

Transaminasen: wann bestimmen – wie interpretieren?

Kathrin Overbeck-Rezaeian^a, Beat Helbling^b

^a Gastroenterologie & Hepatologie UniversitätsSpital Zürich

^b Gastroenterologie Bethanien, Gemeinschaftspraxis, Privatklinik Bethanien, Zürich

Quintessenz

- Lebererkrankungen verlaufen meist asymptomatisch.
- Erhöhte Transaminasen-Werte müssen immer abgeklärt werden.
- Die Bestimmung der Transaminasen ist in der Regel eine effiziente Screening-Methode für Lebererkrankungen. Bei Risikopatienten muss aber eine virale Hepatitis oder eine NAFLD/NASH (Fettlebererkrankung) gesucht werden, auch wenn die Transaminasen-Werte normal sind.
- Die Anamnese hilft, medikamentös und alkoholisch bedingte Lebererkrankungen zu erkennen, sie kann diese aber weder beweisen noch ausschliessen.
- Die Bestimmung der Virusserologien, der Ferritin-/Transferrinsättigung und eine Abdomensonographie gehören immer zur Basisabklärung.
- Zur Standortbestimmung, Diagnosesicherung, Festlegung der Therapie und Prognoseabschätzung sind im zweiten Abklärungsschritt erweiterte Laboruntersuchungen, Fibroscan und/oder Leberbiopsie hilfreiche Methoden.

Erhöhte Transaminasen-Werte können auf eine hepatozelluläre Schädigung oder eine Störung des Galleflusses hinweisen. Leberwerterhöhungen werden entweder bei Patienten diagnostiziert, deren Anamnese und Symptome bereits eine Erkrankung des hepatobiliären Systems suggerieren, oder aber sie sind ein unerwarteter, oft isolierter Befund bei Patienten, bei denen Laboruntersuchungen zur Abklärung unspezifischer Beschwerden oder im Rahmen eines Check-ups durchgeführt wurden. Letztere Situation findet sich im klinischen Alltag häufig. Sie stellt den Arzt vor die Herausforderung, bei einem scheinbar gesunden Patienten die richtigen weiteren Abklärungen einzuleiten – wobei einerseits unnötige, kostenintensive Untersuchungen zu vermeiden sind, andererseits potentiell therapierbare Hepatopathien nicht verpasst werden dürfen. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da viele chronische Lebererkrankungen über lange Zeit asymptomatisch verlaufen und unbehandelt zu einer Leberzirrhose oder einem hepatozellulären Karzinom führen können. Diese systematische Übersicht soll den Kliniker bei der Interpretation von Leberwerterhöhungen und der Auswahl der geeigneten weiteren diagnostischen Schritte unterstützen.



Kathrin Overbeck-Rezaeian



Beat Helbling

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Festlegung der Normwerte

Um abnorme Laborwerte richtig interpretieren zu können, ist es wichtig zu verstehen, wie Normwerte festgelegt werden. Üblicherweise wird der Normbereich (normal range) als Mittelwert (mean) innert ± 2 Standardabweichungen der «normalen» Referenzbevölkerung definiert, entsprechend einer Gauss-Kurve. Somit haben 2,5% der «normalen» Bevölkerung «abnorme» Leberwerte, ohne dass eine Pathologie vorliegt. Es muss aber auch bedacht werden, dass die Grenzwerte für die Transaminasen vor ca. 30–40 Jahren festgelegt wurden. Damals wurde unter anderem kein Screening für virale Hepatitiden bei Blutspendern durchgeführt, und es bestand wenig Bewusstsein für nichtalkoholische Fettlebererkrankungen (NAFLD = nichtalkoholische Fettlebererkrankung, NASH = nichtalkoholische Steato-Hepatitis). Es kann also davon ausgegangen werden, dass in der vermeintlich gesunden Referenzbevölkerung zahlreiche Personen mit Lebererkrankungen miterfasst wurden und somit die oberen Normbereiche für Transaminasen eher zu hoch angesetzt sind.

Übersicht Leberwerte

Zur Einführung eine kurze Rekapitulation der Charakteristika der wichtigsten Leberenzyme und Lebersyntheseparameter.

