

De hoge bezinking

Een literatuuroverzicht, aangevuld met enkele onderzoeksgegevens

J. A. KNOTTNERUS, P. D. KERKHOF EN L. J. SCHOUTEN*

De bepaling van de bezinkingsnelheid van de erythrocyten (BSE) wordt vooral gebruikt als screeningsmethode bij de opsporing van somatische pathologie en als middel om een bepaald ziektebeloop te vervolgen. In dit artikel wordt aandacht besteed aan het mechanisme en de bepaling van de BSE, de invloed van de normaalwaarden, en het verband tussen een hoge BSE en de aanwezigheid van ziekte. Hoewel er enkele aanzienlijke beperkingen aan de waarde van de BSE kleven, zijn er vooralsnog voor de huisarts geen praktisch hanteerbare alternatieven. Bij een weloverwogen gebruik kan de BSE een bruikbare steun zijn bij de diagnostiek. Als routinematige screeningsprocedure lijkt de bepaling daarentegen minder zinvol.

Inleiding

De bepaling van de bezinkingsnelheid van de erythrocyten (BSE) is ruim vijftig jaar na de eerste beschrijving door Fahreus niet meer weg te denken uit de diagnostiek van de huisarts. Zij wordt vooral gebruikt als „ongerichte” screeningsmethode, om na te gaan of men in een bepaald geval al dan niet verder moet zoeken naar somatische pathologie. Daarnaast speelt het onderzoek een rol bij het vervolgen van ziekteprocessen.

De BSE wordt vaak in eigen beheer bepaald, maar neemt ook bij laboratoriumonderzoek dat op verzoek van de huisarts elders wordt verricht, een belangrijke plaats in. In het Diagnostisch Centrum Maastricht (DCM) waar vrijwel alle (67) huisartsen uit Maastricht en omstreken hun laboratoriaaanvragen deponeren, is de BSE zelfs het frequentst uitgevoerde onderzoek: zestien aanvragen per huisarts per maand.

Ondanks de gegroeide praktijk, is er geen consensus over de betekenis van de BSE voor de diagnostiek. Zo werd een recente discussie hierover in de *Lancet* ingeleid met een *editorial* met de

titel *The ESR, an outdated test?*¹ (ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate).

In dit artikel worden eerst enkele algemene opmerkingen gemaakt over het mechanisme en de bepaling van de BSE. Daarbij wordt duidelijk dat er vele factoren zijn die de BSE kunnen beïnvloeden. Vervolgens gaan we in op het normaalwaarden-vraagstuk en het verband tussen de keuze van de normaalwaarde en het percentage gevonden afwijkingen. Ook de relatie tussen de hoge bezinking en het aanwezig zijn van ziekte komt aan de orde. Tenslotte wordt aandacht besteed aan eventuele alternatieven voor de BSE.

Soms wordt een illustratie gegeven met behulp van materiaal van het DCM. Daarbij gaat het om zes „steekproefmaanden”: mei, juni en juli 1980 en mei juni en juli 1982. In deze maanden werden alle aanvragen en uitslagen, met vermelding van klacht en reden van aanvraag, in de computer ingevoerd.

Mechanisme en bepaling

Het mechanisme van de bloedbezinking is beschreven door Loeliger et al. en door Zijlstra.^{2,3}

Centraal staat de gelddrolvorming van de erythrocyten. Deze gelddrolvorming, en daarmee de BSE, wordt bevorderd door bloedeiwitten, die in wisselende mate aanwezig kunnen zijn. Men spreekt wel van agglomerines. Deze zijn te onder-

scheiden in „acute reacting proteins”, die sterk toenemen als reactie op een acuut ziekteproces (zoals fibrinogeen, haptoglobine en ceruloplasmine) en immunoglobulinen, die bij ontsteking of neoplastische processen verhoogd kunnen zijn.

De BSE wordt voorts beïnvloed door vormafwijkingen van de erythrocyten en door het relatieve volume van de erythrocyten in het plasma, de hematocriet. Bij verlaging van de hematocriet neemt de BSE toe, terwijl verhoging de BSE doet verminderen.

Om een indruk te krijgen van de samenhang tussen hematocriet en BSE – in mm na 1 uur (mm/1 h) volgens Westergren – berekenden wij de correlatie-coëfficiënt (Pearson) voor de 606 aanvragen bij personen van 20-50 jaar bij wie in de steekproefperiode beide bepalingen waren gedaan. Deze was -0.33 ($P = 0.001$). Het negatieve verband wordt dus bevestigd. Anderzijds is duidelijk, dat de variatie in de hematocriet slechts een beperkt deel van de spreiding van de BSE kan verklaren.

