

Leveraandoeningen bij volwassenen: ALAT en ASAT

Susanna M.I. Goorden, Tineke E. Buffart, Annemieke Bakker en Madelon M. Buijs

Vaak worden de bepalingen ALAT en ASAT, ofwel de transaminasen, gezamenlijk aangevraagd om een aandoening van het leverparenchym te diagnosticeren. Is dit wel nodig? In dit artikel worden afwijkende waarden van de transaminasen, vooral van ALAT, onder de loep genomen en de implicaties voor de klinische praktijk besproken.

CASUS 1

Patiënt A, een 79-jarige vrouw, werd verwezen naar de polikliniek Interne Geneeskunde vanwege gestoorde leverwaarden. In de voorgeschiedenis had zij hypothyreoïdie, een vasculitis van de huid met proteïnurie en hematurie met onbekende oorzaak, en recent een myocardinfarct waarvoor zij onder andere atorvastatine gebruikte (tabel 1). Ze had klachten van jeuk die waren begonnen na het myocardinfarct. Bij lichamelijk onderzoek waren er geen afwijkingen. Ze dronk 2-3 glazen alcohol per dag.

TABEL 1 Uitslagen van laboratoriumbepalingen van patiënt A en B

bepaling	patiënt A	patiënt B	referentiewaarde
bilirubine totaal	12	7	2-15 µmol/l
AF	671	118	0-120 U/l
γ-GT	307	58	0-40 U/l
ASAT	194	60	0-30 U/l
ALAT	282	71	0-35 U/l

VRAAG CASUS 1 Welke bewering is juist?

- a De verhoogde ALAT-waarde is bij patiënte voldoende om lever schade aan te tonen.
- b Bij een alcoholische hepatitis is de ALAT-waarde meestal > 10 x de bovengrens van het referentiegebied.
- c Een ALAT-waarde hoger dan de ASAT-waarde past bij een alcoholische hepatitis.
- d Gezien de leeftijd van patiënte is een auto-immunhepatitis het meest waarschijnlijk.

CASUS 2

Patiënt B, een 40-jarige vrouw, werd verwezen naar de polikliniek Interne Geneeskunde vanwege gestoorde leverwaarden zonder duidelijke klachten (zie tabel 1). Haar voorgeschiedenis vermeldde hypertensie en hypothyreoïdie, waarvoor ze al vele jaren werd behandeld met hydrochloorthiazide, losartan en levothyroxine. Haar vader was op 70-jarige leeftijd overleden aan levercirrose zonder dat hij alcohol had gedronken. Bij lichamelijk onderzoek werd een vrouw gezien met abdominale adipositas met een BMI van 35,8 kg/m²; de levergrootte was hierdoor niet goed te beoordelen. Overig lichamelijk onderzoek was niet-afwijkend.

VRAAG CASUS 2 Welke bewering is juist?

- a Een toxisch-medicamenteuze hepatitis is uitgesloten, omdat deze altijd optreedt binnen een aantal maanden na het starten van medicatie.
- b De ASAT-waarde is hier van toegevoegde waarde, want deze wijst op een auto-immunhepatitis.
- c Differentiaaldiagnostisch staat niet-alcoholische vetleverziekte ('non-alcoholic fatty liver disease'; NAFLD) bovenaan.
- d Bij NAFLD normaliseren de transaminasenwaarden altijd na 10% gewichtsreductie.

➤ ANTWOORDEN EN UITLEG ELDERS IN DIT NUMMER

ANTWOORDEN OP DE LABQUIZ

Leveraandoeningen bij volwassenen: ALAT en ASAT

Susanna M.I. Goorden, Tineke E. Buffart, Annemieke Bakker en Madelon M. Buijs

ANTWOORD CASUS 1: ANTWOORD 1A IS JUIST

Patiënte A werd verwezen naar de internist vanwege klachten van vermoeidheid, anorexie, jeuk en afwijkende leverwaarden. Ze had recent een myocardinfarct doorgemaakt. Verder had zij 2 jaar eerder een vasculitis van de huid met proteïnurie en hematurie zonder duidelijke oorzaak. Ze dronk 2-3 glazen alcohol per dag. Lichaamelijk onderzoek was niet-afwijkend. Haar BMI was 23 kg/m². Laboratoriumonderzoek toonde verhoogde waarden voor AE, γ -GT, ASAT en ALAT; de waarde voor totaal bilirubine was niet verhoogd. Echografisch onderzoek van het abdomen toonde geen afwijkingen.

Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een medicamenteuze oorzaak, omdat de klachten begonnen waren na het starten van medicatie vanwege haar doorgemaakte myocardinfarct. Ook werd gedacht aan een alcoholische, auto-immuun of virale hepatitis en hemochromatose. Auto-immuunhepatitis was gezien haar leeftijd minder waarschijnlijk, want deze ziekte komt voornamelijk voor bij jong-volwassen vrouwen en bij vrouwen met een leeftijd rond de menopauze. Virale hepatitis en hemochromatose werden uitgesloten met laboratoriumonderzoek. Gezien de hoge verdenking op een medicamenteuze oorzaak werd de atorvastatine die patiënte gebruikte gestaakt, waarna de leverwaarden normaliseerden en patiënte geen klachten meer had.

In het algemeen is het bepalen van de ALAT-waarde voldoende om leverschade te diagnosticeren. Bij de meeste leveraandoeningen is de ALAT- namelijk hoger dan de ASAT-activiteit. Een uitzondering is alcoholische hepatitis waarbij de ASAT- meestal hoger is dan ALAT-waarde. Bij een alcoholische hepatitis is de ALAT-waarde zelden hoger dan 8 x de bovengrens van het referentiebereik.

Diverse medicamenten kunnen een stijging van de ALAT-waarde veroorzaken die sterk in ernst kan variëren. Medicijnen die vaak een ALAT-stijging veroorzaken zijn NSAID's, paracetamol, antibiotica, statines, anti-epileptica, tuberculostatika en antidepressiva.

Atal-Medial Diagnostische Centra, Hoofddorp.

Dr. S.M.I. Goorden, klinisch chemicus in opleiding;

dr. M.M. Buijs, klinisch chemicus-endocrinoloog.

Spaarne Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Hoofddorp.

Dr. T.E. Buffart en drs. A. Bakker, aiossen interne geneeskunde.

Contactpersoon: dr. M.M. Buijs (m.m.buijs@atalmedial.nl).

ANTWOORD CASUS 2: ANTWOORD 2C IS JUIST

Patiënte B was verwezen naar de polikliniek Interne Geneeskunde vanwege gestoorde leverwaarden. Haar vader was overleden aan levercirrose zonder dat hij alcohol had gedronken. Patiënte had geen klachten en dronk geen alcohol. Ze was niet in het buitenland geweest. Haar voorgeschiedenis vermeldde hypertensie en hypothyreoïdie, waarvoor ze sinds enkele jaren werd behandeld met losartan, hydrochloorthiazide en levothyroxine. Bij lichamelijk onderzoek werd een adipeuze vrouw gezien met abdominale adipositas met een BMI van 35,8 kg/m². Het overig lichamelijk onderzoek was niet-afwijkend.

Vanwege de abdominale adipositas werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan niet-alcoholische vetleverziekte ('non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD). Tevens werd gedacht aan virale hepatitis, hemochromatose en auto-immuunhepatitis. Bepaling van de ASAT-activiteit is niet van toegevoegde waarde aangezien bij al deze oorzaken de ALAT- hoger is dan de ASAT-activiteit.

Een toxisch-medicamenteuze hepatitis werd minder waarschijnlijk geacht, omdat ze al langdurig haar medicatie gebruikte. Toxisch-medicamenteuze hepatitis kan op elk moment ontstaan, maar meestal ontstaat het binnen 3-4 maanden na aanvang van het medicijngebruik. Aanvullend laboratoriumonderzoek toonde niet-afwijkende waarden voor ferritine en transferrineverzadiging, waardoor hemochromatose onwaarschijnlijk was geworden. Hepatitisserologie was negatief. Op een echo van het abdomen werd een sterk vergrote steatotische lever gezien.

Vanwege de adipositas en een forse steatosis hepatis werd de waarschijnlijkheidsdiagnose 'NAFLD' gesteld. Vanwege de sterke associatie met NAFLD werden diabetes mellitus en dyslipidemie uitgesloten. Er werd een gewichtsreductie van minimaal 10% geadviseerd. Na een dergelijke gewichtsreductie kunnen de transaminasewaarden normaliseren, maar dat gebeurt niet altijd. Bij controle na 4 maanden was patiënte 8 kg afgevallen en waren haar leverwaarden genormaliseerd.

Bij NAFLD is de stijging van de transaminasewaarden vaak < 5 x de bovengrens van het referentiebereik. Een deel van de patiënten met NAFLD ontwikkelt niet-alcoholische steatohepatitis (NASH).

