

Zeitschrift für Rheumatologie

Elektronischer Sonderdruck für
W.-J. Mayet

Ein Service von Springer Medizin

Z Rheumatol 2015 · 74:137–145 · DOI 10.1007/s00393-014-1501-1

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

W.-J. Mayet

Differenzialdiagnose der Transaminasenerhöhung bei rheumatischen Erkrankungen

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Redaktion

J. Wollenhaupt, Hamburg (Leitung)
O. Distler, Zürich
M. Fleck, Bad Abbach
J. Grifka, Bad Abbach



3 Punkte sammeln auf...

[springermedizin.de/
eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie)

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

W.-J. Mayet

Zentrum für Innere Medizin, Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch

Differenzialdiagnose der Transaminasenerhöhung bei rheumatischen Erkrankungen

Zusammenfassung

Im Rahmen von Laborkontrollen von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen fallen nicht selten erhöhte Lebertransaminasen auf. Unter rheumatologischen Gesichtspunkten sind die möglichen Ursachen dafür vielfältig. Störungen der Leberfunktion können Folge bestimmter rheumatologischer Erkrankungen, wie z. B. dem systemischen Lupus erythematoses, sein. Die primäre biliäre Zirrhose und die primär sklerosierende Cholangitis sind mit Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis assoziiert. Auf der anderen Seite präsentieren hepatologische Erkrankungen, wie z. B. die Hepatitis C oder die autoimmune Hepatitis, rheumatologische Symptome. Die häufigste Ursache von Erhöhungen der Lebertransaminasen bei Rheumapatienten ist sicherlich die antirheumatische Therapie.

Schlüsselwörter

Lebererkrankungen · Leberfunktionsstörungen · Hepatitis · Systemischer Lupus erythematoses · Antirheumatische Therapie

Störungen der Leberfunktion können eine Folge bestimmter rheumatologischer Erkrankungen sein

Eine wichtige Ursache der Erhöhung von Lebertransaminasen stellt die medikamentöse rheumatologische Therapie dar

Neben TNF- α wurden auch andere Zytokine als potenzielle Noxen identifiziert

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags

- wissen Sie, welche rheumatologischen Basistherapeutika unter hepatologischen Gesichtspunkten besonders kritisch sind,
- ist Ihnen bekannt, welche Lebererkrankungen vor Beginn einer rheumatologischen Therapie ausgeschlossen werden müssen,
- kennen Sie rheumatologische Erkrankungen mit hepatologischer Symptomatik, die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie „imitieren“ können,
- wissen Sie, welche Lebererkrankungen rheumatische Symptome verursachen können,
- sind Ihnen die mit rheumatischen Erkrankungen assoziierten Lebererkrankungen bekannt.

Hintergrund

Die Beziehung zwischen rheumatischen Erkrankungen und der Leber ist komplex. Ein Anstieg der Lebertransaminasen [Alanin-Aminotransferase (ALT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), alkalische Phosphatase (ALP), γ -Glutamyltransferase (γ -GT)] erfordert daher spezielle differenzialdiagnostische Überlegungen. Beispielsweise können Störungen der Leberfunktion eine Folge bestimmter rheumatologischer Erkrankungen sein. So kommt es im Verlauf eines systemischen Lupus erythematoses möglicherweise zu einer schweren hepatischen Schädigung im Rahmen einer vaskulitischen Beteiligung des hepatischen Gefäßsystems. Hepatologische Erkrankungen können aber auch rheumatologische Symptome zeigen. Eine wichtige Ursache der Erhöhung von Lebertransaminasen stellt sicherlich die medikamentöse rheumatologische Therapie dar, wobei immunsuppressive Konzepte eine zentrale Rolle spielen. Hier sind je nach Präparat unterschiedliche Effekte zu beachten. Patienten mit einer Virushepatitis sind unter einer immunsuppressiven Therapie bezüglich einer Reaktivierung besonders gefährdet. Eine effektive antivirale Therapie ist hier im Vorfeld erforderlich.

