

Diagnostische waarde lipase bij acute pancreatitis

Lenneke Prinzen, J.C.A. (Yolande) Keulemans en Otto Bekers

Zowel de lipase- als de amylasebepaling wordt gebruikt bij de diagnostiek van acute pancreatitis. Tegenwoordig heeft de lipasebepaling hierbij de voorkeur, maar waarom eigenlijk? Doe de labquiz en lees de achtergronden.

CASUS 1

Patiënt A, een 80-jarige vrouw, werd gezien op de spoedeisende hulp (SEH) met pijn rechts boven in de buik uitstralend naar de rug, gepaard gaande met braken. Zij was recent opgenomen geweest wegens cholecystitis met galstenen, waarvoor een conservatief beleid was gevolgd. Een electieve cholecystectomie à froid werd gepland. Haar temperatuur was 37,9°C bij binnenkomst op de SEH. De ontlasting was niet ontkleurd. De laboratoriumuitslagen staan in de tabel.

WAT IS UW WAARSCHIJNLIJKHEIDSDIAGNOSE?
Kies één van onderstaande mogelijkheden:

- a Acute pancreatitis.
- b Cholecystitis.
- c Nierinsufficiëntie.
- d Maligniteit.

CASUS 2

Patiënt B, een 37-jarige man, presenteerde zich op de polikliniek Maag-Darm-Leverziekten vanwege buikpijn sinds zijn niertransplantatie 8 jaar eerder. De pijn was onder in de buik gelokaliseerd. Het ontlastingspatroon was niet afwijkend. Er waren geen risicofactoren voor pancreatitis. De uitslagen van het poliklinische laboratoriumonderzoek staan in de tabel.

WAT IS UW WAARSCHIJNLIJKHEIDSDIAGNOSE?
Kies één van onderstaande mogelijkheden:

- a Acute pancreatitis.
- b Cholecystitis.
- c Nierinsufficiëntie.
- d Alcoholische hepatitis.

[▶ ANTWOORDEN EN UITLEG ELDERS IN DIT NUMMER](#)

TABEL Uitslagen van laboratoriumbepalingen van patiënt A en B

bepaling	patiënt A		referentiewaarden	patiënt B	referentiewaarde
	SEH	4 dagen na opname			
natrium				139	135-145 mmol/l
creatinine	112	84	50-100 µmol/l	168	60-115 µmol/l
eGFR	41	57	> 60 ml/min/1,73m ²	40	> 60 ml/min/1,73m ²
AF	403		< 140 U/l	69	< 140 U/l
γ-GT	690	426	< 40 U/l	29	< 55 U/l
ALAT	359	153	< 35 U/l	15	< 45 U/l
LD	531	245	120-250 U/l	172	120-250 U/l
bilirubine totaal	57,4	33,3	< 20 µmol/l	16,3	< 20 µmol/l
lipase	8142	31	< 60 U/l	124	< 60 U/l
amylase	1573		< 220 U/l	288	< 220 U/l
CRP	4	120	< 10 mg/l	<1	< 10 mg/l
albumine				44,7	32-47 g/l

eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, bepaald met de 'Modification of diet in renal disease'(MDRD)-formule; AF = alkalische fosfatase.

ANTWOORDEN OP DE LABQUIZ

Diagnostische waarde van lipase bij acute pancreatitis

Lenneke Prinzen, J.C.A. (Yolande) Keulemans en Otto Bekers

ANTWOORD CASUS 1: ACUTE PANCREATITIS

Patiënt A, een 80-jarige vrouw, werd gezien op de SEH vanwege pijn rechts boven in de buik, met bandvormige uitstraling naar de rug en braken. Zij was 2 weken daarvoor opgenomen geweest onder verdenking van cholecystitis. Er was besloten tot een cholecystectomy à froid. Haar eetlust was slecht en sinds een dag nam de pijn fors toe. Haar ontlasting was bruin van kleur.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een matig-zieke patiënte met een temperatuur van 37,9°C, niet evident icterisch. De bloeddruk en polsfrequentie waren verhoogd, respectievelijk 195/85 mmHg en 75/min. De zuurstofsaturatie was 99%. Zij had een soepele buik met drukpijn rechts boven in de buik. Het laboratoriumonderzoek bij opname toonde verhoogde waarden van lipase, amylase, bilirubine, LD, ALAT, γ -GT en AF bij een niet-afwijkende CRP-waarde (zie de tabel bij de vragen). Met deze bevindingen werd de diagnose 'acute biliare pancreatitis' gesteld. Er was sprake van geringe nierinsufficiëntie, die de sterke verhoging van de lipasewaarde onvoldoende kon verklaren. 4 dagen na opname waren de meeste laboratoriumuitslagen vrijwel genormaliseerd. Het CRP was echter gestegen naar 120 mg/l. Aangezien CRP een acute fase-eiwit is waarvan de concentratie ongeveer 6-8 uur na het begin van een ontsteking gaat stijgen en na circa 48 uur zijn maximum bereikt, pasten de CRP-waarden bij de inflammatie door de pancreatitis.