**> VOOR VERDIEPING EN ACHTERGRONDEN,
ZIE WWW.NTVG.NL, ZOEKEN OP A6443**

Leveraandoeningen bij volwassenen: ALAT en ASAT

Susanna M.I. Goorden, Tineke E. Buffart, Annemieke Bakker en Madelon M. Buijs

ACHTERGROND

Een huisarts wordt vaak geconfronteerd met patiënten met verhoogde leverwaarden, waar verschillende ziektebeelden aan ten grondslag kunnen liggen. Er zijn ziektebeelden met vooral een stijging van de waarden van de transaminasen alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT), en er zijn cholestatische leverafwijkingen waarbij voornamelijk de waarden van het alkalisch fosfatase (AF), gammaglutamyltransferase (γ -GT) en bilirubine zijn verhoogd. Om onderscheid te maken in de aard van de leveraandoening is het daarom belangrijk om naast de transaminasen- ook de andere leverenzymenwaarden te bepalen. Bepaling van de waarden voor protrombintijd, albumine en bilirubine zijn relevant voor het beoordelen van de leverfunctie.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de transaminasenbepaling, de belangrijkste leveraandoeningen met voornamelijk transaminasenstijging en de bijbehorende diagnostiek in de huisartspraktijk. Ook wordt beschreven wanneer een patiënt moet worden verwezen naar de tweede lijn, naar bijvoorbeeld de maag-darm-leverarts of de internist met belangstelling voor hepatitis.

TRANSAMINASENBEPALING

ASAT komt hoog tot expressie in verschillende weefsels, waaronder in dwarsgestreept spierweefsel, de hartspier, het leverparenchym en erythrocyten, terwijl ALAT zich voornamelijk in leverparenchym bevindt.¹ Bij schade aan de betreffende weefsels komen de enzymen vrij in het bloed.¹ Aangezien ALAT vooral in leverparenchym voorkomt, is een verhoging van de ALAT-activiteit vrij specifiek voor leverparenchymverval, terwijl een verhoging van de ASAT-activiteit daarnaast ook het resultaat kan zijn van schade aan andere weefsels.¹

De leverenzymen AF en γ -GT bevinden zich in het galwegepithel.¹ AF komt daarnaast ook tot expressie in botweefsel.¹ Een verhoogde activiteit van deze enzymen kan dan ook duiden op schade aan het galwegepithel, cholestatische ziekteprocessen of op botproblematiek.¹

Indicatief voor de synthesefunctie van de lever zijn de waarden van de protrombintijd en het albumine, terwijl de waarde van bilirubine informatief is voor de detoxificatiefunctie van de lever.¹

Bij de ASAT- en ALAT-bepaling wordt de enzymactiviteit gemeten (figuur).² De uitkomst van de bepaling wordt

opgegeven in Units (U) per liter, waarbij onder 1 U de hoeveelheid enzym wordt verstaan die nodig is om 1 μ mol substraat per minuut om te zetten.²

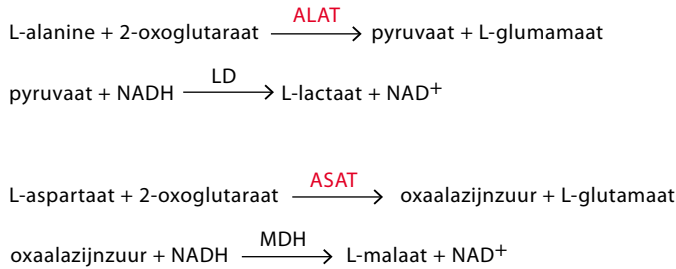
Enzymbepalingen zijn erg gevoelig voor de omstandigheden waaronder ze worden uitgevoerd, zoals de temperatuur en de samenstelling van de buffer.² Hierdoor is het tot op heden lastig om ASAT- en ALAT-uitkomsten van verschillende laboratoria, die andere methodieken hanteren met diensgevolge andere referentiewaarden, met elkaar te vergelijken.² De reproduceerbaarheid van enzymbepalingen binnen hetzelfde laboratorium is wel zeer goed, waardoor het beloop in de tijd adequaat gevolgd kan worden.² Op dit moment wordt er gewerkt aan standaardisatie, waarbij de Nederlandse laboratoria zich zullen conformeren aan uniforme bepalingsmethodieken die worden aanbevolen door de International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).^{3,4} Wanneer de standaardisatie is uitgevoerd, zullen de Nederlandse laboratoria zeer vergelijkbare uitkomsten gaan rapporteren met identieke referentiewaarden.⁴