Leberschäden als Folge rheumatischer Erkrankungen

Die Beteiligung der Leber bei rheumatologischen Erkrankungen ist zwar eher selten, jedoch prädisponiert besonders der Krankheitsverlauf in schweren Schüben zu Schädigungen der Leber [1, 2]. Neben TNF- α wurden dabei auch andere Zytokine als potenzielle Noxen identifiziert. Eine Übersicht hepatologischer Symptome und histologischer Auffälligkeiten gibt **Tab. 1**.

Differential diagnosis of elevated liver transaminases in rheumatic diseases

Abstract

During laboratory monitoring of patients with rheumatic diseases it is not uncommon to notice elevated liver transaminase levels. From a rheumatological perspective there are multiple causes for this. Liver dysfunction can be the result of certain rheumatological diseases, such as systemic lupus erythematosus. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis are associated with rheumatic diseases. On the other hand, hepatological diseases, such as hepatitis C and autoimmune hepatitis show rheumatological symptoms. The most common cause of elevation of liver transaminase levels in rheumatic patients is without doubt the anti-rheumatic therapy.

Keywords

Liver diseases · Liver dysfunction · Hepatitis · Systemic lupus erythematosus · Antirheumatic therapy

Tab. 1 Hepatische Symptome und histologische Veränderungen bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. (Adaptiert nach [3])

Krankheit	Befunde	Histologie
Antiphospholipidsyndrom	Budd-Chiari-Syndrom Hepatosplenomegalie Ikterus Erhöhte ALT (GPT)	Nodulär regenerative Hyperplasie
Felty-Syndrom	Hepatomegalie Portale Hypertension Erhöhte ALP	Kupffer-Zell-Hyperplasie Steatosis hepatis Milde portale Fibrose Nodular regenerative Hyperplasie
Myositis	Ikterus Erhöhte ALP	Chronisch aktive Hepatitis (selten) Primär biliäre Zirrhose
Rheumatoide Arthritis	Erhöhte ALP Erhöhte γ -GT	Kupffer-Zell-Hyperplasie Steatosis hepatis
Sklerodermie	Hepatomegalie Ikterus Erhöhte Lebertransaminasen	Zirrhose Primär biliäre Zirrhose Nodulär regenerative Hyperplasie
Sjögren-Syndrom	Erhöhte Lebertransaminasen Ikterus	Primär biliäre Zirrhose Chronisch aktive Hepatitis Kryptogene Zirrhose
Systemischer Lupus erythematodes	Hepatomegalie Ikterus Erhöhte ALT (GPT)	Steatosis hepatis Chronisch aktive Hepatitis

ALT Alanin-Aminotransferase, *ALP* alkalische Phosphatase, *γ -GT* γ -Glutamyltransferase, *GPT* Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

Adulter Morbus Still

Eine Elevation der Lebertransaminasen im akuten Schub ist als eines der Nebenkriterien des adulten Morbus Still definiert. Klinisch ist neben einer Hepatomegalie auch mit einer Splenomegalie zu rechnen. Unter einer wirksamen Therapie z. B. mit Glukokortikosteroiden normalisieren sich die hepatischen Symptome in der Regel rasch [4].

Systemischer Lupus erythematodes

Im Verlauf der Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes (SLE) treten in bis zu 25% der Fälle erhöhte Lebertransaminasen auf [5]. Weitere mögliche hepatische Symptome sind Ikterus und Hepatomegalie. Histologisch sieht man zelluläre Infiltrate sowie eine milde Steatose bzw. portale Fibrose. Pathogenetisch spielen vaskulitische Läsionen des hepatischen Gefäßsystems eine zentrale Rolle. Im Rahmen eines SLE-assoziierten Antiphospholipidsyndroms kann ein **Budd-Chiari-Syndrom** auftreten [6].

Die häufigste Ursache einer Transaminasenerhöhung im Verlauf eines SLE ist allerdings die immunsuppressive Therapie. Differenzialdiagnostisch sollte immer eine autoimmune Hepatitis (AIH) ausgeschlossen werden [7].

