

Zinnige Diagnostiek

Overwegingen bij het aanvragen en interpreteren van laboratoriumdiagnostiek

Bij het aanvragen van laboratoriumdiagnostiek dient de aanvrager zich bewust te zijn van een aantal kenmerken van een test. Zo zijn er de sensitiviteit (de fractie terecht zieke personen, dat door een test juist wordt geïdentificeerd) en specificiteit (de fractie terecht gezonde personen dat door een test juist wordt geïdentificeerd). Beide aspecten worden weergegeven in een ROC-curve (Receiver Operator Curve) en zijn sterk afhankelijk van het “vermogen van een test om gezond en ziek te onderscheiden”. De bruikbaarheid van sensitiviteit en specificiteit is sterk afhankelijk van de prevalentie van een ziekte waarvoor de (diagnostische) test wordt aangevraagd.

1. Interpreteer referentiewaarden altijd in de context van de patiënt.

Referentiewaarden voor volwassenen worden vastgesteld in een set van (verondersteld) gezonde personen in de leeftijd van 18-80 jaar. De onder- en bovengrens zijn meestal de waarden waarbinnen 95% van de uitslag vallen. Deze benadering heeft tot gevolg dat 5% van de geteste populatie een afwijkende uitslag heeft zonder ziek te zijn.

Bij een licht afwijkende uitslag kan uw patiënt behoren tot die 5% met een afwijkende uitslag, ookal is hij of zij niet ziek. Dit betekent ook dat als u 20 verschillende laboratoriumtesten aanvraagt, er per definitie één afwijkend kan zijn zonder dat er sprake is van ziekte.

Bij kinderen, ouderen, zieken, zwangeren en onder andere bijzondere omstandigheden die afwijken van “normaal” dient u zich ervan te vergewissen dat de gegeven referentiewaarden wel van toepassing zijn. De klinisch chemicus kan bij complexe uitslagen u voorzien van een interpretatie van de uitslagen.

Voor een aantal bepalingen wordt in plaats van referentiewaarden afkapgrenzen gehanteerd. Afkapgrenzen zijn grenzen waarbinnen de waarde van de test idealiter zouden moeten vallen. Vaak zijn de referentiewaarden voor de populatie anders dan de afkapgrenzen. Voorbeelden hiervan zijn cholesterol (afkapgrens <5mmol/L referentiewaarden voor ouderen hoger), vitamine D (afkapgrens >50/80 referentiewaarden zijn lager), glucose, nierfunctie (eGFR).

2. Bekijk altijd de referentiewaarden bij het interpreteren van een laboratoriumuitslag en wees u ervan bewust dat verschillende laboratoria verschillende referentiewaarden gebruiken.

Referentiewaarden zijn specifiek voor een meetmethode: de referentiewaarden voor test A met methode 1 kunnen significant anders zijn de referentiewaarden voor test A met methode 2. Hierdoor kunnen referentiewaarden voor dezelfde parameter verschillen tussen laboratoria waar verschillende methodes voor hetzelfde analyte worden gebruikt. Er zijn regio's in Nederland waar de referentiewaarden tussen laboratoria zijn gestandaardiseerd. Echter, het is verstandig om bij de interpretatie van een testuitslag de referentiewaarden beschikbaar te hebben. In het bijzonder geldt dit voor biomarkers als hormonen en tumormerkers (bijv. PSA, TSH). Voor deze bepalingen worden antilichamen gebruikt die per merk apparatuur verschillend zijn. Dit resulteert in relevante verschillen. Bij het vervolgen van een dergelijke parameter in het kader van de behandeling is het van belang dit te doen op 1 analytisch-platform.

3. Negatief voorspellende waarde:

Gebruik bij een lage ziekteprevalentie een test met hoge sensitiviteit om de ziekte uit te sluiten (de ziekte is niet aan te tonen bij een positief resultaat).

De negatief voorspellende waarde (NPV) is de kans dat de geteste persoon niet ziek is bij een negatieve testuitslag.

Bij een hoge sensitiviteit (99%) is er sprake van een lage fractie foutief negatieven (1%) en kan ervan uit worden gegaan dat een negatief testresultaat dus “niet ziek” betekent.

Over het algemeen is de prevalentie van aandoeningen in de huisartsenpraktijk laag. Daarom zijn testen met een hoge sensitiviteit in een populatie met een lage voorafkans, zoals de huisartsenpraktijk, geschikt om een aandoening onwaarschijnlijk te maken (“uit te sluiten”). In deze gevallen helpt een positief testresultaat u niet verder.

Dit principe maakt bijvoorbeeld een CRP-sneltest (hoge sensitiviteit) zeer geschikt om een bacteriële infectie in de huisartsenpraktijk uit te sluiten.

Dit principe maakt bijvoorbeeld een tumormerker (matige sensitiviteit) ongeschikt om te screenen op een tumor in de huisartsenpraktijk of binnen de algemene populatie.

4. Positief voorspellende waarde:

Gebruik bij een lage prevalentie een test met hoge specificiteit om een ziekte aan te tonen (de ziekte is niet uit te sluiten bij een negatief resultaat).

De positief voorspellende waarde (PPV) van een diagnostische test is de kans dat de geteste persoon ziek is in geval van een positieve uitslag.

Bij een hoge specificiteit (99%) is er sprake van een lage fractie foutief positieven, zeker bij een lage prevalentie; en kan ervan uit worden gegaan dat een positief testresultaat “ziek” betekent.

De PPV is afhankelijk van de prevalentie van de ziekte in de populatie waartoe de patiënt behoort. Over het algemeen is de prevalentie van aandoeningen in een ziekenhuis/bij een specialist hoger dan in de algemene (of huisartsen-) populatie. Testen met een hoge specificiteit in een populatie met een hogere voorafkans zijn geschikt om aandoening waarschijnlijk te maken. In deze gevallen helpt een negatief testresultaat u niet verder.

Onderstaand voorbeeld over bepaling van anti-CCP bij verdenking op reumatoïde arthritis (RA) in de huisarts- en specialistpraktijk illustreert de afhankelijkheid van de positief en negatief voorspellende waarde van de ziekteprevalentie in de patiëntpopulatie waar de onderzochte patient deel van uit maakt.

In dit voorbeeld heeft de anti-CCP test een sensitiviteit van 50% en een specificiteit van 93%.

De prevalentie van RA in de huisartsenpraktijk is 4% en in de reumatologiepraktijk 30%.

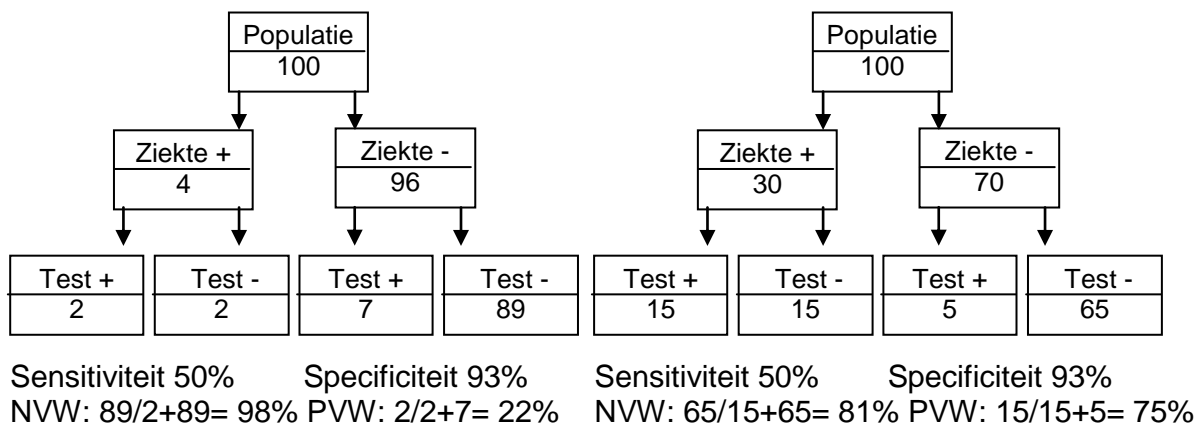
Bij 100 patiënten in de huisartsenpraktijk zullen 4 patiënten RA hebben (prevalentie 4%), waarvan 2 een positieve testuitslag hebben (sens 50%) en 2 een foutief negatieve testuitslag. Van de 96 niet RA-patiënten, hebben 89 patiënten (specificiteit 93%) een negatieve testuitslag en hebben 7 patiënten een positieve testuitslag.

De negatief voorspellende waarde (de fractie die geen ziekte heeft bij een negatieve testuitslag) is dan $89/2+89=90\%$.

De positief voorspellende waarde (de fractie zieken die een positieve test hebben) is slechts $2/2+7=22\%$.

Bij 100 patiënten in de reumatologiepraktijk zullen er 30 RA hebben (prevalentie 30%), waarvan 15 een positieve testuitslag hebben (sensitiviteit 50%). Van de 70 niet RA-patiënten, hebben 65 patiënten (93% specificiteit) een negatieve testuitslag en hebben 5 patiënten een positieve testuitslag.

De negatief voorspellende waarde is nu 81% (65/15+65).
 De positief voorspellende waarde is nu (15/15+5) 75%.



5. Realiseer u dat opeenvolgende metingen kunnen verschillen als gevolg van biologische en analytische variatie.

Een verschil in 2 opeenvolgende metingen van dezelfde parameter in dezelfde patiënt kan verklaard worden door analytische en biologische variatie, en hoeft niet te betekenen dat de beoordeelde parameter bij de patiënt verbeterd of verslechterd is.

Alle testen kennen een bepaalde biologische spreiding. Deze spreiding bestaat uit de spreiding die binnen een individu bestaat (soms cyclisch) en tussen verschillende individuen.⁽²⁾

Daarnaast kent ieder testresultaat een bepaalde onnauwkeurigheid in de meting. Voor de meeste analyses geldt dat deze onnauwkeurigheid (veel) kleiner is dan 10%.

Een klinisch relevant verschil wordt gevonden wanneer de toename of afname tussen twee resultaten de $2,8 \times \sqrt{(SD_{\text{analytisch}}^2 + SD_{\text{biologisch}}^2)}$ overschrijdt. Voor de creatinine is dit kritische verschil bijvoorbeeld 14%.

Referenties:

Handboek medische laboratoriumdiagnostiek. JM Pekelharing et al. 1^e editie 2009 Prelum Uitgevers, Houten

<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>