Aminotransferasen ALT und AST (GPT und GOT)

Eine akute oder chronische Schädigung von Hepatozyten geht mit einer Erhöhung der Aminotransferasen einher. Diese Enzyme katalysieren den Transfer von Aminogruppen (Alanin und Aspartat) und haben so eine hohe Bedeutung im Zitratzyklus. Die Alanin-Aminotransferase (ALT = GPT) findet sich hauptsächlich in den Hepatozyten und ist somit ein sehr spezifischer Marker für einen hepatozellulären Schaden. Die Halbwertszeit beträgt 47 Stunden. Die Aspartat-Aminotransferase (AST = GOT) findet sich ausser in der Leber noch in zahlreichen anderen Organen wie Herzmuskel, Skelettmuskeln, Nieren, Gehirn, Pankreas, Lungen sowie Leuko- und Erythrozyten. Die Halbwertszeit ist mit 16 Stunden deutlich kürzer als die der ALT.

Alkalische Phosphatase (AP)

Die alkalische Phosphatase (AP) ist ein Enzym, das Metabolite durch Zellwände transportiert. Sie findet sich hauptsächlich in der Leber (dort an der Oberfläche von Gallengangsepithelien) und im Knochen, aber auch in

Plazenta, Leber, Darm und Leukozyten. Die AP ist physiologisch erhöht während des Wachstums und in der Schwangerschaft. Um zwischen einer cholestatisch oder ossär bedingten Erhöhung zu differenzieren, sollte die GGT bestimmt werden – ist letztere normal, liegt eine ossäre Genese nahe.

Gamma-Glutamyltransferase (GGT)

Die Gamma-Glutamyltransferase (GGT) ist ein mikrosomales Enzym in den Hepatozyten und biliären Epithelzellen, aber auch in renalen Tubuluszellen und im Pankreas. Die GGT ist durch Medikamente (u.a. Antikonvulsiva, Antikontrazeptiva) und Alkohol induzierbar. Ein Anstieg der GGT ist aber unspezifisch und deshalb als isoliertes Diagnostikum für einen Alkoholabusus nur begrenzt aussagekräftig. Eine isolierte GGT-Erhöhung muss bei fehlenden Risikofaktoren für eine Lebererkrankung nicht zwingend weiter abgeklärt werden.

Bilirubin

Bilirubin ist das Produkt des Hämoglobinabbaus im retikuloendothelialen System. Das wasserunlösliche unkonjugierte Bilirubin wird zur Leber transportiert und dort mittels der UDP-Glucuronyltransferase konjugiert und in die Galle ausgeschieden. Eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie findet sich entweder bei einer Bilirubinüberproduktion (Hämolyse, ineffektive Erythropoese), bei verminderter Bilirubinaufnahme oder verminderter Konjugation (M. Gilbert, Crigler-Najjar-Syndrom, medikamentös induziert). Eine konjugierte Bilirubinämie ist meist Zeichen einer Leberinsuffizienz (Anstieg der Bilirubinwerte, sobald die Leber mehr als 50% der exkretorischen Kapazität verloren hat) oder einer biliären Obstruktion. Eine isolierte Erhöhung des konjugierten Bilirubins kann auf ein Dubin-Johnson-Syndrom oder Rotor-Syndrom hindeuten, zwei seltene angeborene Erkrankungen ohne wesentlichen Erkrankungswert.

INR-/Quick-Bestimmung

Die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren werden in der Leber produziert und haben eine Halbwertszeit von ca. zwei Tagen. Der INR-Wert ist deshalb ein Mass für die Lebersynthesefunktion der letzten Tage, sofern die Vitamin-K-Aufnahme nicht beeinträchtigt war. Bei cholestatischen Erkrankungen kann der INR-Wert deshalb nur nach intravenöser Vitamin-K-Gabe zuverlässig als Funktionsparameter der Leber verwendet werden.

Albumin

Albumin, das ebenfalls hepatisch produziert wird, ist ein Protein mit einer Halbwertszeit von ca. drei Wochen und ist deshalb Ausdruck der Leberfunktion in den Wochen vor der aktuellen Bestimmung des Werts.

Wann sollten welche Leberwerte bestimmt werden?

Allgemeinsymptome


Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Leistungsknick können ein Hinweis sein für eine akute Hepatitis oder eine chronische Hepatopathie bzw.

