

## Ingezonden

### Doelmatig en kostenbewust gebruik van laboratoriumonderzoek: ook voor de diagnostiek van het syndroom van Gilbert

Met belangstelling hebben wij het artikel van Keularts et al. (1) gelezen. Zij beschrijven een methode ter genotypische bevestiging van het syndroom van Gilbert met behulp van PCR- en sequentieanalyse van de z.g. TATA-box in het *UGT1A1*-gen. Conform de professionele richtlijnen dient de klinisch chemicus laboratoriumonderzoek doelmatig, maar ook kostenbewust uit te voeren. Bezien vanuit dit perspectief plaatsen wij vraagtekens bij deze wijze van diagnostiek.

Het syndroom van Gilbert is een onschuldige speling van de natuur waarbij verlaagde activiteit van het uridinefosfaat-glucuronidyltransferase tot een lichte chronische hyperbilirubinemie leidt. Terecht wordt gewezen op het risico van overdiagnostiek welke op eenvoudige wijze kan worden voorkomen door goed te kijken naar andere parameters zoals een normaal bloedbeeld (CBC) en niet verhoogde leverenzymen zoals ALAT en alkalische fosfatase. Ook kan Gilbert worden gediagnosticeerd door het vaststellen van normale serumgalzuren. UpToDate (2) vermeldt een eventueel aanvullende bilirubinebepaling na een dieet met laag vetgehalte of na intraveneuze toediening van nicotinezuur, doch vermeldt tevens expliciet dat dergelijke testen in de dagelijkse praktijk overbodig zijn. Onbekend is blijkbaar dat ook met andere alledaagse testen de diagnose eenvoudig te stellen valt. Na 24-48 uur vasten stijgt bij een patiënt met Gilbert de totale bilirubinespiegel ca. 3-5x, terwijl deze normaliseert na inname van fenobarbital of een ander enzyminduceerend middel (3). De diagnose is daarmee met zekerheid en goedkoop te stellen.

Een uitzondering hierop vormen die gevallen waarbij van comorbiditeit sprake is en bilirubine wordt gebruikt als parameter voor pathologie, bijvoorbeeld om de ernst van een primaire scleroserende cholangitis vast te stellen, of bij potentiële levertransplantatie.

De door Keularts et al. beschreven methode vereist zowel PCR- als sequentieanalyse van het gen en is daarmee relatief kostbaar. Naar onze mening is het de (mede)verantwoordelijkheid van de klinisch chemicus om diagnostisch laboratoriumonderzoek doelmatig en kostenbewust uit te voeren. Derhalve lijkt voor deze methode geen plaats in de dagelijkse diagnostiek.

Dr. Frank A.J.T.M. van den Bergh en dr. Cees J.A. Doelman, klinisch chemici, dr. Maurice R. Russel, maag-darm-leverarts  
Medisch Spectrum Twente, Enschede

#### Literatuur

1. Keularts IMLW, Meijden BB van der, Wiolders JPM. Genotypische bevestiging van syndroom van Gilbert: een geruststelling van de patiënt. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneeskunde 2008; 33: 43-47.
2. Chowdhury NR, Wang XW, Chowdhury JR. "Gilbert's syndrome and unconjugated hyperbilirubinemia due to bilirubin overproduction". www.uptodate.com, september 2007.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine (Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. eds.) McGraw-Hill, 16<sup>th</sup> edition, 2005.

## Doelmatig en kostenbewust onderzoek naar het syndroom van Gilbert anno 2008: hongeren versus moleculaire diagnostiek?

Met belangstelling hebben wij de reactie van de collega Van den Bergh et al. (1) gelezen op ons artikel (2) met betrekking tot bevestiging van het syndroom van Gilbert (GS) op DNA-niveau. Wij sluiten ons geheel aan bij de door Van den Bergh genoemde professionele richtlijnen waarbij de kosten van laboratoriumdiagnostiek in verhouding moeten staan tot de baten van de resultaten. Om de vraag in de juiste proporties te kunnen zien, noemen we eerst de kosten van het DNA-onderzoek, zijnde 181 euro (sequentieanalyse volgens CTG-tarief). Binnen <1 week kan de uitslag eenduidig bekend zijn. Door het eenmalig aanvragen van deze test kunnen duurdere invasieve onderzoeken (zoals ERCP, leverbiopt) die voor de patiënt belastend zijn, voorkomen worden.