Wanneer wij het verband tussen BSE en hematocriet uitdrukken in een lineaire regressievergelijking, correspondeert een daling van de hematocriet met 1 procent met een stijging van de BSE met ongeveer 1 mm/1 h. Hierbij is het overigens mogelijk, dat het verband iets anders ligt in een op andere wijze geselecteerde populatie.

Uit het negatieve verband tussen BSE en hematocriet is verklaarbaar, dat de BSE na lang liggen hoger is, dan na het ontstaan: bij ontstaan daalt het intravasculaire vochtvolume met 5-10 procent en wordt de hematocriet hoger.^{4,5}

Pogingen tot correctie van de BSE voor de mate van anemie in individuele gevallen hebben tot nu toe geen betrouwbare methoden opgeleverd. Er kan ook niet gecorrigeerd worden voor andere factoren die de BSE beïnvloeden, zoals vormafwijkingen.^{6,7} Als invloeden worden voorts genoemd: BSE-verhogende anti-erythrocytaire antistoffen, zoals koude-agglutininen, en BSE-remmende factoren, zoals de stof lysolecithine. Deze laatste stof heeft met name bij jonge mannen een relatief hoge bloedspiegel, en komt bij zwangeren en sommige pilgebruiksters weer minder voor.²

Bij vrouwen zouden bovendien de menstruatie, het puerperium en de menopauze met een hogere BSE samenhangen.⁸ De bezinking neemt voorts toe met de leeftijd.⁹ Mogelijk heeft dit te maken met arteriosclerotische veranderingen en veranderingen in het lipiden-spectrum bij het stijgen der jaren.⁸

* J. A. Knottnerus, arts, is verbonden aan de capaciteitsgroep Epidemiologie van de Rijksuniversiteit Limburg; P. D. Kerkhof is huisarts en is tevens verbonden aan de capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde van de Rijksuniversiteit Limburg; L. J. Schouten, arts, was tot voor kort werkzaam bij het Diagnostisch Centrum Maastricht.

De BSE kan ook extra laag uitvallen door toestanden die de geldrolvorming belemmeren, zoals sikkelcel-anemie en sferocytose.

De belangrijkste methoden om de BSE te bepalen zijn:

- de sinds 1924 beproefde methode volgens Westergren;
- de methode volgens Wintrobe;
- de micromethoden volgens Kowarski en Burger.

Het is van belang te vermelden dat de micromethode, in vergelijking tot de Westergren-methode, systematisch lagere waarden oplevert. De methode van Westergren, ook in de huisartspraktijk de meest gangbare, is minder gevoelig voor geringe veranderingen in de factoren die de BSE bevorderen, dan de methode-Wintrobe. De laatste daarentegen geeft bij hoge waarden van de BSE lagere uitslagen dan de Westergren-methode.⁷

In het vervolg wordt, tenzij anders is vermeld, gedoeld op uitslagen volgens de methode-Westergren.

Bij de bepaling moet men letten op:

- de juiste mengverhouding van het anticoagulans en het bloed; bij de methode-Westergren is dit, zoals bekend, 0,4 ml natrium citraat 3,8 g procent oplossing op 1,6 ml veneus bloed;
- de tijdsduur tussen bloedafname en het inzetten van de BSE; deze moet niet langer worden dan 2 uur;
- de verticale positie van de bezinkingsbuis; een hoek van 3 procent kan de BSE al met 25-30 procent verhogen;
- de temperatuur: het optimum is een temperatuur van 20-25 °C;
- het vermijden van directe zonnestraling op de buis; deze geeft turbulenties in de bloedkolom.

Het is van belang dat men zoveel mogelijk volgens een gestandaardiseerde procedure te werk gaat om een goede reproduceerbaarheid en vergelijkbaarheid te verkrijgen.

Het is na het voorgaande duidelijk, dat vele factoren van belang zijn voor de interpretatie van de uitslag. Een eerste referentiepunt wordt daarbij gevormd door de „normaalwaarden”.

