

Voorspellende waarden in plaats van normale waarden: klinisch-chemicus kan huisarts helpen interpreteren

N.P. van DUIJN

Indicaties voor aanvullend laboratoriumonderzoek zijn het willen uitsluiten of het willen aantonen van ziekte. Maar tactische redenen lijken minstens zo belangrijk. Per indicatie verschilt de vooraf-kans op pathologie en de keus van de bepalingen. Zelfs het afkappunt verschilt. Daarom gaat het om drie verschillende besliskundige strategieën, zowel bij het aanvragen als bij het interpreteren van de uitslagen. Bij uitsluiten wordt een vooraf-kans van 1-5% gesteld. Hier is een grote kans op fout-positieve uitslagen. Vervolgen van een beetje verhoogde waarde is dan verstandiger dan uitgebreid uitzoeken. Bij aantonen (vooraf-kans 10-30 % of zelfs hoger) worden juist de negatieve uitslagen vervolgd of soms veronachtzaamd en de positieve uitslagen verder uitgezocht. Bij tactische motieven (vooraf-kans < 1 %) kunnen licht-positieve uitslagen geheel veronachtzaamd worden. Het afkappunt wordt als het ware verhoogd. Feitelijk doet de uitslag bij een tactisch motief voor laboratoriumonderzoek weinig ter zake, uitschieters daargelaten. Beperking van het aantal testen is hier belangrijker. Aldus is er geen behoefte meer aan normaalwaarden, maar wel aan voorspellende waarden, mits de aanvrager vooraf-kansen specificeert, bijvoorbeeld kwalitatief in uitsluiten, aantonen, of tactisch bedoeld. De diagnostische waarde van een test kan dan ingebouwd worden in een geautomatiseerd algoritme. "Waarde (achteraf-kans)" vervangt dan "waarde (normale range)". Dat scheelt weer een getal op het uitslagen formulier.

Trefwoorden: voorspellende waarde; diagnostisch proces; besliskunde; primary care

Er zijn drie belangrijke redenen voor het aanvragen van aanvullend onderzoek, namelijk het willen uitsluiten van ziekte, aantonen van ziekte en tactische redenen. In de huisartspraktijk komt de uitsluitende en de tactische redenen het meest voor. Bij deze drie redenen horen drie verschillende voorafkansen en ze leiden tot drie verschillende diagnostische strategieën. Deze drie voorafkansen, hier geschat, zijn empirisch onderzoekbaar met prospectief onderzoek. Ook de drie bijhorende strategieën zijn in principe te toetsen

Huisarts-epidemioloog, Afd. Huisartsgeneeskunde, Divisie Public Health, Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amsterdam & Zorggroep Almere, Gezondheidscentrum de Haak, Almere-Haven

Correspondentie: n.vanduijn@chello.nl

op hun effectiviteit. De drie strategieën zijn om te zetten in een geautomatiseerd systeem dat het diagnostisch proces ondersteunt.

Drie redenen voor aanvullend onderzoek

Veel uitslagen van aanvullend onderzoek door de huisarts leveren normale uitslagen op. Dit is logisch, want uitsluiten van pathologie is een belangrijke taak in de eerste lijn. Onderbouwen van een sterke klinische verdenking op pathologie is een tweede belangrijke taak. Het maakt voor het diagnostisch traject nogal uit of een verdenking op een tractus digestivus carcinoom gepaard gaat met een Hb van 4 mmol/l of een waarde van 8,1. Deze taak is extra zwaar nu tegenwoordig uitslagen van aanvullend onderzoek bitter noodzakelijk zijn om een nog net verantwoorde wachttijd te kunnen bedingen. Het Hb, de leverfuncties en de echoscopie van de bovenbuik bepalen of de coloscopie over 3 weken of gewoon over 3 maanden plaats zal vinden. Paradoxaal is het wel, want het doel is toch het coloncarcinoom te diagnostiseren voordat er levermetastasen zijn.