Opgemerkt dient te worden dat het aanvragen van een amylasebepaling geen enkele toegevoegde waarde heeft bij het diagnosticeren van acute pancreatitis. In het onderdeel 'Verdieping' van deze labquiz gaan wij daar verder op in.

ANTWOORD CASUS 2: NIERINSUFFICIËNTIE

Patiënt B, een 37-jarige man, presenteerde zich op de polikliniek Maag-Darm-Leverziekten vanwege pijn onder in de buik. Hij had deze pijn sinds hij 8 jaar eerder een niertransplantatie had ondergaan. Zijn ontlastingspatroon was niet afwijkend. Hij rookte en dronk niet, in de familie kwamen geen pancreasaandoeningen voor en hij had geen galstenen.

Op de polikliniek bleken de lipase- en amylasewaarde matig verhoogd te zijn; de leverenzymwaarden waren niet afwijkend. De verhoging van de lipaseconcentratie is hoogstwaarschijnlijk een gevolg van zijn verminderde nierfunctie. Door verminderde uitscheiding wordt de halfwaardetijd van lipase verlengd, met een matige verhoging van de concentratie tot gevolg. Voor de diagnose 'acute pancreatitis' wordt over het algemeen een lipaseverhoging van minimaal 3 maal de bovengrens van de referentiewaarden aangehouden. Ook in deze casus geldt dat een amylasebepaling geen toegevoegde waarde heeft.

> VOOR VERDIEPING EN ACHTERGRONDEN, ZIE WWW.NTVG.NL, ZOEKEN OP A6432

Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht.

Centraal Diagnostisch Laboratorium: dr.ir. L. Prinzen, klinisch chemicus i.o., dr. O. Bekers, klinisch chemicus.

Afd. Maag-darm-leverziekten: dr. J.C.A. Keulemans, maag-darm-leverarts.

Contactpersoon: dr. O. Bekers (o.bekers@mumc.nl).

Diagnostische waarde van lipase bij acute pancreatitis

Lenneke Prinzen, J.C.A. (Yolande) Keulemans en Otto Bekers

Lipase is een enzym dat in verschillende isovormen voorkomt, waaronder lipoproteïne lipase, intestinaal lipase, hepatisch lipase en natuurlijk pancreaslipase. Het enzym hydrolyseert triglyceriden tot vetzuren en glyceriden. Alle isovormen worden geïnactiveerd door galzuren. De werking van pancreaslipase is afhankelijk van een gelijktijdig door het pancreas afgegeven co-enzym, namelijk colipase. Dit enzym zorgt ervoor dat lipase in aanwezigheid van galzuren actief kan zijn. Lipase-excretie door het pancreas vindt plaats onder invloed van het hormoon cholecystokinine, dat vrijkomt onder invloed van peptiden en vet in het duodenum.

BEPALING LIPASE

Lipase wordt over het algemeen spectrofotometrisch bepaald met behulp van een activiteitsmeting. Het chromogene substraat 1,2-O-dilauryl-*rac*-glycero-3-glutaarzuur-(4'-methylresorufine)-ester wordt door lipase omgezet in de kleurstof methylresorufine, waarvan de kleurintensiteit gemeten wordt.¹ Door toevoeging van colipase is de bepaling specifiek voor pancreaslipase, en niet voor de andere isovormen. De kleurintensiteit die gemeten wordt is recht evenredig met de lipase-activiteit.¹

LIPASE EN AMYLASE IN DE DIAGNOSTIEK VAN ACUTE PANCREATITIS

Zowel amylase als lipase, 2 enzymen met een vergelijkbare grootte van ongeveer 50 kDa,^{2,3} komen bij acute pancreatitis vrij in de circulatie door autolyse van pancreasweefsel. Meestal wordt acute pancreatitis veroorzaakt door galstenen of alcoholmisbruik – dit laatste met name in combinatie met roken; andere oorzaken zijn medicatiegebruik, hypertriglyceridemie, hypercalciëmie of een afwijkende anatomie van de ductus pancreaticus. Zowel lipase als amylase wordt gebruikt in de diagnostiek van acute pancreatitis. De enzymen hebben een vergelijkbare specificiteit, maar lipase heeft door een langere serumhalfwaardetijd een hogere sensitiviteit. Door de langere halfwaardetijd is lipase ook nog aantoonbaar wanneer amylase reeds uit de circulatie verdwenen is. De sensitiviteit voor amylase is slechts 72-79%.^{4,5}

De langere halfwaardetijd van lipase wordt veroorzaakt door een verschil in renale resorptie tussen lipase en amylase. Zowel lipase als amylase wordt gefiltreerd in de glomerulus – ze zijn immers van vergelijkbare grootte – maar lipase wordt vervolgens volledig teruggeresorbeerd terwijl amylase niet volledig wordt teruggeresorbeerd.

Daarom is lipase niet maar amylase wél meetbaar in de urine als de waarden van deze enzymen in het bloed verhoogd zijn.

Van oudsher werd vooral amylase voor diagnostiek van acute pancreatitis gebruikt, omdat in het verleden geen goedkope en snelle analyses voor lipase beschikbaar waren. Inmiddels zijn ook lipasebepalingen standaard en 24 uur per dag cito aan te vragen. Het bepalen van amylase heeft geen enkel voordeel meer boven de lipasebepaling en ook de combinatie heeft geen toegevoegde waarde. Overigens staat in de Nederlandse richtlijn nog steeds vermeld dat amylase en lipase vergelijkbaar zijn in diagnostische accuratesse,⁶ in tegenstelling tot de Britse richtlijn waarin lipase wordt geprefereerd boven amylase;⁷ beide richtlijnen zijn opgesteld in 2005.

Het meten van amylase in urine heeft evenmin toegevoegde waarde. Een verhoogde serum-amylasewaarde wordt in 2-5% van de gevallen veroorzaakt door macro-amylase.⁸ Hierbij is een deel van het amylase gebonden aan grotere moleculen, zoals immunoglobulinen. De verhoogde concentratie is dan ook gevolg van de verminderde renale uitscheiding van amylase door de toegenomen molecuulgrootte (> 200 kDa), en is dus niet pathologisch.⁹ Om macro-amylase aan te tonen is een amylasebepaling in urine nodig; in urine is amylase in dat geval nauwelijks aantoonbaar. Bij een verhoogde lipasewaarde is een bepaling in urine niet nodig.

SPECIFICITEIT EN SENSITIVITEIT LIPASE BIJ DE DIAGNOSTIEK VAN ACUTE PANCREATITIS

De sensitiviteit en specificiteit van lipase zijn afhankelijk van de afkapwaarde die wordt gebruikt. Doorgaans wordt 3 maal de bovengrens aangehouden als afkapwaarde, zoals ook beschreven in de Nederlandse 'Richtlijn acute pancreatitis'.⁶ De specificiteit en sensitiviteit liggen respectievelijk tussen de 92-99% en 85-100%.^{4,5,10}

De sensitiviteit van de amylasebepaling is lager dan die van de lipasebepaling door de langere halfwaardetijd van lipase, zoals eerder uitgelegd. Hierdoor is een al wat langer bestaande pancreatitis wel aantoonbaar met lipase, terwijl amylase niet meer aantoonbaar is in serum. De sensitiviteit van beide enzymen is vergelijkbaar in de acute fase van de ziekte. Het heeft dus ook diagnostisch geen meerwaarde om een amylasebepaling aan te vragen als de lipasewaarde niet afwijkend is en er een sterke verdenking op acute pancreatitis is.

Verder kan de serum-amylasewaarde verhoogd zijn bij parotitis; in dat geval gaat het echter om een toename van het speekselamylase. Dit kan leiden tot een fout-positieve uitslag als het gaat om pancreatitis, en verlaagt dus de specificiteit van de amylasebepaling.

CORRELEERT LIPASE MET DE ERNST VAN DE ZIEKTE?

Lipase is niet geschikt om de ernst van de ziekte in te schatten, en een lipasewaarde heeft ook geen prognostische betekenis. Een CRP-bepaling is geschikter om de ernst van de pancreatitis in te schatten, echter pas circa 48 uur na het ontstaan van de klachten.¹¹

KAN LIPASE DIFFERENTIËREN TUSSEN OORZAKEN VAN PANCREATITIS?

Lipase kan niet differentiëren tussen oorzaken van pancreatitis. Er zijn aanwijzingen dat verhoging van de ALAT-waarde bij patiënten met acute pancreatitis duidt op een biliaire oorzaak van de pancreatitis.¹¹ Volgens de literatuur is het is controversieel dat een lipase/amylase-ratio groter dan 2 zou wijzen op alcoholische pancreatitis.¹¹

REFERENTIEWAARDEN, BESLISGRENZEN EN TESTEIGENSCHAPPEN

In ons ziekenhuis is de referentiewaarde voor lipase < 60 U/l. De afkapwaarde voor acute pancreatitis is, volgens de Nederlandse richtlijn, 3 maal de bovengrens (180 U/l).⁶ De sensitiviteit en specificiteit zijn hierboven beschreven.