Leberzirrhose. Hier empfiehlt sich primär die Bestimmung der Transaminasen (primär ALT und AP) und eines Lebersyntheseparameters (INR).

Bauchschmerzen und/oder Ikterus

Bei Bauchschmerzen und/oder Ikterus liegt möglicherweise ein Problem der Gallenwege wie eine Cholezystitis, Cholangitis, Choledocholithiasis oder auch ein Tumorleiden vor. Zusätzlich zu den Transaminasen sollten Cholestase- und Entzündungsparameter bestimmt und eine Abdomensonographie durchgeführt werden. Bei erweiterten Gallenwegen wird je nach führender Verdachtsdiagnose eine ERCP zur Steinextraktion oder eine erweiterte Bildgebung (CT, MRCP bei Frage nach Gallenwegsstrikturen, Tumor) geplant.

Asymptomatische Patienten

Bei asymptomatischen Personen gibt es keine generellen Empfehlungen zur routinemässigen Bestimmung der Leberwerte im Sinne einer Screening-Untersuchung. Bei Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil für eine virale Hepatitis B oder C (Tab. 1 ) , prädisponierenden Faktoren für eine alkoholische oder nichtalkoholische Fettlebererkrankung (Adipositas, metabolisches Syndrom) oder positiver Familienanamnese (Hepatitis B, Hämochromatose, autoimmune Erkrankungen) sollten die Transaminasen auch bei fehlenden Symptomen bestimmt werden. Es ist jedoch wichtig zu wissen, dass bei ca. 20% der Patienten mit einer NAFLD/NASH (Fettlebererkrankung) und bis zu 40% der Patienten mit einer chronischen Hepatitis C oder B die Transaminasen trotz relevanter hepatischer Fibrosierung im Normbereich liegen. Deshalb sollten bei begründetem Verdacht zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung, allenfalls mit Leberbiopsie (Frage nach Steatose, NAFLD/NASH) bzw. die entsprechenden Serologien (anti-HCV, Hbs-Antigen/anti-Hbc-IgG) durchgeführt werden.

In den USA wird seit 2012 ein sogenanntes HCV-Geburtskohorten-Screening aller zwischen 1945 und 1965 geborenen Personen durchgeführt, da in dieser Bevölkerungsgruppe der höchste Prozentsatz an unentdeckten chronischen HCV-Infektionen zu erwarten ist (wegen intravenösem Drogenkonsum in den 1960er und 1970er Jahren). Die Einführung eines ähnlichen Geburtskohorten-Screenings in der Schweiz für die Jahrgänge 1955–1975 bei etwas verzögerter Infektionswelle in Europa ist derzeit in Diskussion.

Tabelle 1

Risikofaktoren für eine chronische virale Hepatitis C, B, D.

Aktueller oder früherer intravenöser Drogenkonsum
Bluttransfusionen vor 1992
Tattoos, Piercings unter unsterilen Bedingungen
Herkunft aus resp. Reisen in Endemiegebiete (Osteuropa, Asien, Afrika)
Familienanamnese
Geboren zwischen 1955 und 1975

Interpretation erhöhter Leberwerte

Das Enzymmuster, die Höhe des Leberwertanstiegs und der klinische Kontext geben wertvolle Hinweise zur Interpretation und weiteren Abklärung.

Enzymmuster

Hepatisch: Bei einem hepatozellulären Schaden sind primär ALT und AST erhöht, die Cholestaseparameter können normal sein oder leicht bis mässig mitreagieren. Ein Verhältnis AST/ALT >2 deutet auf einen äthyltoxischen Leberschaden hin (De-Ritis-Quotient), ein Verhältnis ALT > AST kann für eine NAFLD/NASH oder eine Virushepatitis sprechen.

Cholestatisch: Prinzipiell sind bei cholestatischen Lebererkrankungen die Cholestaseparameter AP, GGT und Bilirubin stärker erhöht als ALT und AST. Bei einem akuten Gallengangverschluss reagieren aufgrund der schnelleren Kinetik meist zuerst die Transaminasen und das Bilirubin; erst im Verlauf kommt es zum Anstieg der weiteren Cholestaseparameter (AP, GGT).