Er is nog een derde motief voor aanvullend laboratoriumonderzoek, namelijk een therapeutische (1). Bij een onverklaarde moeheid, een duidelijke overspanning of een conflict met de werkgever kan het aangegeven zijn het somatische spoor van de diagnostiek zo snel mogelijk af te sluiten. De patiënt moet er vlot van overtuigd worden dat het somatische spoor niet de goede weg is, desnoods met ritueel bedoeld klinisch-chemisch onderzoek (2). Er moet gepraat worden, hardop nagedacht over een andere betekenis van de klachten. Ook patiënten hebben een tweesporenbeleid, net als huisartsen, al is het vaak om meer psychologische redenen. Patiënten met een ernstig levensprobleem zijn gewone mensen. Gewone mensen doen aan wishful thinking. Ze zouden zo graag met een receptje ijzertabletten hun levensprobleem uit de wereld helpen. Of ze zijn bang voor een ernstige zeldzame ziekte, omdat ze er net mee geconfronteerd zijn in de naaste omgeving. Van de irrationaliteit van dit verzoek om aanvullend onderzoek zijn de meeste patiënten zich meestal wel bewust; maar toch ...

Het niet-pluis gevoel

Moeilijk te specificeren ongerustheid, van patiënt of dokter, is op zich geen goede basis voor het schatten van de voorafkansen op pathologie. Ongerstheid kan wel invloed uitoefenen op de inschatting van de voorafkansen. Patiënten en familieleden kunnen soms terecht het gevoel hebben 'dat er iets niet klopt', dat de

huidige klachten anders en alarmerend zijn. Dit komt niet vaak voor, maar het kan een belangrijk signaal zijn; niet om een aparte strategie op te baseren, wel om mee te wegen. De aanvragend arts kan, gehoord de patiënt, bijvoorbeeld een tactische reden voor aanvullend onderzoek ("Er is volgens mij helemaal niets aan de hand") wijzigen in een uitsluitende strategie (".. toch maar TSH en T4 aanvragen, misschien heeft de patiënt gelijk dat deze specifieke klachten lijken op die van moeder"). Dokters kennen ook het signaal van dit zintuig, hoewel dit zintuig minder intuïtief werkt dan wel wordt gedacht. Steeds is het signaal -achteraf - uit te leggen en blijkt het een professionele redenering te omvatten. Het niet-pluis gevoel van de dokter leidt op zich evenmin tot één strategie, want steeds moet er besloten worden tot een uitsluitende of een aantoonende strategie.

Deze drie motieven – uitsluiten, aantonen, tactisch – zijn om te zetten in een besliskundige strategie bij het aanvragen en interpreteren van klinisch-chemisch onderzoek. Hier zijn de voorafkansen bij deze drie strategieën geschat, maar ze zijn, als gezegd, onderzoekbaar (Tabel 1).

Uitsluiten pathologie

Arbitrair is de voorafkans bij een uitsluitende strategie gesteld op 5 % of lager. De reden dat dit percentage niet lager is afgesteld is dat we in de praktijk regelmatig verrast worden door onverwachte afwijkende uitslagen. Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn niet zo sensitief als we zouden wensen. Bij een uitsluitende strategie speelt het probleem van de fout-positieve uitslagen in relatie tot de indicatie. Hier moet nagedacht worden. Hemoglobinewaarden net onder de norm zijn een goed voorbeeld. Als de indicatie 'onverklaarde moeheid' was bij een vrouw met hypermenorrhoe, een goede indicatie voor een hemoglobinebepaling, dan verklaart een subnormale waarde van 6,7 mmol/l de moeheid niet, maar is er wel reden dit hetzij te controleren, hetzij aanvullend onderzoek te doen om ijzeregebrek aan te tonen, naast behandeling van de hypermenorrhoe. Vervolgens moet er met deze vrouw gepraat worden over overbelastingsfactoren die wellicht beter de moeheid kunnen verklaren. Is daarentegen de indicatie het uitsluiten van een sluipende tractus digestivus bloeding, een dubieus veranderd ontlastingspatroon bij een 45-jarige, dan heeft een iets verlaagd hemoglobinegehalte wel betekenis. Immers, deze uitslag wijzigt de diagnostische strategie radicaal van een uitsluitende in een