Mit rheumatischen Erkrankungen assoziierte Lebererkrankungen

Im Falle unklarer Transaminasenerhöhungen im Verlauf rheumatischer Erkrankungen müssen Lebererkrankungen autoimmuner Genese ausgeschlossen werden. Die AIH ist dabei besonders zu beachten. Die AIH ist eine chronisch oder akut entzündliche Lebererkrankung. Nach einem Defekt der Immuntoleranz kommt es zu einer Entzündung der Leberzellen. Betroffen sind besonders Frauen vor dem 30. Lebensjahr. Ältere Patienten präsentieren häufiger rheumatologische Symptome, die AIH kann durch die Symptomüberlagerung leicht übersehen werden [8]. Diagnostisch sind im Labor bei der AIH antinukleäre Antikörper (ANA), Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (Anti-ENA), Antikörper gegen Doppelstrang-DNA, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) und Rheumafaktoren nachweisbar [9].

Zu pathologischen Leberwerten kann auch die **primär biliäre Zirrhose** (PBC) führen. Die PBC ist eine seltene Autoimmunerkrankung der Leber bzw. kleiner intrahepatischer Gallengänge. Zu fast

Klinisch ist neben einer Hepatomegalie auch mit einer Splenomegalie zu rechnen

Die häufigste Ursache einer Transaminasenerhöhung im Verlauf eines SLE ist die immunsuppressive Therapie

Die AIH ist eine chronisch oder akut entzündliche Lebererkrankung

Die PSC geht mit einer chronisch verlaufenden Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallengänge einher

Eine chronische Hepatitis C geht bei einem Drittel der Patienten mit einer Oligoarthritis einher

Die Diagnostik erfolgt durch Nachweis von HCV-Antikörpern

Neben einer Reaktivierung einer Virushepatitis muss mit toxischen Effekten oder allergischen Reaktionen gerechnet werden

Der Transaminasenanstieg kann bis zu 3 Monate nach Start der NSAR-Therapie beginnen

90% sind Frauen mittleren Alters betroffen. Die Erkrankung verläuft als nichteitrige destruierende Cholangitis. Klinisch fallen Juckreiz sowie Müdigkeit und Erschöpfungszustände auf. Die PBC ist eng mit dem Sjögren-Syndrom assoziiert (ca. 30% der PBC-Patienten). Assoziationen bestehen auch zur limitierten Form der Sklerodermie und zum Raynaud-Syndrom. Der Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern (AMA) mit Spezifität für die E2-Untereinheit der Pyruvatdehydrogenase (PDH-E2) hilft bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung [10].

Mit einer chronisch verlaufenden Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallengänge geht die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) einher. Die PSC ist eine seltene Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallengänge. Der chronische Verlauf der Erkrankung geht mit einer chronischen Cholestase mit biliärer Zirrhose einher. Bei ca. 85% der Patienten ist die PSC mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung assoziiert. Besonders Männer sind betroffen. Klinische Symptome sind Ikterus, Juckreiz, Oberbauchbeschwerden und Gewichtsverlust. Im Labor findet man besonders die Cholestaseparameter (ALP) erhöht [11].

Lebererkrankungen als Ursache rheumatischer Erkrankungen

Transaminasenerhöhungen im Rahmen einer Polyarteriitis nodosa können die Ursache in der assoziierten **Hepatitis B** haben. Diese kann auch mit den Symptomen einer selbstlimitierenden Polyarthritiden einhergehen [9].

Eine chronische Hepatitis C geht bei einem Drittel der Patienten mit einer Oligoarthritis einher, meistens präsentiert sich die rheumatologische Klinik aber mit einer symmetrischen Polyarthritiden. Rheumafaktoren können nachgewiesen werden. Assoziationen mit einer Panarteriitis nodosa, der Takayasu-Arteriitis, der Sklerodermie und vor allem einer Kryoglobulinämie vom gemischten Typ sind bekannt. Im Rahmen der HCV-assozierten Kryoglobulinämie ist mit Arthralgien, einer leukozytoklastischen kutanen Vaskulitis, einer Glomerulonephritis und einer Polyneuropathie zu rechnen. Transaminasenerhöhungen sind meist Folge der assoziierten Hepatitis C.

Die Diagnostik erfolgt durch den Nachweis von HCV-Antikörpern. Eine Bestimmung der HCV-RNA ist bei klinischem Verdacht, aber fehlendem Antikörperbefund notwendig. Aus rheumatologischer Sicht sind der SLE, die rheumatoide Arthritis und das Sjögren-Syndrom abzugrenzen.