KOSTEN

De tarieven voor de genoemde bepalingen, vastgesteld door het College Tarieven Gezondheidszorg (CTG), bedragen voor lipase € 2,38, voor amylase € 2,47 en voor CRP € 4,88.

WAT IS HET KRITISCH VERSCHIL VAN LIPASE?

Laboratoriumbepalingen worden soms herhaald om het verloop van een ziekte te volgen. Het kritisch verschil van een laboratoriumuitslag geeft aan hoe sterk de huidige laboratoriumuitslag moet verschillen van de vorige om met 95% zekerheid te kunnen zeggen dat er inderdaad sprake is van een klinisch relevant verschil. Het is echter niet zinvol om het kritisch verschil van de lipasewaarde

te bepalen, omdat deze waarde niet gebruikt kan worden om de patiënt te volgen. De uitslag correleert immers niet met de ernst van de ziekte.

In het algemeen hangt het kritisch verschil af van zowel de biologische als de analytische variatie. Voor de meeste laboratoriumbepalingen – ook voor lipase – is de analytische variatie kleiner dan de biologische. Het kritisch verschil is te berekenen met behulp van de volgende formule:

$$2\sqrt{2}\sqrt{CV_b^2 + CV_a^2}$$

Hierbij is CV_b de binnen-persoon-variatie en CV_a de analytische variatie.

De binnen-persoon-variatie van lipase is 23,1%.¹² De analytische-variatiecoëfficiënt voor lipasebepalingen in het laboratorium van het Maastricht Universitair Medisch Centrum is ongeveer 1,5%. Voor CRP is de binnen-persoon-variatie 42,2% en de analytische variatie in ons laboratorium 2,8%.¹² Het kritisch verschil voor lipase komt hiermee op 65% en voor CRP op 120%. Dat wil zeggen dat een toename van CRP van bijvoorbeeld 40 mg/l op dag 1 naar 60 mg/l op dag 2 geen significante verhoging is. 120% van de waarde op dag 1 is 48 mg/l, terwijl de toename slechts 20 mg/L is, en dus lager dan het kritisch verschil. De tweede uitslag zou dus minimaal 88 mg/L moeten zijn (40 mg/l + 48 mg/l) om met 95% zekerheid te kunnen zeggen dat het een klinisch significante verhoging betreft.

VALKUILEN

Van de lipasebepaling zijn geen analytische valkuilen bekend. Er zijn enkele casussen beschreven waarin fout-positieve en fout-negatieve uitslagen worden gemeld voor de lipasebepaling bij patiënten met verdenking op acute pancreatitis.¹³⁻¹⁵ De lipasewaarde kan verhoogd zijn bij andere abdominale aandoeningen, maar meestal is de waarde dan niet zo sterk verhoogd (tot 200 U/l) als bij acute pancreatitis.

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds). Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. St Louis: Elsevier Saunders; 2006.
- 2 Miled N, Canaan S, Dupuis L, et al. Digestive lipases: From three-dimensional structure to physiology. *Biochimie*. 2000;82:973-86.
- 3 Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19:793-810.
- 4 Smith RC, Southwell-Keely J, Cheshier D. Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis? *ANZ J Surg*. 2005;75:399-404.
- 5 Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, Dave PB. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:2051-5.
- 6 Richtlijn acute pancreatitis. Utrecht: Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen; 2005.

- 7 UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005;54(Suppl 3):iii1-9.
- 8 Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
- 9 Backer ET, Holtzer JD. Misleidende hoge amylase- en pancreasamylase-activiteit in het serum van een patiënt met macro-amylasemie. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1990;134:1705-7.
- 10 Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1309-18.
- 11 Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta*. 2005;362:26-48.
- 12 Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. www.westgard.com/biodatabase1#1, geraadpleegd op 6 augustus 2013.
- 13 Sinha S, Khan H, Timms PM, Olagbaiye OA. Pancreatic-type hyperamylasemia and hyperlipasemia secondary to ruptured ovarian cyst: A case report and review of the literature. *J Emerg Med*. 2010;38:463-6.
- 14 Shah AM, Eddi R, Kothari ST, Maksoud C, DiGiacomo WS, Baddoura W. Acute pancreatitis with normal serum lipase: A case series. *JOP*. 2010;11:369-72.
- 15 Deschasse G, Tolsma V, Bioteau C, Couturier P, Gavazzi G. Acute pancreatitis with normal lipase in an 80-year-old man. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1542-3.