aantoonende strategie. In beide gevallen bepaalt de uitsluitende strategie het soort onderzoek dat aangevraagd wordt. Een bepaling van het hemoglobine, een bezinking en een TSH bepaling lijkt bij een uitsluitende strategie voldoende. Bij uitgebreider onderzoek immers is er alleen maar meer kans op fout-positieve uitslagen.

Aantonen van pathologie

In de huisartspraktijk gaat het steeds om specifieke beelden, vermenging met co-morbiditeit en vroege stadia van ziekte. Tegelijk gaat het om het niet willen missen van ernstige pathologie met consequenties voor de behandeling. Dit laatste leidt tot het aanvragen van aanvullend onderzoek in een vroeg stadium. De consequentie is veel ruis, veel fout-positieve uitslagen. Ik verwacht dat veel huisartsen al aanvullend onderzoek doen bij voorafkansen van 10 % op pathologie. Dat 90 % van de uitslagen normaal zijn is dus logisch. Voor een huisarts is 30 % kans op pathologie al erg hoog. Er worden endoscopieën en ander specialistisch onderzoek aangevraagd voor veel lagere kansen, laat staan klinisch chemisch onderzoek in eigen beheer. Laten we wederom het voorbeeld nemen van de vrouw met hypermenorrhoe. Ze is nu 52 jaar en in de overgang. Ze is lusteloos, wisselend moe bij fietsen en traplopen. Er zijn geen aanwijzingen voor overbelasting. Ze vloeit al maanden veel te veel. Ze heeft voor dit soort klachten nog nooit het spreekuur bezocht. Nu zou de voorafkans op een ferriprive anemie wel eens 10, 20, 30% of hoger kunnen zijn. Exactheid heeft hier geen zin, maar laag is de voorafkans niet. Deze hogere voorafkans leidt ook tot uitgebreider aanvullend onderzoek dan bij onverklaarde moeheid. Misschien wordt wel direct het MCV en het ferritinegehalte aangevraagd, misschien wel meer. Wordt nu een hemoglobinegehalte van 6,7 mmol/l gevonden, dan is een ferriprive anemie weliswaar aannemelijk en zal dit uitgezocht moeten worden, maar biedt deze diagnose zo weinig verklaring voor de klachten dat er verder gezocht moet worden. Misschien is er wel sprake van een coronair ischemie die samen met de anemie klachten bij inspanning geeft. Omdat op grond van de klachten een aantoonende strategie gekozen is volgt nu wel uitgebreide diagnostiek op het somatische spoor, terwijl in het eerste voorbeeld - de klacht onverklaarde moeheid die tot een uitsluitende strategie leidde - eerst het 'overbelastingsspoor' uitgediept wordt. Let wel, in beide gevallen is de uitslag van het onderzoek gelijk. Het gaat

Tabel 1. Drie motieven voor aanvullend onderzoek leiden tot drie verschillende strategieën, namelijk uitsluiten van pathologie, aantonen van een klinische verdenking en tactische motieven, namelijk de patiënt ervan overtuigen dat er geen somatische reden is voor de klachten.

| | voorafkans pathologie | positieve uitslagen | negatieve uitslagen |
|------------|-----------------------|-------------------------------------|---|
| Uitsluiten | 1-5 % | vervolgen | als voorspeld |
| Aantonen | 10-30 % > 30 % | doorzoeken verwijzen, behandelen | controleren veronachtzamen, doorzoeken |
| Tactisch | << 1 % | veronachtzamen, tenzij... | als voorspeld, van spoor wisselen |

dus niet alleen om de waarde van de uitslag, 6,7 mmol/l, noch alleen of deze waarde buiten de normale range ligt. Het gaat om de gekozen strategie, de bijhorende voorafkansen en om de indicatie waarvoor aanvullend onderzoek is aangevraagd.