Level der Enzymerhöhung

Mild/moderat (>2-fach bis maximal 10-fach erhöht): In diesem Bereich bewegen sich die Enzymerhöhungen im Rahmen der meisten chronischen Hepatopathien (chronische virale Hepatitis B oder C, NASH/NAFLD, hereditäre Hepatopathien). Auch die äthyltoxische Hepatitis ist klassischerweise nicht mit stärkeren Leberwerterhöhungen assoziiert. Die meisten medikamentös bedingten Erhöhungen der Transaminasen oder Cholestaseparameter finden sich ebenfalls in diesem Bereich. Im Fall einer Leberzirrhose sind die Leberenzyme aufgrund des bereits stattgehabten Untergangs zahlreicher Hepatozyten oft sogar im Normbereich oder nur gering erhöht.

Hoch (>10- bis 20-fach erhöht): Hier liegt meist eine akute hepatische Nekrose vor. Häufigste Ursachen sind eine Ischämie (Schock, kardiogen), eine akute virale Hepatitis oder eine akute biliäre Obstruktion. Seltener sind schwere Intoxikationen (z.B. Pilze) oder eine akute autoimmune Hepatitis.

Anamnese und klinischer Kontext

Eine gründliche Anamnese ist oft der Schlüssel zur richtigen Diagnose und hilft unnötige Abklärungen zu vermeiden. Die Anamnese sollte die Punkte beinhalten, die in Tabelle 2 aufgeführt sind. Als Orientierungshilfe bei milder bis moderater Leberwerterhöhung empfiehlt sich das folgende Vorgehen in drei Schritten.

1. Tests nach 4 Wochen wiederholen: War die Transaminasenerhöhung nur passager (z.B. medikamentös, Alkohol, Begleitreaktion banaler Virusinfekt)?
2. Häufige Lebererkrankungen suchen mittels Labortests und Sonographie:
 - Virale Hepatitis: Hbs-Ag, anti-HBc IgM/IgG und anti-HCV; bei Hbs-Ag-Nachweis immer auch Hepatitis-D-Antikörper suchen; bei immunsupprimierten Patienten zusätzlich Hepatitis-E-Serologie.
 - NAFLD/NASH: Glukoseintoleranz, Dyslipidämien, sonographische Zeichen einer Lebersteatose?
 - Hämochromatose: Ferritin, Transferrin-Sättigung.
 - Sonographie: Zirrhosezeichen, Milzgrösse als Hinweis für eine portale Hypertonie, Gallenwegerweiterung, Neoplasie?
3. Seltene Ursachen suchen, dabei nach klinischem Kontext vorgehen:
 - Autoimmunhepatitis: initial IgG bestimmen, wenn erhöht: ANA, anti-glatte Muskulatur, anti-LKM-1.
 - PBC (bei cholestatischer Enzymerhöhung): AMA, anti-M2, allenfalls Leberbiopsie.
 - PSC (bei cholestatischer Enzymerhöhung, chronisch inflammatorischen Darmerkrankungen): p-ANCA, allenfalls MRCP/ERCP.
 - M. Wilson (bei Patienten <40 Jahren, neurologische Symptome): Coeruloplasmin.
 - Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Early-onset-Emphysem): Alpha-1-Antitrypsin.
 - Zöliakie (Verdauungsbeschwerden): IgA, Anti-Transglutaminase, Anti-Endomysium, allenfalls Ösophagogastroduodenoskopie mit Duodenalbiopsien.
 - Schilddrüsenfunktionsstörung: TSH, T3, T4.
 - Hepatitis A kommt immer, Hepatitis E fast nur bei akuter Hepatitis vor.

Nach den drei Abklärungsschritten bleiben drei häufige Ausschlussdiagnosen: medikamentös bedingte Leberwerterhöhungen, alkoholbedingte Hepatopathien und Fettlebererkrankungen. Medikamentös bedingte Leberwerterhöhungen (drug-induced liver injury, DILI) zeigen unspezifische Leberwertveränderungen. Mehr als 1000 Medikamente oder Toxine können diese verursachen. Typische Medikamente aus dem klinischen Alltag in der Hausarztpraxis sind zum Beispiel NSAR, Marcoumar, INH, Amoxicillin-Clavulansäure und Amiodaron. In der Regel soll bei chronischer Medikation die Substanzklasse gewechselt werden. Bei passagerer Medikation entscheiden die klinische Indikation der medikamentösen Therapie, der zeitliche Ablauf der Nebenwirkung und der Schweregrad des Leberschadens über die Weiterführung der Medikation. Als Faustregel kann gelten, dass bei akuter schwerer Nebenwirkung (ALT >5-fach erhöht, AP >2-fach erhöht, Bilirubin >2-fach erhöht, Anstieg des INR) die Medikamente abgesetzt werden müssen.