LEVERAANDOENINGEN MET VERHOOGDE TRANSAMINASEN

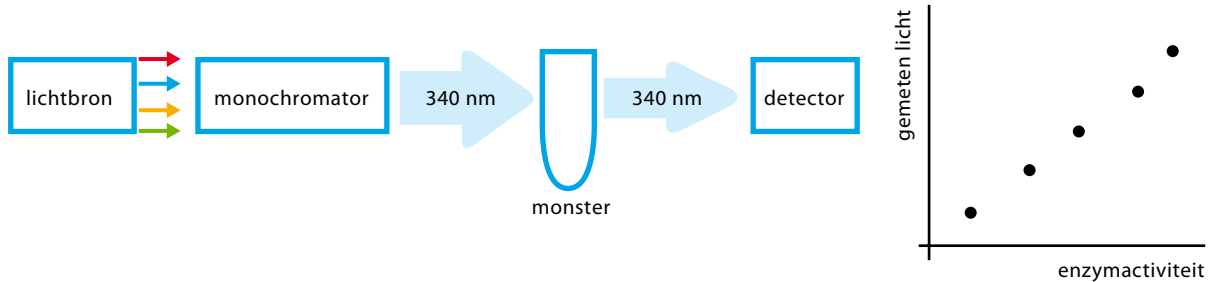
Een acute leveraandoening wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van geelzucht, specifieke symptomen van acute ziekte en verhoging van de transaminasenwaarden; vaak zijn de transaminasenwaarden sterk verhoogd tot meer dan 10 x de bovengrens van het referentiegebied.⁵

Chronische leveraandoeningen, gedefinieerd als aandoeningen die langer dan 6 maanden bestaan, geven meestal minimale symptomen; vaak is de transaminasenwaarde verhoogd tot < 5 x de bovengrens van het referentiegebied.^{5,6} Op de lange termijn is er echter een significant risico op morbiditeit en mortaliteit.⁷ Pathofysiologisch is er sprake van een aanhoudende ontsteking van de lever die gepaard gaat met fibrose en necrose.⁷ Chronische leverschade kan leiden tot cirrose, portale hypertensie en geeft een verhoogd risico op de ontwikkeling van een hepatocellulair carcinoom.⁷ Leveraandoeningen kunnen worden onderverdeeld naar de onderliggende oorzaak: infectieus, toxisch-medicamenteus, metabool, ischemisch, gerelateerd aan stapelingsziekten, of auto-immunhepatitis (tabel 2).

Infectieuze oorzaken Naast de klassieke hepatitis A-, B-, C-, D- en E-virussen kunnen vele andere virussen hepatitis veroorzaken, zoals het cytomegalovirus, het Epstein-



a



b

FIGUUR Schematische weergave van de bepaling van de ALAT- en ASAT-activiteit. (a) ASAT en ALAT katalyseren reacties waarbij uiteindelijk NADH wordt omgezet in NAD^+ . (b) NADH absorbeert licht bij een golflengte van 340 nm. Wanneer in het monster NADH wordt omgezet, zal er minder absorptie plaatsvinden en meer licht doorgelaten worden. De hoeveelheid gemeten licht is recht evenredig met de ALAT- of ASAT-activiteit in het monster.

Barrvirus, een herpesvirus en het hiv.⁵ Ook allerlei andere infecties kunnen leverschade veroorzaken waaronder syfilis, leptospirose en toxoplasmose.⁵ Zowel hepatitis D als hepatitis E zijn in Nederland zeldzaam. Hepatitis D treedt alleen op als co- of superinfectie bij hepatitis B. Hepatitis E is in Nederland een importziekte; de ziekte is endemisch in Aziatische, Afrikaanse en Midden-Amerikaanse landen.⁸

Medicamenteuze oorzaken Diverse medicamenten kunnen een transaminasestijging veroorzaken door 'drug-induced liver injury' (DILI),^{5,6} die sterk in ernst kan variëren. Een transaminasestijging treedt vooral op bij gebruik van NSAID's, paracetamol, antibiotica, statines, anti-epileptica, tuberculostatika en antidepressiva.⁶ De stijging kan op elk moment ontstaan, maar ontstaat meestal binnen 3-4 maanden na starten van het medicijn.⁵ Vaak, maar niet altijd, is het effect dosisafhankelijk. Ook overmatig gebruik van sommige kruiden, paddenstoelen en drugs, zoals xtc, kan leverschade veroorzaken.