Tactische redenen voor aanvullend onderzoek

Een gesprek over de betekenis van blijvende moeheid vindt in de spreekkamer van de dokter plaats omdat patiënten zich afvragen of er een somatische reden in het spel kan zijn. Anders waren ze wel met iemand anders gaan praten. Het is dus legitiem aanvullend onderzoek te doen ook als de klachten een heel andere richting uit wijzen. Overigens kunnen patiënten meestal goed omgaan met fout-positieve uitslagen (2). Gesteld dat de kans op pathologie bijzonder laag wordt ingeschat omdat alles wijst op een overbelastingbeeld en niets op een ferriprieve anemie. Een voorbeeld is een vrouw van 35 jaar die niet meer vloeit dan normaal, normaal eet, slecht slaapt en een ernstig werkprobleem heeft. Nu is de voorafkans op pathologie zo laag, dat het aanvullend onderzoek bijna een ritueel karakter heeft. De verhouding signaal – ruis is zo ongunstig dat het onderzoek sterk beperkt moet blijven. Wellicht moet zelfs het gehanteerde afkappunt verlaagd worden. Hier zal een hemoglobinegehalte van 6,7 mmol/l niet leiden tot een gewijzigd beleid, hoogstens tot het nog eens herhalen van de bepaling als zijspoor. De normale uitslag wordt zelfs voorspeld bij het aanvragen van de bepaling. Licht afwijkende uitslagen moeten misschien wel genegeerd worden, omdat het naar alle waarschijnlijkheid een fout-positieve uitslag betreft. In het voorbeeld in tabel 2 is de kans op een fout-positieve uitslag 25 tegen 1.

Consequenties voor weergave van uitslagen

Het rekenvoorbeeld laat zien hoe een onderzoek met deze testeigenschappen een uitstekende ondersteuning biedt bij de volgende stappen in de diagnostiek of de behandeling (tabel 2). Echter, een test met andere karakteristieken zal geheel andere waardes laten zien. Op dit punt aangekomen kan het brein van de aanvragend arts gaan haperen. Allereerst heeft vrijwel niemand de testkarakteristieken paraat van de talloze klinisch chemische onderzoeken. Ten tweede is het schatten van achterafkansen op basis van voorafkansen en testkarakteristieken niet meer uit het hoofd te doen (3). Daarom kan een eenvoudig beslissingsondersteunend systeem behulpzaam zijn bij het kiezen van de volgende stappen: vervolgen, doorzoeken, afwachten en controleren, verwijzen, behandelen, veronachtzamen tenzij, of van diagnostisch en therapeutisch spoor wisselen. Het is voorspelbaar dat van een uitslag niet alleen de absolute waarde wordt weergegeven, een hemoglobinegehalte van 6,7 mmol/l, maar ook bij vier te kiezen voorafkansen vier achterafkansen die in dit geval uitgedrukt worden in voorspellende waardes van een positieve uitslag. Op papier wordt dat een warwinkel, maar bij een geautomatiseerd systeem is er zelfs een afname van gegevens, want de normale range van de uitslag kan komen te vervallen. Er worden dan slechts twee in plaats

Tabel 2. De voorspellende waardes bij een positieve uitslag (pV+) en bij een negatieve uitslag (pV-) bij een test met een sensitiviteit en een specificiteit van resp. 80 % en 80 % bij drie verschillende strategieën, namelijk uitsluiten van pathologie, aantonen van een klinische verdenking en tactische motieven, namelijk de patiënt ervan overtuigen dat er geen somatische reden is voor de klachten.

| | voorafkansen pathologie | pV+ | pV- |
|------------|----------------------------|--------------|-------------|
| Uitsluiten | 5 % | 17 % | 1 % |
| Aantonen | 10 % 30 % | 30 % 63 % | 3 % 10 % |
| Tactisch | <1 % | 4 % | 0,25 % |

van drie waardes afgedrukt, namelijk de absolute waarde en de betreffende voorspellende waarde van de uitslag gegeven de voorafkansen.