Tabelle 2

Anamnese bei Leberwerterhöhungen.

Medikamente, Phytotherapie, traditionelle chinesische Medizin	
Nahrungsergänzungsmittel, Anabolika	
Alkohol	CAGE-Fragen
Risikofaktoren für chronische virale Hepatitis (Tab. 1)	
Familienanamnese	Hämochromatose oder M. Wilson bei Geschwistern Hepatitis B und/oder C bei Mutter Hepatozelluläres Karzinom bei Verwandten (insbesondere bei Hepatitis B)
Mit Leberenzym erhöhungen assoziierte Erkrankungen	Metabolisches Syndrom: NAFLD, NASH Zöliakie Schilddrüsenfunktionsstörungen Kardial: Stauungsleber, Myokardinfarkt Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: PSC Emphysem (unklare Genese, early onset): Alpha-1-Antitrypsinmangel

Alkoholbedingte Hepatopathien können mit entsprechender Anamnese und entsprechendem Enzymmuster (z.B. AST > ALT) vermutet, aber niemals ohne Ausschluss anderer Ursachen diagnostiziert werden. Häufig kommt die alkoholische Hepatopathie in Kombination mit anderen, insbesondere viralen Hepatopathien vor.

Die Fettlebererkrankung ist ebenfalls eine häufige Ausschlussdiagnose, die sich von der alkoholischen Hepatopathie nur durch Anamnese und Risikofaktoren unterscheidet. Der sonographische Befund der Fettleber ist bezüglich Ätiologie des Fetts in der Leber unspezifisch. Aufgrund der Leberbiopsie lässt sich zwar nicht zwischen alkoholisch oder metabolisch bedingter Fettleber unterscheiden, die Biopsie gibt aber Auskunft über die Prognose. Die Fettleber ohne Entzündung ist mit einer guten Prognose assoziiert, während die Fettleberhepatitis (alkoholische Hepatitis [ASH] oder nichtalkoholische Hepatitis [NASH]) in eine Leberzirrhose übergehen kann.

Wann den Patienten zum Spezialisten überweisen?

In folgenden Situationen sollte eine Überweisung des Patienten zu einem Spezialisten evaluiert werden:

- Bei unklarerer Diagnose für weitere spezifische Abklärungen inkl. Leberbiopsie.

- Zur Einschätzung des Stadiums der Hepatopathie (Fibrosierungsgrad, Entzündungsaktivität) und damit zur Prognoseabschätzung mittels Fibroscan (einer nichtinvasiven Ultraschallmethode zur Ermittlung des Fibrosegrads) oder Leberbiopsie.
- Falls eine komplizierte Therapie geplant ist (z.B. bei chronischer Hepatitis C oder B, autoimmuner Hepatitis).
- Bei genetisch bedingten Lebererkrankungen (Hämochromatose, M. Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel) zur Therapie und genetischen Beratung.
- Bei plötzlicher starker Leberwerterhöhung (>10- bis 20-fach erhöht) und Verdacht auf akutes Leberversagen (innert Stunden/Tagen schnell ansteigender INR-Wert): stationäre Aufnahme.

Danksagung

Dr. med. Stefan Zinnenlauf, Facharzt für Allgemeine Innere Medizin, Zürich, hat das Manuskript kritisch durchgesehen und wertvolle Anregungen bezüglich Praxisrelevanz einfließen lassen. Herzlichen Dank!

Korrespondenz:

Dr. med. Beat Helbling
Gastroenterologie Bethanien
Gemeinschaftspraxis Magen, Darm, Leber, Galle
Privatklinik Bethanien
Toblerstrasse 51
CH-8044 Zürich
[beat.helbling\[at\]hin.ch](mailto:beat.helbling[at]hin.ch)
www.gastrobethanien.ch