Alcoholgebruik en niet-alcoholische vetleverziekte Overmatig alcoholgebruik, van > 2 eenheden per dag, kan leiden tot leversteatose, steatohepatitis en uiteindelijk cirrose. Ook niet-alcoholische vetleverziekte ('non-alcoholic fatty liver disease'; NAFLD) met eenzelfde spectrum van progressie, komt frequent voor. Dit ziektebeeld is sterk geassocieerd met obesitas, diabetes mellitus type 2 en hypertriglyceridemie.⁹ Van de patiënten

met obesitas en morbide obesitas heeft respectievelijk 60-75 en > 90% steatose.⁹ Een deel van de patiënten met NAFLD heeft of ontwikkelt een ontsteking van de lever: niet-alcoholische steatohepatitis (NASH). Om te kunnen differentiëren tussen steatosis hepatis en steatohepatitis is een leverbiopsie noodzakelijk. De differentiatie heeft echter weinig klinische consequenties omdat de behandeling hetzelfde is, namelijk leefstijladvies. NASH is, naast virale oorzaken en alcoholabusus, een van de meest voorkomende oorzaken voor het ontstaan van levercirrose.⁹

Stapelingsziekten Stapelingsziekten geven vaak een lichte verhoging van de transaminasenwaarden. De ziekte van Wilson wordt veroorzaakt door een genetische afwijking in de biliaire koperexcretie, waardoor koperstapeling optreedt. Het voor het eerst optreden van symptomen na het 40e jaar is zeldzaam. Hemochromatose wordt veroorzaakt door een mutatie in het *HFE*-gen die relatief veel voorkomt bij de Kaukasische bevolking, waardoor ijzerstapeling optreedt. Verhoogde waarden voor ferritine en transferrineverzadiging (> 45%) zijn sterke aanwijzingen voor hemochromatose.⁵ α_1 -antitrypsinedeficiëntie is een genetische aandoening, waardoor er onder andere depositie van grote hoeveelheden afwijkend α_1 -antitrypsine-eiwit in de lever plaatsvindt.⁵

Auto-immuunziekten Auto-immuunhepatitis, primaire

biliaire cirrose, primaire scleroserende cholangitis en auto-immuunpancreaticocholangitis zijn auto-immuun-aandoeningen van de lever. Auto-immuunhepatitis komt vooral voor bij vrouwen van jonge en middelbare leeftijd. Primaire biliaire cirrose en primaire scleroserende cholangitis geven vooral cholestatische leverenzymstijging, en auto-immuunpancreaticocholangitis gaat gepaard met pancreatitis.^{5,6}

Ischemie Een ischemische hepatitis wordt veroorzaakt door systemische hypotensie door cardiale dysfunctie, sepsis of medicatie. Hypoperfusie kan ook worden gezien bij het Budd-Chiari-syndroom (venahepaticatrombose), bij een veno-occlusieve ziekte of door gebruik van vasoconstrictieve drugs zoals cocaïne.⁵

Meest voorkomende oorzaken De meest voorkomende oorzaken van acute leverschade zijn virale hepatitis, acute medicatie- of toxine-geïnduceerde leverziekte, bijvoorbeeld door paracetamolintoxicatie, en ischemische hepatitis.⁵ In zeldzame gevallen kunnen de ziekte van Wilson en auto-immuunhepatitis beginnen met acute leverschade.⁵

Tot de meest voorkomende oorzaken van chronisch licht verhoogde transaminasewaarden behoren alcoholgebruik, NAFLD, chronische hepatitis B en C, en medicatiegebruik. Minder vaak voorkomende oorzaken zijn auto-immuunhepatitis, hemochromatose, de ziekte van Wilson en α_1 -antitrypsinedeficiëntie.