Drie methoden voor rationaliseren

Op deze manier bezien zijn er vier methoden om het aanvragen van aanvullend onderzoek te rationaliseren. Ten eerste bijscholing, maar dit helpt niet (4). Ten tweede het probleemgestuurd aanvragen; dit helpt (5,6,7). Ten derde feedback geven op het aanvraagpatroon; dit helpt (8). En ten vierde de besproken weergave van de voorspellende waarde van de uitslag. De doeltreffendheid hiervan dient nog onderzocht te worden.

Conclusie

Probleemgestuurd aanvragen van aanvullend onderzoek blijkt te werken, bijscholing niet. Ook feedback op het aanvraagpatroon is effectief. De enorme hoeveelheid basisgegevens die hiervoor al beschikbaar is kan bovendien ingezet worden voor een beslissingsondersteunende weergave van de voorspellende waarde van de uitslag (9,10,11). De weergave van de normale waardes is dan niet meer nodig. De implementatie van vernieuwingen is steeds een probleem. Gezien de wat eigenwijze en soms wat defensieve opstelling van artsen is het wellicht vruchtbaarder eerst maar eens te experimenteren met een besliskundige ondersteuning bij het weergeven van de uitslagen. Dit kon wel eens minder weerstanden en meer gepercipieerd voordeel opleveren dan het zoveelste verzoek het (aanvraag)gedrag te veranderen. De wereld van het aanvullend onderzoek wordt immers steeds complexer. Zo complex dat de huisarts wel enige besliskundige ondersteuning gebruiken kan.

Literatuur

1. Van Boven C, Dijksterhuis PH, Lamberts H. Defensief handelen door huisartsen bij aanvullend onderzoek. Huisarts Wet 1994; 37: 473-477.
2. Dijksterhuis PH, van Boven C, Lamberts H. Waarom aanvullend onderzoek? Huisarts Wet 1994; 37: 467-472.
3. Dinant GJ, de Maeseneer J, Derese A. How many ROC curves fit into one general practitioner? the paradox between decision making and daily general practice. Huisarts Wet 1993; 36 (Suppl): 58-61.

4. Axt-Adam P, van der Wouden JC, Hoek H, van der Does E. Het effect van nascholing op het aanvragen van laboratoriumdiagnostiek door huisartsen. *Huisarts Wet* 1993; 36: 451-454.
5. Zaat JOM, van Eijk JThM, Bonte HA. Mag het ook een testje minder? de invloed van een beperking van het aanvraagformulier voor laboratoriumonderzoek. *Huisarts Wet* 1991; 34: 72-77.
6. Zaat JOM. De macht der gewoonte; over de huisarts en zijn laboratoriumonderzoek [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1991.
7. Smithuis LOMJ, van Geldrop WJ, Lucassen PLBJ. Beperking van het laboratoriumonderzoek door een probleemgeoriënteerd aanvraagformulier. *Huisarts Wet* 1994; 37: 464-466.
8. Winkens RAG, Pop P, Grol RPTM, Kester ADM, Knottnerus JA. Effect of feedback on test ordering behaviour of general practitioners. *Brit Med J* 1992; 304: 1093-1096.
9. Dols JLS. Kwaliteit, inzetbaarheid en kosten van laboratoriumonderzoek in de huisartspraktijk [dissertatie]. Lelystad: Meditekst, 1993.
10. Van Boven K, Dijksterhuis P. De schatbare waarde van aanvullend onderzoek in de huisartspraktijk [dissertatie]. Lelystad: Meditekst, 1993.
11. Smithuis LOMJ, Haan GJH, van der Laan LR, Pekelharing JM, Rikken SAJJ, Rutten WPF. Wetenschappelijke verantwoording van het landelijke model van een probleemgeoriënteerd aanvraagformulier voor laboratoriumonderzoek door huisartsen. *Ned T Klin Chemie* 2000; special.