De oplossing van Van den Bergh et al. om een patiënt 24 - 48 uur te laten vasten (3) is, vergeleken met DNA-onderzoek, erg patiëntonvriendelijk en vraagt mogelijk het opnemen van een of twee vrije dagen. Daarnaast levert het alleen maar indirecte bewijsvoering op. Verder merken we op dat niet iedere patiënt ongestraft kan vasten en juist voor patiënten met GS is vasten fysiek een grotere belasting dan voor patiënten die het polymorfisme niet hebben. Tevens wordt de nicotinezuurprovocatietest gesuggereerd die het ongeconjugeerde bilirubine doet stijgen. Deze test is echter niet specifiek en kan positief zijn onafhankelijk van de oorzaak van ongeconjugeerde hyperbilirubinemie; zodoende heeft deze test geen waarde bij de differentiaaldiagnostiek van GS versus andere ziekte-entiteiten zoals chronische leverziekten (4).

Anno 2008 stellen wij dat het juist patiëntvriendelijk en kostenbewust is (de last en kosten voor de patiënt moeten naast de belangen van aanvrager en laboratorium zeker meegewogen worden) om te werken met moleculaire diagnostiek. In ons ziekenhuis wees een ervaren MDL-arts ons er ook op hoe belangrijk het is om het syndroom van Gilbert vast te stellen, ten aanzien van keuringen voor levensverzekeringen. Tenslotte zijn er nog meer argumenten die pleiten voor een specifieke wijze voor vaststellen van de diagnose van syndroom van Gilbert, namelijk interferentie met andere (ziekte-)beelden: neonatale geelzucht: kinderen met GS hebben een duidelijk verlengde periode van hyperbilirubinemie (5); thalassemie: hyperbilirubinemie bij een heterozygote beta-thalassemie is gerelateerd aan de co-existentie van GS (6); glucose-6-fosfaatdehydrogenase(G6PD)deficiëntie: de combinatie van GS met G6PD kan leiden tot een ernstige hyperbilirubinemie (7); sferocytose: groter risico op galsteenvorming bij aanwezigheid van sferocytose

met GS (8); GS en levertransplantatie: GS is géén contra-indicatie voor een levertransplantatie. Transplantatiepatiënten met een lever van een GS-patiënt leiden wel aan een persisterende ongeconjugeerde hyperbilirubinemie (9).

Wij pleiten dan ook voor een selectief gebruik van deze test passend bij de professionaliteit van de klinisch chemicus. Uit onze casuïstiek blijkt duidelijk dat de test in vele complexe settings een duidelijke meerwaarde heeft, niet in de laatste plaats voor de geruststelling van de patiënt. De kosten worden dan op een andere wijze ruimschoots terugbetaald.

I.M.L.W. Keularts, B.B. van der Meijden en J.P.M. Wielders

### Referenties

1. Bergh FAJTM van den, Doelman CJA, Russel MR. Doelmatig en kostenbewust gebruik van laboratoriumonderzoek. Ook voor de diagnostiek van het syndroom van Gilbert. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneeskunde 2008; 33: 119.
2. Keularts IMLW, Meijden BB van der, Wielders JPM. Genotypische bevestiging van syndroom van Gilbert: een geruststelling van de patiënt. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneeskunde 2008; 33: 43-7.
3. Preisig D, Bircher J, Preisig R. Positive diagnosis of Gilbert syndrome. Retrospective analysis of 59 cases with special reference to the nicotinic acid test. Schweiz Med Wochenschr 1982; 112 (33): 1122-9.
4. Dickey W, McAleer JJ, Callender ME. The nicotinic acid provocation test and unconjugated hyperbilirubinaemia. Ulster Med J 1991; 60(1): 49-52.
5. Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, Li Volti S, Mollica F, Salemi Din Z, Cassidy A, Hume R, Burchell B. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. J Pediatr 1999; 134(4): 441-6.
6. Galanello R, Perseu L, Melis MA, Cipollina L, Barella S, Giagu N, Turco MP, Maccioni O, Cao A. Hyperbilirubinaemia in heterozygous beta-thalassemia is related to co-inherited Gilbert's syndrome. Br J Haematol 1997; 99(2): 433-6.
7. Iolascon A, Faienza MF, Giordani L, Perrotta S, Ruggiu G, Meloni GF, del Giudice EM. Bilirubin levels in the acute haemolytic crisis of G6PD deficiency are related to Gilbert's syndrome. Eur J Haematol 1999; 62(5): 307-10.
8. del Giudice EM, Perrotta S, Nobili B, Specchia C, d'Urzo G, Iolascon A. Co-inheritance of Gilbert syndrome increases the risk for development gallstones in patients with hereditary spherocytosis. Blood 1999; 94 (7): 2259-62.
9. Miyake H, Tashiro S, Yogita S, Ishikawa M, Fuduka Y, Harada M, Wada D, Ito S, Yasuda M. Can the liver with Gilbert's syndrome be used as graft of living-related liver transplantation? J Med Invest 1998; 44 (3-4): 219-21.