TRANSAMINASEN BIJ DE DIAGNOSTIEK VAN LEVERAANDOENINGEN

In het algemeen is het bepalen van de ALAT-waarde voldoende om leverschade te diagnosticeren.^{5,8,10} Bij de meeste leveraandoeningen is de ALAT-activiteit namelijk hoger dan de ASAT-activiteit.⁵ Een uitzondering is alcoholische hepatitis, waarbij de ASAT-waarde meestal hoger is dan de ALAT-waarde; bij 80% van patiënten met deze aandoening is de ASAT-ALAT-ratio > 2.^{8,10} Er is waarschijnlijk sprake van acute leverschade bij een ALAT-waarde > 300 U/l (sensitiviteit: 96%, specificiteit: 94%).⁵ Een ALAT-activiteit > 40-100 x de bovengrens van het referentiegebied is zeldzaam bij virale hepatitis, maar kan regelmatig voorkomen bij intoxicaties, vooral van paracetamol, en bij ischemische leverschade.⁵ De hoogste waarde van ALAT bij virushepatitis en alcoholische hepatitis is respectievelijk 10-40 x en 2-8 x de bovengrens van het referentiegebied.⁵ Patiënten met acute leverschade door intoxicatie of door een toxische reactie ten gevolge van medicatie, dan wel patiënten met cirrose dienen te worden verwezen voor aanvullende diagnostiek en eventuele behandeling.

Patiënten met afwijkende waarden voor transaminasen hebben daar vaak geen symptomen van.¹¹ Een geringe verhoging van de ALAT-waarde tot 1,5 x de bovengrens van het referentiegebied heeft vaak geen klinische bete-

TABEL 2 Differentiaaldiagnose van leveraandoeningen die zich kunnen presenteren met verhoogde transaminasewaarden

differentiaaldiagnose

infectieus

hepatitis A, B, C, D, en E

Epstein-Barrvirus

cytomegalovirus

overige virussen: HSV, HIV, VZV, adenovirus*

overige infectieuze oorzaken: syfilis, leptospirose, toxoplasmose en vele zeldzame infecties^{5*}

toxisch-medicamenteus

medicatie

toxines

alcohol

metabool

'non-alcoholic fatty liver disease' (NAFLD)

'non-alcoholic steatohepatitis' (NASH)

stapelingsziekten

hemochromatose

ziekte van Wilson

α_1 -antitrypsinedeficiëntie

immunologisch

auto-immuunhepatitis

primaire biliaire cirrose

primaire scleroserende cholangitis

auto-immune pancreaticocholangitis (APC)

ischemie (shocklever)

cardiale dysfunctie

sepsis

Budd-Chiari-syndroom

veno-occlusieve ziekte

* Dit zijn voorbeelden van zeldzame infectieuze oorzaken.

kenis.⁸ Bij patiënten met een lichte verhoging van de ALAT-waarde van 1,5-5 x de bovengrens van het referentiegebied en zonder klachten, dient deze waarde na enkele weken opnieuw te worden bepaald.^{8,11} Bij blijvend verhoogde waarden dient gebruik van alcohol, medicatie of andere supplementen te worden uitgesloten en wordt geadviseerd om serologisch onderzoek te verrichten naar hepatitis B en C.⁶

Bij patiënten met een verdenking op een hepatitis B- of C-infectie op basis van de klachten, bij hoogrisicopatiënten, zoals patiënten die afkomstig zijn uit gebieden waar veel hepatitis B of hepatitis C voorkomt, bij patiënten bij wie sprake is van parenterale blootstelling door bijvoorbeeld intraveneus drugsgebruik, of bij patiënten die onveilig seksueel contact hebben, dient altijd serologisch

onderzoek naar hepatitis B en C te worden gedaan.⁸ Bij aanwezigheid van hepatitis B of C dient te worden verwezen naar de tweede lijn. Als bovengenoemde oorzaken zijn uitgesloten, moet een echografisch onderzoek van de lever worden verricht om te onderzoeken of er sprake is van steatosis hepatis. Dit echo-onderzoek heeft een sensitiviteit van 89%, waarbij vooral de lichtere gevallen kunnen worden gemist.⁸

Patiënten met bij herhaling licht verhoogde transaminasewaarden zonder duidelijke diagnose kunnen ook worden verwezen om meer duidelijkheid te verkrijgen over de onderliggende oorzaak.

CORRELEERT DE HOOGTE VAN DE ALAT-WAARDE MET DE ERNST VAN DE ZIEKTE EN HEEFT DE WAARDE PROGNOSTISCHE BETEKENIS?

Studies met leverbiopten hebben aangetoond dat de hoogte van de ALAT-stijging bij acute en chronische leverschade niet goed correleert met de uitgebreidheid van hepatocellulaire fibrose en necrose.⁵ De prognostische waarde van de bepaling is hierdoor beperkt.⁵ Bij acute hepatitis is een daling van de ALAT-waarde meestal een teken van ziekteherstel.⁵ Maar in combinatie met een stijging van de bilirubinewaarde en verlenging van de protrombintijd wijst een daling van de ALAT-waarde op massale destructie van de hepatocyten met leverfalen als gevolg.⁵ Dit heeft een slechte prognose.⁵

IS DE ALAT-ACTIVITEIT GESCHIKT VOOR MONITORING VAN LEVERZIEKTEN?