Summary

Predictive values instead of normal ranges: clinical chemists support decision making in primary care. Duijn NP van. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 249-252.

Requests for clinical chemistry (laboratory tests) are intended to exclude or to affirm the presence of disease. Tactical motives to smoothen the negotiations between doctor and patient probably are a third important intention. These three intentions differ in prior probability and the choice of the tests. Even the cut-off points differ. This leads to three different decision strategies, both at requesting, as at interpreting the results. The disadvantage of an excluding strategy (prior 1-5%) is a false-positive result. According to this strategy follow-up by wait and see or by repeated testing is usually more sensible than more extensive testing. A confirmative intention (prior 10-30%) leads to follow-up or even ignoring of negative test results. The tactical intention strategy could lead to ignoring all slightly positive test results by choosing a higher cut-off point. Actually, considering the usual insignificant diagnostic gain when testing for tactical reasons, all test results are clinically insignificant, outliers excluded. Here a very limited set of tests should be chosen.

Conclusion: if the physician chooses a strategy, a limited range of prior probability is chosen. Then a computerized algorithm produces a "Value (posterior probability)" as test result, replacing "Value (normal ranges)". One number less on the lab form.

Key-words: predictive value; diagnostic process; decision making; primary care

Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 252-254

Vroegdiagnostiek en behandeling van Acute Coronaire Syndromen

R.J. de WINTER

De behandeling van patiënten met pijn op de borst is gebaseerd op het 12-kanaalselectrocardiogram ter bevestiging van de aan- of afwezigheid van ST-elevatie die duidt op acute transmurale ischemie en die een snelle reperfusiotherapie noodzakelijk maakt. Bij afwezigheid van ST-elevatie is de bevestiging van myocardschade en de meting van biochemische merkstoffen duidend op myocardnecrose een belangrijk onderdeel van de diagnose en van de risicostratificatie. Vroege behandeling heeft primair tot doel om snel en veilig de patiënten met een laag risico op infarct te selecteren met behulp van gevoelige biochemische merkstoffen. De meting van cardiaal troponine T of I kan worden gebruikt voor de risicostratificatie bij instabiele patiënten en mogelijk voor de keuze van de behandelingsstrategie. De combinatie van een CK-MB-massabepaling en troponine wordt aanbevolen.

Trefwoorden: diagnose; acute coronaire syndromen; biochemische merkstoffen; myocardinfarct

Voor de diagnostiek van myocardschade is meten in het bloed van biochemische merkstoffen zoals het myoglobine, het CK-MB en/of het cardiale troponine T of I gebruikelijk. De concentraties van deze biochemische merkstoffen vertonen elk een karakteristieke stijging en daling in de tijd na het begin van klachten. Mede hierdoor, en door verschillen in normaalwaarden, hartspecificiteit, gevoeligheid en precisie van de beschikbare bepalingmethoden vertonen deze biochemische merkstoffen verschillende sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose myocardinfarct. De "ideale marker", met optimale sensitiviteit en specificiteit in alle klinische situaties waarbij de diagnose myocardschade wordt overwogen, bestaat niet, zoals overigens de "ideale patiënt" ook niet bestaat. Een aantal eenvoudige richtlijnen voor vroegdiagnostiek bij patiënten met pijn op de borst zijn wel geformuleerd.

Patiënten met pijn op de borst, met mogelijk een acuut myocardinfarct of een dreigend myocardinfarct (tegenwoordig samengevat onder de term acute co-

Afdeling Cardiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie: Dr. R.J. de Winter, cardioloog, Academisch Medisch Centrum, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam.