlin

Leberpanel vom 22.11.2017

Fragestellung: Risiko-Screening bei hepatologischen Erkrankungen

Befund:

Adiponektin (normal > 10,06 µg/ml):	6,63 µg/ml	M30 (normal <99,2 U/l):	>1000 U/l
Hyaluronsäure (normal <22,68 ng/ml):	138,63 ng/ml	M65 (normal <276,87 U/l):	>2000 U/l
Leptin (normal < 9,5 ng/ml):	1,4 ng/ml	CHeK-Score:	45,4



Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Medizinische Fakultät

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

Direktor: Prof. Dr. med. A. Canbay

Arbeitsbereich Funktionsdiagnostik



Zentrum f. Innere Medizin

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

Prof. Dr. med. Ali E. Canbay

Gastroenterologische Ambulanz

Leipziger Str. 44

39120 Magdeburg

Leipziger Straße 44

D-39120 Magdeburg

Telefon (Zentrale) (0391) 67 - 01

Durchwahl (0391) 67 - 13145

Telefax (0391) 67 - 13105

Magdeburg, den 23.02.2018

US

2339/18

Patientin:

geb.

wohnhaft:

18.02.1974

Leichhardtstr. 23, 14195 Berlin

Leberpanel vom 30.01.2018

Fragestellung: Risiko-Screening bei hepatologischen Erkrankungen

Befund:

Adiponektin (normal > 10,06 µg/ml): **0,84 µg/ml**

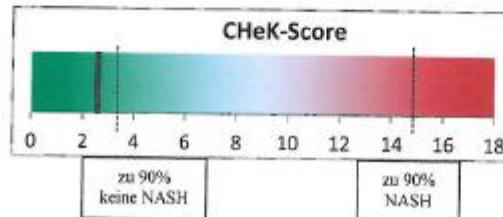
M30 (normal <99,2 U/l): **175,51 U/l**

Hyaluronsäure (normal <22,68 ng/ml): **108,42 ng/ml**

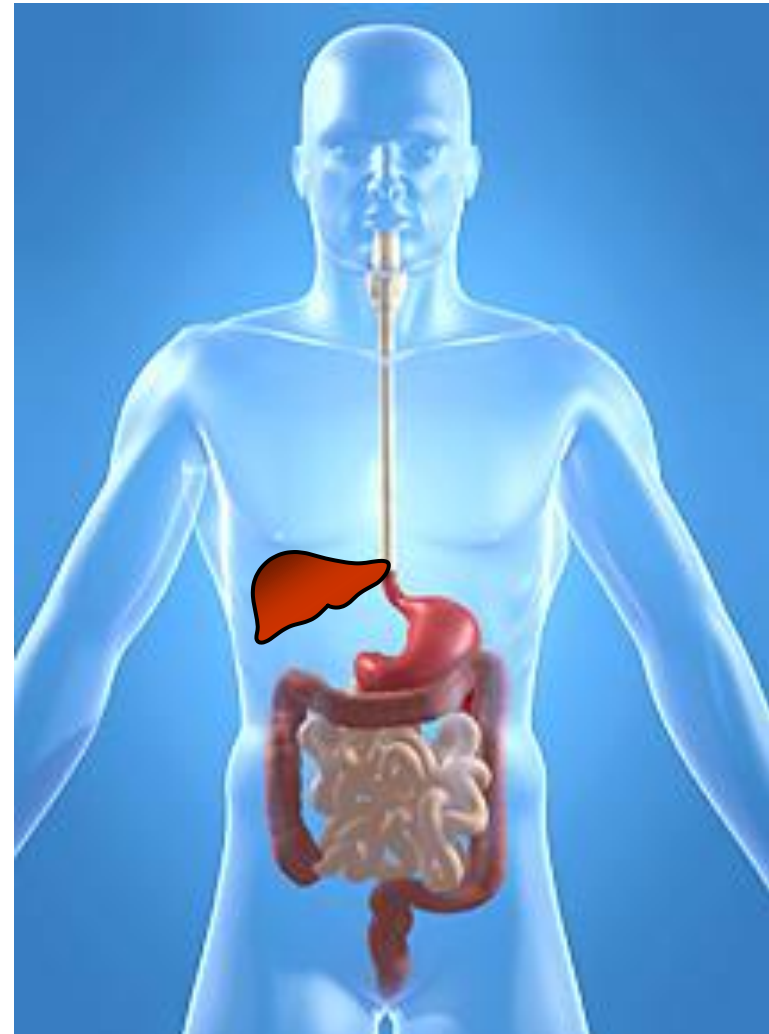
M65 (normal <276,87 U/l): **275,07 U/l**

Leptin (normal < 9,5 ng/ml): **4,02 ng/ml**

CHeK-Score: **2,6**

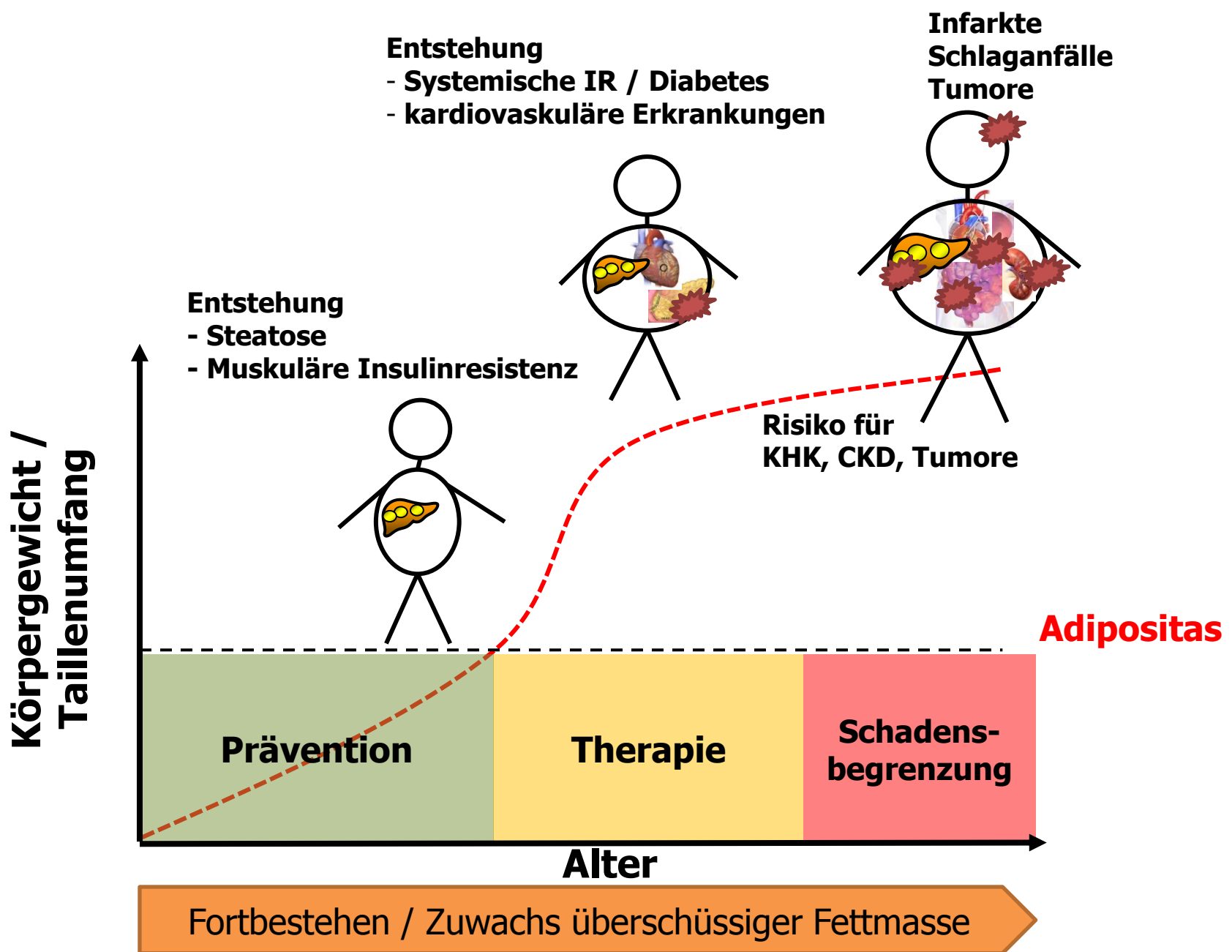


Die Leber: Das Kraftwerk des Gesamtorganismus



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG





Mögliches diagnostisches Management

Patient mit Fettleber ODER Diabetes ODER Adipositas

**Bestimmung von GGT, M30, Adiponektin, HbA1c
➤ CheK-Score berechnen**

**Nicht erhöht
($< 3,7$)**

**Erhöht oder steigend
($> 15,2$ NASH)**

Jährliche Kontrollen

**Möglicher Leberschaden
Progression?**

Hepatologie

**Optimierung der Therapie
von Risikofaktoren und
Ko-Erkrankungen**

Regelmäßige Kontrollen

**Ultraschall
Fibroscan
Steatoscan**

**Ggfs.
Biopsie**

Leber und Rauchen



- Multizentrische Studie mit 1091 Patienten
- Rauchen (>10 Packungs-Jahre) war mit fortgeschrittener Leberfibrose assoziiert
- Im Tiermodell verstärkt Rauchen den Schweregrad einer NAFLD

Dann lieber Kaffee...?

GASTROENTEROLOGY 2005;129:1928–1936

CLINICAL–LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Coffee and Tea Consumption Are Associated With a Lower Incidence of Chronic Liver Disease in the United States

CONSTANCE E. RUHL* and JAMES E. EVERHART†

*Social and Scientific Systems, Inc, Silver Spring, Maryland, and †National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland

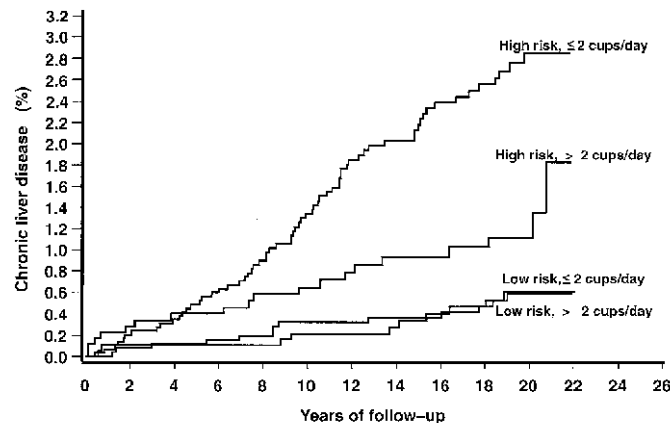


Figure 2. Cumulative probability of chronic liver disease by coffee and tea consumption categories among persons not at high risk for liver diseases ($n = 4689$) and persons at high risk for liver diseases ($n = 4833$). High risk was defined as >2 alcoholic drinks per day, transferrin saturation $>50\%$, diagnosed diabetes, BMI ≥ 30 kg/m², or subscapular-to-triceps skin-fold ratio ≥ 1.2 (highest tertile).



Zusammenfassung

- **Leberwerte sind wichtige diagnostische Marker**
 - ✓ **Screening (25% der Bevölkerung haben erhöhte Leberwerte)**
 - ✓ **Erhöhte Leberwerte sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert**
 - ✓ **Artdiagnose (Ratio: GPT/GOT) (Ätiologiespez. Zelltodmechanismen)**
 - ✓ **M. Gaucher (Apoptose>Nekrose?)**
 - ✓ **Schweregrad und Prognose (PT/Albumin/ChE/GLDH)**
 - ✓ **Gute Entwicklung in der Diagnostik der Lebererkrankungen**
(Molekulare Marker, FibroScan, MRT, 3D-ERCP etc.)

Normale Leberwerte schließen fortschreiten nicht aus!



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