De ALAT-activiteit is in het algemeen geschikt voor het monitoren van de progressie van de leverziekte en voor de respons op therapie.⁵ Bij een acute virale, toxische of medicamenteuze hepatitis vindt vaak binnen enkele weken tot maanden normalisatie van de leverenzymewaarden plaats.⁵ Bij patiënten met ischemische hepatitis kan de ALAT-waarde binnen enkele dagen normaliseren na correctie van de hypotensie of linkerventrikelfalen.⁵ Zoals eerder genoemd kan een snelle daling ook wijzen op destructie van het parenchym.⁵ Daarom is het belangrijk om ook parameters die indicatief zijn voor de leverfunctie te vervolgen, zoals de waarden van de protrombintijd, albumine en bilirubine.^{5,6} Bij chronische hepatitis B en C is normalisatie van de ALAT-waarde geen betrouwbaar teken van herstel.^{5,6} De ALAT-waarde fluctueert vaak en ligt ook regelmatig binnen de referentiewaarden, ondanks continuering van de infectie.^{5,6}

REFERENTIEWAARDEN, BESLISGRENZEN EN TESTEIGENSCHAPPEN

Met de invoering van de IFCC-methodieken (zie onder het kopje 'Transaminasenbepaling') kunnen door aanpassing van de methode of reactie-omstandigheden de

TABEL 3 IFCC-referentiewaarden³

bepaling	♂	♀
ALAT	<45 U/L	<34 U/L
ASAT	<35 U/L	<31 U/L

referentiewaarden voor ALAT en ASAT veranderen.³ Daarnaast zijn de IFCC-referentiewaarden geslachtsspecifiek (tabel 3), terwijl veel laboratoria nu nog dezelfde referentiewaarden hanteren voor mannen en vrouwen.³ Voor kinderen gelden aparte referentiewaarden die voor beide enzymen hoger liggen dan bij volwassenen.¹²

KOSTEN

Het College Tarieven Gezondheidszorg(CTG)-tarief is voor beide bepalingen identiek en bedraagt € 1,66 (bron: NZA Tarieflijst eerstelijnsdiagnostiek 2013).

WANNEER IS DE TRANSAMINASENUITSLAG KLINISCH SIGNIFICANT VERSCHILLENDE TEN OPZICHTE VAN DE VORIGE UITSLAG?

Bij het vervolgen van een leveraandoening of het monitoren van therapie zullen er geregeld seriële bepalingen gedaan worden. Wanneer kan er gesproken worden van een klinisch significant verschil, met andere woorden: wanneer mag gesteld worden dat er werkelijk sprake is van een verslechtering of verbetering van het ziekteproces? Uitgaande van de biologische en analytische variatie kan met een betrouwbaarheid van 95% worden bepaald of 2 resultaten klinisch significant van elkaar verschillen, het zogenaamde 'kritisch verschil' (tabel 4).² Hieruit volgt dat

TABEL 4 Kritisch verschil van ALAT- en ASAT-bepalingen (bron: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>, en SKML: Handleiding interpretatie rondzendingen van het Combi-type, augustus 2006: www.skml.nl/uploads/3b/44/3b44f13ab42c9244a53374a58f5bc0c5/Handleiding-Combis.pdf)

bepaling	VC _A	VC _B	kritisch verschil*
ALAT	2,5%	18,0%	51%
ASAT	2,5%	11,9%	34%

VC_A = analytische variatiecoëfficiënt; VC_B = intra-individuele biologische variatiecoëfficiënt.

*Berekening van het kritisch verschil: $2,8 \times \sqrt{(VC_A^2 + VC_B^2)}$.