Die **Hämochromatose** geht in bis zu 75% mit einer Gelenkbeteiligung bzw. Arthralgien einher. Entzündliche Schwellungen der Metakarpophalangealgelenke II und III der Hände sind typisch. Auch Transaminasenerhöhungen kommen vor.

Lebererkrankungen als Folge antirheumatischer Therapie

Werden bei rheumatischen Erkrankungen Erhöhungen der Leberwerte festgestellt, so ist meist die antirheumatische Therapie die Ursache. Neben einer möglichen Reaktivierung einer Virushepatitis muss mit toxischen Effekten oder auch allergischen Reaktionen gerechnet werden. Die folgende Darstellung behandelt die wichtigsten zur Therapie rheumatischer Erkrankungen eingesetzten Medikamente unter hepatologischen Gesichtspunkten.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Typischerweise findet sich ein Anstieg der γ -GT und der Glutamatdehydrogenase (GLDH), wobei die ALP meist im Normbereich bleibt. Ein Anstieg der ALP sollte Anlass weiterer differenzialdiagnostischer Überlegungen inklusive einer Leberpunktion zur Histologiegewinnung sein [9].

Der Transaminasenanstieg kann bis zu 3 Monate nach Start der NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)-Therapie beginnen, die Kausalität wird daher oft nicht in Erwägung gezogen. Nach Beenden der NSAR-Therapie ist in der Regel nicht mit Langzeitfolgen zu rechnen.

Dies gilt jedoch nicht für **allergische Reaktionen** nach NSAR-Therapie. Diese Komplikation tritt zwar seltener auf, führt dann aber zu einem akuten Leberversagen. Auch im Rahmen der allergischen Reaktion kann die Erhöhung der GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)/GPT mit geringen Cholestasezeichen erst im Verlauf von 6 Monaten auftreten. Eine Histologiegewinnung ist bei schweren Verläufen angezeigt. Auf jeden Fall sollte die Medikation sofort beendet werden, insbesondere bei einer entzündlichen Konstellation kann der Einsatz von Glukokortikosteroiden hilfreich sein [9]. Oft fallen die Transaminasen nach Beenden der Therapie nur langsam ab.

Bisher nicht geklärt ist, ob die NSAR-toxische Schädigung zum zirrhotischen Leberumbau führen kann. Bei bekannter Leberzirrhose sollte die Indikation zum NSAR-Einsatz auf jeden Fall eng gestellt werden.

Glukokortikosteroide

Ein geplanter längerer Einsatz von Glukokortikosteroiden sollte die Überprüfung des Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status zur Voraussetzung haben.

Glukokortikosteroide unterdrücken die Transkription unterschiedlicher Zytokine sowie Interferon- γ und Tumornekrosefaktor (TNF). Dies führt im Verlauf einer Hepatitis B zur Hemmung der T-Zell-Funktion und zur Suppression der entzündlichen Gewebsreaktion nach hepatozellulärer Schädigung. Außerdem wird eine Verstärkung der HBV-Propagation durch Glukokortikosteroide diskutiert [12]. Sogar das Beenden der Glukokortikosteroid-Medikation ist nicht risikolos, da HBV-infizierte Hepatozyten dann erneut von T-Zellen attackiert werden. Der Effekt ist eine fulminante Hepatitis [13, 14].

Sulfasalazin

Ernste hepatotoxische Reaktionen können im Verlauf der ersten 6 Wochen einer Sulfasalazin-Therapie vorkommen [15]. Im ersten Vierteljahr der Therapie sollten daher 2-wöchige **Therapiekontrollen** obligat sein. Im Falle des zusätzlichen Einsatzes von NSAR muss mit einem ALP-Anstieg gerechnet werden.

Methotrexat

Generell hat Methotrexat (MTX) ein relatives geringes Hepatotoxizitätsrisiko [16]. Die „drug survival“ wird als hoch bezeichnet, die Abbruchrate ist niedrig. Bei kurzzeitiger MTX-Therapie treten vorübergehende Transaminasenerhöhungen bei 13–30% der Patienten auf. Bei längerfristigem MTX-Einsatz ist dies in bis zu 48% der Fall [17].

Risikofaktoren einer MTX-Therapie aus hepatologischer Sicht sind:

- nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH),
- Diabetes mellitus,
- Niereninsuffizienz,
- fehlende Folsäuresubstitution.

Die Hepatotoxizität wird durch die Kombination mit Ciclosporin A oder Isoniazid verstärkt, eine Kombinationstherapie mit Sulfasalazin, Antimalariamitteln und TNF- α -Blockern ist dagegen weniger problematisch [17].

Merkwürdigerweise sind Transaminasenerhöhungen häufiger bei Patienten mit Psoriasisarthritis als mit der klassischen rheumatoiden Arthritis nachweisbar.

Trotz fehlender Transaminasenerhöhung ist eine latent progrediente **Leberfibrose** nicht ausgeschlossen. Besonders hoch ist das Risiko bei einer zusätzlichen Erkrankung, wie z. B. einer AIH oder einer Virushepatitis.

Mittels einer Leberhistologie lässt sich ein medikamenteninduzierter Leberschaden sichern. Auch **nichtinvasive Techniken** wie der Fibroscan und sonographische Verfahren der Elastographie ermöglichen ein Monitoring der Entwicklung einer Leberfibrose unter MTX [18]. Zur endgültigen Evaluation dieser diagnostischen Methoden sind noch entsprechende Studien nötig.

Laut einer Empfehlung des American College of Rheumatology sollen Basistherapeutika wie Sulfasalazin, MTX oder Leflunomid abgesetzt werden, falls die ALT (GPT) über den 2-fachen Normwert angestiegen ist [19]. Oft kann die MTX-Therapie nach dem Abfall der Transaminasen und nach Dosisreduktion weitergeführt werden.

Bei bekannter Leberzirrhose sollte die Indikation zum NSAR-Einsatz eng gestellt werden

Glukokortikosteroide unterdrücken die Transkription unterschiedlicher Zytokine sowie Interferon- γ und TNF

Die Hepatotoxizität wird durch die Kombination mit Ciclosporin A oder Isoniazid verstärkt

Mittels einer Leberhistologie lässt sich ein medikamenteninduzierter Leberschaden sichern

Ein Transaminasenanstieg bis auf das 2- bis 3-Fache der Norm macht eine 50%ige Dosisreduktion notwendig

Serumbilirubinwerte von 3–5 mg/100 ml müssen zu einer Dosisanpassung führen

Typischerweise sind die Serumbilirubinwerte nicht verändert

Vor dem Einsatz von Rituximab muss eine Hepatitis-B-Infektion ausgeschlossen werden

Leflunomid

Vor Beginn einer Therapie mit Leflunomid sollte eine Einschränkung der Leberfunktion ausgeschlossen werden. Als Risikofaktor gilt auch eine Hypoproteinämie, der aktive Leflunomid-Metabolit ist proteingebunden.

Ein Transaminasenanstieg bis auf das 2- bis 3-Fache der Norm macht eine 50%ige Dosisreduktion notwendig. Im Falle weiter ansteigender Transaminasen muss die Therapie beendet bzw. die Auswaschung von Leflunomid begonnen werden.

Cyclophosphamid

Vor dem Einsatz von Cyclophosphamid sollte eine chronische Lebererkrankung ausgeschlossen werden, da die Metabolisierung verzögert ablaufen kann. Serumbilirubinwerte von 3–5 mg/100 ml müssen zu einer Dosisanpassung führen (25% der Standarddosis).

TNF- α -Blocker

Ein Transaminasenanstieg während einer Therapie mit TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab, Etanercept, Infliximab) kann die Folge einer **Reaktivierung einer Hepatitis B** sein. Das Risiko liegt bei HBsAg-Trägern bei 30–50% [14]. Patienten, die HBc-positiv sind, haben ein erhöhtes Reaktivierungsrisiko für eine okkulte HBV-Infektion. Einige Biologika sind nur mit dem zusätzlichen Einsatz von MTX zugelassen, der Reaktivierungseffekt wird dadurch verstärkt.

Tocilizumab

Eine bekannte mögliche Nebenwirkung der Tocilizumab-Therapie ist die transiente Erhöhung der Lebertransaminasen. Typischerweise sind die Serumbilirubinwerte nicht verändert. Obwohl die Laborveränderungen in der Regel nicht Ausdruck einer Hepatitis oder einer gravierenden Leberfunktionsstörung sind [20], sollten die Transaminasen regelmäßig kontrolliert werden (im ersten halben Jahr alle 4 bis 8 Wochen, später alle 12 Wochen). Ein Anstieg über den 3- bis 5-fachen Normwert sollte Anlass zur Therapiepause sein. Falls die Transaminasenerhöhung bestehen bleibt, muss die Tocilizumab-Therapie beendet werden [20].

Rituximab

Das Risiko der Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion nach dem Einsatz von Rituximab ist relativ hoch (12–24%; [21, 22]). Der Grund ist der Verlust des Schutzes durch neutralisierende Antikörper nach Anwendung des Anti-B-Zell-Antikörpers. Selbst bei guter Kontrolle der Infektion resultiert eine ungehemmte Hepatitis-Virusreplikation. Vor dem Einsatz von Rituximab muss also eine Hepatitis-B-Infektion unbedingt ausgeschlossen werden.

Weitere Medikamente mit einem Transaminasenanstieg als mögliche Nebenwirkung

Die **Immunsuppressiva** Azathioprin, Mykophenolsäure und Ciclosporin können ebenfalls einen Anstieg der Transaminasen auslösen. Falls die Werte den 3-fachen Normwert überschreiten, muss die jeweilige Therapie beendet werden.

Antimalariamittel (Hydroxychloroquin, Chloroquin) können in seltenen Fällen zu einem toxischen Lebersversagen führen. Beim zusätzlichen Einsatz von MAO-Hemmern sind die Lebertransaminasen besonders zu observieren. Dies gilt auch bei Alkoholgenuß.

Fazit für die Praxis

- Transaminasenerhöhungen können
 - eine Folge rheumatologischer Erkrankungen sein,
 - eine Folge von mit rheumatischen Erkrankungen assoziierten Lebererkrankungen sein.

- Eine wichtige Ursache der Erhöhung von Lebertransaminasen ist die rheumatologische Therapie.
- Eine chronische Hepatitis B und C müssen vor Beginn einer antirheumatischen Therapie mit Immunsuppressiva ausgeschlossen werden und können infolge einer Reaktivierung der Infektion Grund einer Transaminasenerhöhung sein.
- Die Gefahr der Reaktivierung einer chronischen Hepatitis ist unter Rituximab besonders groß.
- Transaminasenerhöhungen im Rahmen der Rheumatherapie bei Patienten mit NASH können die Folge einer erhöhten Toxizität der eingesetzten Basistherapeutika sein.
- Im Rahmen einer NSAR-Therapie kann der Transaminasenanstieg erst ein Vierteljahr nach Therapiebeginn auftreten, toxisch allergische Reaktionen können zum akuten Leberversagen führen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W.-J. Mayet

Zentrum für Innere Medizin, Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch
Hauptstr., 26452 Sanderbusch
mayet@sanderbusch.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W.-J. Mayet gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Cantor H, Dumont A (1969) Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal system. *Nature* 223:472–476
2. Wiegard C, Lohse AW (2005) Leber und Rheuma. *Z Rheumatol* 64:26–31
3. Abraham S, Begum S, Isenberg D (2004) Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 63:123–129
4. Kadar J, Petrovicz E (2004) Adult-onset Still's disease. *Best Pract Clin Rheumatol* 18:663–676
5. Van Hoek B (1996) The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Nether J Med* 46:244–253
6. Milan-Mon A, Porto JL, Novo C (1993) Hepatic infarction in a pregnant patient with the primary anti-phospholipid syndrome. *Lupus* 2:275
7. Iwai M, Harada Y, Ishii M et al (2003) Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 22:234–236
8. Czaja A (2005) Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 51:313–333
9. Mayet W, Lohse AW (2013) Komorbidität rheumatologischer und hepato-logischer Erkrankungen. *Z Rheumatol* 72:547–554
10. Tsianos E, Hoofnagle JH, Foc CPH (1989) Sjögrens syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 11:730
11. Gow P, Flemming KA, Chapman RW (2001) Primary sclerosing cholangitis associated with rheumatoid arthritis and HLA DR4: Is the association a marker of patients with progressive liver disease? *J Hepatol* 34:631–635
12. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafiritz DA (1986) Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:1627–1631
13. Liaw Y (1998) Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 13:14–20
14. Manzano-Alonso M, Castellano-Tortajada G (2011) Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 17:1531–1537
15. Jobanputra P, Amarasena R, Maggs F (2008) Hepatotoxicity associated with sulfasalazine in inflammatory arthritis. *BMC Musculoskel Dis* 9:48
16. Quintin E, Scoazec JY, Marotte H, Miossec P (2010) Rare incidence of methotrexate-specific lesions in liver biopsy of patients with arthritis and elevated liver enzymes. *Arthritis Res Ther* 12:R143
17. Keyßer G (2011) Methotrexat-Toxizität. Mythen und Fakten. *Z Rheumatol* 70:108–113
18. Vassilopoulos D, Calabrese LH (2007) Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 19:619–625
19. Saag K, Teng GG, Patkar NM et al (2008) American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59:762–784
20. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R (2009) Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 90:13–23
21. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M (2011) Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 46:9–16
22. Kremer J, Koff R (1992) A debate: should patients with rheumatoid arthritis on methotrexate undergo liver biopsy? *Semin Arthritis Rheum* 2003:376

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich

? Was ist die häufigste Ursache von Erhöhungen der Lebertransaminasen bei Rheumapatienten?

- Der Alkoholabusus
- Die Assoziation von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit Lebererkrankungen
- Die antirheumatische Therapie
- Eine Beteiligung der Leber bei der rheumatoiden Arthritis
- Eine okkulte Hepatitis

? Welche Aussage bezüglich des Morbus Still ist richtig?

- Die Beteiligung der Leber im Krankheitsverlauf ist eine Rarität.
- Eine Erhöhung der Lebertransaminasen im akuten Schub gilt als eines der Nebenkriterien des adulten Morbus Still.
- Der Einsatz von Glukokortikosteroiden ist zur Beeinflussung des Transaminasenverlaufs wenig effektiv.
- Für den klinischen Verlauf ist eine Hepatomegalie bei gleichzeitig normaler Milzgröße typisch.
- Für den klinischen Verlauf ist eine Hepatomegalie untypisch.

? Welche Aussage bezüglich einer Beteiligung der Leber im Rahmen des systemischen Lupus erythematoses (SLE) ist richtig?

- Im Verlauf der Exazerbation eines SLE ist der Anstieg des Serumbilirubins ein wichtiger Aktivitätsparameter der Kollagenose.
- Die Leberhistologie zeigt typischerweise eine portale Fibrose ohne zelluläre Infiltrate.

- Ein SLE-assoziiertes Antiphospholipid-syndrom schützt vor einem Budd-Chiari-Syndrom.
- Pathogenetisch wird vaskulitischen Läsionen des hepatischen Gefäßsystems eine zentrale Rolle zugeschrieben.
- Die immunsuppressive Therapie des SLE spielt als Ursache einer Transaminasenerhöhung eine eher untergeordnete Rolle.

? Welche Aussage zu mit rheumatischen Erkrankungen assoziierten Lebererkrankungen ist richtig?

- Bei Patienten mit einem Sjögren-Syndrom muss häufig mit einer assoziierten autoimmunen Hepatitis gerechnet werden.
- Im Verlauf der primär sklerosierenden Cholangitis sind die Cholestaseparameter häufig erhöht.
- Die primär biliäre Zirrhose ist häufig mit der seronegativen rheumatoiden Arthritis assoziiert.
- Der Nachweis von antinukleären Antikörpern schließt eine autoimmune Hepatitis aus.
- Die primär biliäre Zirrhose ist serologisch schwer vom systemischen Lupus erythematoses zu differenzieren.

? Welche Aussage zu Lebererkrankungen als Ursache rheumatischer Erkrankungen ist richtig?

- Transaminasenerhöhungen im Verlauf einer Polyarteriitis nodosa können ihre Ursache in der assoziierten Hepatitis B haben.
- Die Hepatitis C spielt in der Immunpathogenese der Polyarteriitis nodosa eine zentrale Rolle.

- Die essenzielle gemischte Kryoglobulinämie ist ein typisches Symptom der assoziierten Hepatitis B.
- Im Verlauf einer Hepatitis B muss mit einer destruirenden Form der Polyarthrit gerechnet werden.
- Für die rheumatologische Klinik einer Hämochromatose sind entzündliche Schwellungen der proximalen Interphalangealgelenke typisch.

? Welche Aussage zu Transaminasenerhöhungen im Rahmen von rheumatischen Erkrankungen ist falsch?

- Sie können als Folge von Lebererkrankungen auftreten, die mit rheumatischen Erkrankungen assoziiert sind.
- Sie können als Folge von Lebererkrankungen auftreten, die Ursache rheumatischer Erkrankungen sind.
- Die wirksame antirheumatische Therapie führt in der Regel zu einer Normalisierung der Lebertransaminasen.
- Sie können im Rahmen eines Leberschadens als Folge rheumatischer Erkrankungen auftreten.
- Sie sollten Grund zur Überprüfung der rheumatologischen Basistherapie sein.

? Welche Aussage zur Transaminasenerhöhung als Folge antirheumatischer Therapie ist richtig?

- Eine kurzzeitige Transaminasenerhöhung bis über das 4-Fache der Norm ist tolerabel.
- Allergische Reaktionen beim Einsatz von Basistherapeutika spielen keine Rolle.
- Unter einer Basistherapie muss mit der Reaktivierung einer Virushepatitis gerechnet werden.

➔ Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

- Typischerweise sind im Rahmen der NSAR-Therapie besonders Anstiege der alkalischen Phosphatase bei normwertigen γ -GT- und GLDH-Werten festzustellen.
- Nach Beenden der NSAR-Therapie ist ein rascher Transaminasenabfall obligat.

? Welche Aussage zur Therapie mit Glukokortikosteroiden bzw. Sulfasalazin ist richtig?

- Unter der Glukokortikosteroid-Therapie bleibt die T-Zell-Funktion in der Leber unverändert.
- Das Beenden einer Glukokortikosteroid-Therapie bei Hepatitis-B-Infektion ist risikolos.
- Unter hepatologischen Gesichtspunkten ist der zusätzliche Einsatz von NSAR unter Sulfasalazin-Dauertherapie unproblematisch.
- Ein geplanter längerer Einsatz von Glukokortikosteroiden sollte die Überprüfung eines Hepatitis-A-Virus-Status zur Voraussetzung haben.
- Bereits im Verlauf der ersten 6 Wochen einer Sulfasalazin-Therapie kann es zu hepatotoxischen Reaktionen kommen.

? Welche Aussage zur Basistherapie mit Methotrexat (MTX) ist falsch? Risikofaktoren einer MTX-Therapie aus hepatologischer Sicht sind ...

- Diabetes mellitus.
- nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH).
- positiver Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA).
- Niereninsuffizienz.
- fehlende Folsäuresubstitution.

? Welches Biologikum hat ein besonders hohes Risiko der Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion?

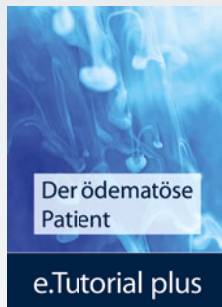
- Rituximab
- Etanercept
- Adalimumab
- Infliximab
- Tocilizumab

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



e.Tutorial plus „Der ödematöse Patient“

Vertiefen Sie in der DGIM | e.Akademie Ihr internistisches Fachwissen!



Das interaktive fallbasierte Modul „Der ödematöse Patient“ ist:

- ▶ mit 3 CME-Punkten zertifiziert,
- ▶ interaktiv und multimedial,
- ▶ praxisnah mit zahlreichen Fallbeispielen und Empfehlungen,
- ▶ kostenfrei für DGIM-Mitglieder und e.Med-Abonnenten.

Punkten Sie jetzt in der DGIM | e.Akademie!

Sie finden diese und weitere mit bis zu 5 CME-Punkten zertifizierte Fortbildungen in der DGIM | e.Akademie unter:

www.springermedizin.de/dgim-eakademie

Die DGIM e.Akademie im Überblick

In der DGIM e.Akademie sind bereits 10 weitere Module folgender Modulerien erschienen:

- ▶ Anämien 1–3
- ▶ Infektionen 1–2
- ▶ Geriatrie 1–5