TABEL 5 Belangrijkste oorzaken, anders dan leveraandoeningen, voor een verhoogde ALAT- en ASAT-activiteit en de mate van verhoging¹

oorzaak	ALAT	ASAT
myocardinfarct, spierziekten, longembolie en acute pancreatitis	niet verhoogd	verhoogd
hartfalen (rechtszijdige decompensatie)	verhoogd	verhoogd
coeliakie ¹⁴	verhoogd*	verhoogd*
hypothyreoïdie ¹⁵	verhoogd	verhoogd
forse inspanning	niet verhoogd	tot 3 x verhoogd
BMI > 30	40-50% verhoogd	40-50% verhoogd
hemolyse en hemolytische anemie	verhoogd	verhoogd
macro-enzymen	stabiel verhoogd	stabiel verhoogd

* Bij coeliakie is de ALAT-waarde vaak hoger dan de ASAT-waarde.

er sprake is van een klinisch significant verschil van de voorgaande meting als er een toe- of afname van minstens 51% van de ALAT-waarde en minstens 34% van de ASAT-waarde wordt gevonden. Dit houdt bijvoorbeeld in dat wanneer een ALAT-waarde bij de 1e meting 80 U/l is, deze minstens groter dan 121 U/l moet zijn bij de 2e meting om te mogen spreken van een klinisch significant verschil.

VALKUILEN

In tabel 5 staan de belangrijkste oorzaken, anders dan een leverziekte, voor verhoogde transaminasewaarden vermeld. Deze kunnen zowel verband houden met andere ziektebeelden, bijvoorbeeld het myocardinfarct, als met

leefstijlfactoren, zoals een verhoogd BMI.¹ Er zijn ook verschillende pre-analytische en analytische factoren die tot verhoogde transaminase-waarden kunnen leiden: zowel ALAT en ASAT zijn aanwezig in erythrocyten en bij hemolyse kunnen ze vrijkomen in het plasma, ook bij hemolyse door gestuwde bloedafname.¹

Aangezien het ASAT-gehalte in erythrocyten hoger is dan het ALAT-gehalte geldt voor laboratoriumonderzoek bij hemolyse: ASAT-waarde > ALAT-waarde.¹ Bij een geïsoleerd verhoogde ASAT- dan wel ALAT-waarde kan in een enkel geval sprake zijn van zogenaamde macro-ASAT dan wel macro-ALAT. Door complexvorming van het ASAT- of ALAT-molecuul met een immunoglobuline wordt het molecuul zo groot dat het niet adequaat door de nieren kan worden uitgescheiden.¹³ Dit heeft verder geen klinische betekenis, maar zorgt wel voor een verhoogde serumactiviteit.¹³

AANBEVELING

Bepaling van de ALAT-activiteit is in het algemeen voldoende om leverschade te diagnosticeren en te vervolgen. Bij een afwijkende waarde, zeker wanneer dit bij herhaling wordt vastgesteld, dient de onderliggende oorzaak te worden uitgezocht. Dit zal vaak gebeuren in de tweede lijn. Een lichte stijging van de transaminasenactiviteit bij patiënten met adipositas is een veelvoorkomend probleem en is een indicatie voor diagnostiek naar diabetes mellitus type 2 en bepaling van het lipidspectrum. Bij een verhoogde transaminasenactiviteit moet in de huisartspraktijk laagdrempelig onderzoek worden gedaan naar hepatitis B en C, vooral bij hoogrisicopatiënten.

➤ KIKJ OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK

LITERATUUR

- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. I. Performance Characteristics of Laboratory Tests. *Clin Chem.* 2000;46:2027-49.
- Peters FPAMN, Hoffmann JJML. Interpretatie van medisch laboratoriumonderzoek. Houten: BSL; 2012.
- Schumann G, et al. IFCC: Scientific Division Committee on Reference Systems for Enzymes. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37°C. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:718-24.
- Franck PFH, Spaans A, Postma J. Het Nederlandse Referentielaboratorium voor Enzymen. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2010;35:240-3.
- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis, and Monitoring. *Clin Chem.* 2000;46:2050-68.
- Green RM, Flamm S. AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology.* 2002;123:1367-84.
- Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:425-36.
- NHG-standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen. Utrecht: NHG; 2007.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
- LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek. Utrecht: NHG; 2012.
- Oldenburg B, van Berge Henegouwen GP. Beleid bij verhoogde serumwaarden van aminotransferasen zonder symptomen, in het bijzonder bij non-alcoholische steatohepatitis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;143:506-9.
- Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC. *Pediatric Reference Intervals.* Washington: AACC; 2007.

- 13 Mifflin TE, Bruns DE, Wrotnoski U, et al. University of Virginia case conference. Macroamylase, macro creatine kinase, and other macroenzymes. *Clin Chem.* 1985;31:1743-8.
- 14 Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology.* 1999;29:654-7.
- 15 Saha B, Maity C. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:609-11.