Normaalwaarden

De BSE neemt toe met de leeftijd, en is bij vrouwen hoger dan bij mannen. Raffnson vond bij longitudinaal onderzoek bij Zweedse volwassen vrouwen een gemiddelde jaarlijkse toename van 0,6 mm/h, waarbij die toename sterker was op hogere leeftijd.¹⁰

Op grond van diverse onderzoeken

stelde Lewis tabel 1 samen, met de aantekening dat er nationale of regionale aanpassingen nodig kunnen zijn. Hij gaat er daarbij van uit dat 95 procent van de gezonde bevolking binnen de normale range valt.⁷ De waarden voor vrouwen lijken laag, vergeleken bij die van Raffnson. Hij vond dat van de vrouwen van 50 jaar en jonger ongeveer 95 procent een BSE had die lager was dan 30 mm/h, terwijl dit percentage boven de 50 jaar circa 90 procent bedroeg. Het International Committee for Standardization in Hematology beveelt aan, een range die 90 of 95 procent van de lokale, gezonde bevolking omvat, als normaal te beschouwen.¹¹

Recent werden door Miller c.s. de resultaten gerapporteerd van een zeer grote survey in een gezonde populatie in En-

geland, waaraan 26.836 mannen en 1076 niet-zwangere vrouwen zonder anemie deelnamen.¹² De gevonden verdeling van de BSE-waarden naar leeftijd en geslacht is gegeven in de figuur. De onderzoekers stellen, overigens op niet nader omschreven gronden, dat de 98^e percentiel van de waarden in een gezonde populatie een aanvaardbare bovengrens is. Daarbij worden de volgende formules als geheugensteun gesuggereerd:

- voor mannen: leeftijd in jaren/2;
- voor vrouwen: (leeftijd in jaren + 10)/2.

De waarden volgens deze formules komen overeen met de stippellijn in de figuur. Omdat slechts personen van 20-65 jaar werden onderzocht, is extrapolatie naar andere leeftijdsgroepen niet zonder meer geoorloofd.

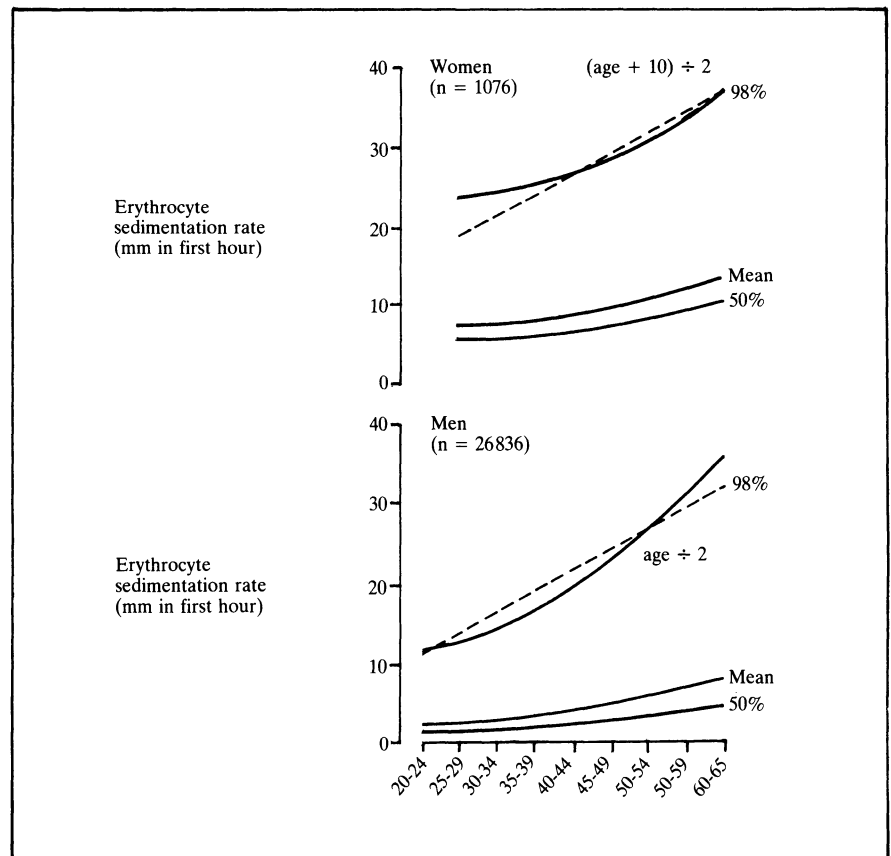
Tabel 1. Bovengrens van de normale range van de BSE in mm na 1 uur (Westergren-methode) volgens Lewis.⁷

Leeftijd in jaren	mannen	Vrouwen
17-50	10	12
51-60	12	19
> 60	14	20

Tabel 2. Bovengrens van de normale range van de BSE in mm na 1 uur (Westergren-methode) volgens Böttiger and Svedberg.⁹

Leeftijd in jaren	Mannen	Vrouwen
< 50	15	20
≥ 50	20	30

Figuur. Bezinkingssnelheid van de erythrocyten in mm, na 1 uur (Westergren), voor mannen en vrouwen, met gemiddelden en de 50e en 98e percentiellijn.¹²



Toelichting. De gebroken lijn geeft de benadering van de 98e percentiellijn door de formule.

Het voordeel van een benadering via percentielen is, dat deze beter tegemoet komt aan de scheve verdeling van de BSE-waarden (de meeste waarden zijn laag) dan normaalwaarden die afgeleid worden van gemiddelden. Deze wekken namelijk de valse suggestie van een symmetrische verdeling.

De bovengrenzen van Miller zijn nogal hoog, voor sommigen te hoog. Een tussenpositie wordt ingenomen door de grenswaarden die Böttiger en Svedberg aanbevelen (tabel 2).⁹ Het is echter niet mogelijk hierover zinvolle uitspraken te doen, zolang de grenzen zijn ontleend aan statistische analyses van onderzoeken in „normale populaties”. Deze

zeggen immers in principe niets over de kans op het hebben van een aandoening.

Tussen „normale” populaties en zieken vindt men de mensen die met een klacht bij de dokter komen. Velen van hen hebben gelukkig geen belangrijke aandoening, sommigen wel. Juist bij het differentiëren tussen beide groepen speelt de BSE in de huisartspraktijk een rol. Omdat de klacht hierbij de eerste ingang is, is het van belang inzicht te hebben in de frequentie waarmee bij verschillende klachten een BSE wordt bepaald, respectievelijk hoge uitslagen worden gevonden.

Alvorens in te gaan op het verband tus-

sen bezinking en ziekte, zullen wij daarom aandacht besteden aan de klacht als ingang.

Klacht en bezinking

Tabel 3 laat zien hoe vaak bij diverse (eerst vermelde) klachten in de zes steekproefmaanden (voor de eerste maal) een BSE werd aangevraagd.

Bedacht moet hierbij worden dat het gaat om patiënten die naar het DCM zijn verwezen voor laboratoriumonderzoek. Er is dus sprake van selectie. Te verwachten is dat patiënten met ernstige of verdachte klachten en klachten waar de huisarts moeilijk uitkomt, oververtegenwoordigd zijn. Bij dergelijke klachten zal vaker een BSE worden verricht. Op het niveau van de huisartsenpraktijk zijn de percentages uit tabel 3 dus waarschijnlijk lager.

In tabel 4 is aangegeven hoeveel afwijkende uitslagen zijn gevonden volgens drie verschillende normen: die van het DCM, waarbij geen rekening gehouden wordt met de leeftijd, en die volgens Lewis en volgens Miller, waarbij dat wel gebeurt.

Enkele zaken springen in het oog:

- de klacht koorts leverde bij alle normen het hoogste percentage afwijkende uitslagen op;
- het percentage afwijkende uitslagen bij „niet goed voelen” is bij de DC-normen relatief hoog, in tegenstelling tot bij de Miller-norm;
- bij de klacht vermagering worden bij mannen telkens meer afwijkende uitslagen gevonden dan bij vrouwen;
- over het geheel genomen hebben bij alle drie de normen veel personen een afwijkende BSE, met dien verstande dat dit volgens de DC-normen de meerder-

Tabel 3. Veel voorkomende klachten waarvoor een BSE werd aangevraagd in de perioden mei-juli 1980 en februari-april 1982.

Klachten	Totaal aantal lab-aanvragen	BSE-aanvragen	
		aantal	percentage
Keelpijn	84	77	92
Algemene malaise	161	147	91
Moeheid	1090	889	82
Koorts	124	101	82
Niet goed voelen	194	158	81
Gewrichtspijn	107	87	81
Niet traumatisch/hangerig, slap	61	47	77
Vermagering	132	96	73
Jeuk	67	48	72
Flauwvallen	56	40	71
Verminderde eetlust	69	46	67
Duizeligheid	198	129	65
Hoofdpijn	185	104	56
Buikpijn	183	94	51
Pijn op de borst	197	62	32
Rugpijn	151	42	28
Maagpijn	171	41	24
Algemeen (periodiek) onderzoek op verzoek	504	110	22

Tabel 4. De frequentie van afwijkende BSE-waarden bij verschillende normaalwaarden (personen van 20 jaar en ouder): cijfers belangrijkste klachten.

Klachten	Aantal		Afwijkingen normen DC ^a				Afwijkingen normen Lewis				Afwijkingen normen Miller			
	M	V	M		V		M		V		M		V	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Moeheid	253	491	143	57	242	49	81	32	166	34	41	16	61	12
Niet goed voelen	59	81	41	70	54	67	22	37	39	48	8	14	11	14
Algemene malaise	50	84	29	58	51	61	18	36	35	42	10	20	13	16
Duizeligheid	35	78	19	54	39	50	12	34	22	28	5	14	5	6
Algemeen (periodiek) onderzoek op verzoek	73	36	38	52	18	50	12	16	15	42	3	4	5	14
Hoofdpijn	36	51	19	53	23	45	12	33	18	35	5	14	9	18
Koorts	25	38	20	80	30	79	17	68	26	68	12	48	16	42
Vermagering	40	51	31	78	18	35	16	40	14	28	7	18	2	4
Buikpijn	26	47	13	50	28	60	9	35	19	40	4	15	6	13

^a Mannen: 7 mm/l h; vrouwen: 12 mm/l h.

heid van de onderzochten betreft (!), terwijl de Miller-norm tot 15 procent komt (tabel 5).

Ook hier moet men rekening houden met selectie: het ligt voor de hand dat bij de naar het DCM verwezen patiënten vaker hoge uitslagen voorkomen, dan bij patiënten die het spreekuur bezoeken. Ook zal in een klachtencategorie een hoger percentage afwijkende uitslagen worden bereikt, naarmate men selectiever aanvraagt.

In de groep „algemeen onderzoek op verzoek” zou men niet veel pathologie verwachten. Een gunstig verschil in het percentage afwijkende BSE's ten opzichte van de meeste „klachtengroepen” komt echter alleen voor mannen bij de strengere normen enigszins uit de verf. Het is echter mogelijk dat de meer selectieve BSE-aanvraag in geval van „onderzoek op verzoek” (slechts in 22 procent van de gevallen) samenhangt met een gerezen verdenking en dus hogere kans op afwijkingen.

De gepresenteerde gegevens maken in elk geval duidelijk dat het veel uitmaakt welke norm wordt gebruikt, en dat nadere bezinning op dit punt wenselijk is. Op grond van deze gegevens is geen algemene uitspraak mogelijk over welke norm de beste is. Alleen met behulp van vervolgonderzoek naar het voorkomen van ziekte bij (overschrijding van) bepaalde BSE-waarden, is op dit punt meer inzicht te verkrijgen.

Verhoogde bezinking en ziekte

De BSE is een specifieke indicator van ziekte. Dat wil zeggen, dat een breed scala van aandoeningen oorzaak kan zijn van een verhoogde bezinking.

Tabel 6 bevat enkele gegevens uit een drietal klassieke onderzoeken bij patiënten met hoge bezinking.

Patri geeft een overzicht van de resultaten van recent onderzoek naar de klinische betekenis van een BSE van 100 mm/1 h of hoger. Er komt een vrij consistent beeld naar voren. Telkens wordt in ongeveer de helft van de gevallen een infectieuze oorzaak gevonden, en heeft een vijfde deel van de patiënten een tumor. Slechts in 3 tot 8 procent van de gevallen wordt geen oorzaak gevonden.¹⁶

Ondanks het feit dat niet alle categorieën, noch de onderzoeksmethodieken en de diagnostiek, zonder meer vergelijkbaar zijn, lijkt het evident dat in deze „specialistische” populaties een hoge bezinking zeer frequent samengaat met aandoeningen. De voorspellende waarde van een hoge bezinking ten aanzien

van de aanwezigheid van (ernstige) pathologie lijkt dus hoog.

Dit is echter in de onderzochte populaties te verwachten: als gevolg van selectie bij verwijzing zal de prevalentie van ziekte (de a priori kans) in deze populaties ook hoog zijn.¹⁷ Het is nog de vraag of deze voorspellende waarde ook zo hoog is in populaties met een lagere prevalentie.

De genoemde onderzoeken zeggen niets over de voorspellende waarde van een lage bezinking ten aanzien van het afwezig zijn van ernstige ziekte. Zonder inzicht hierin is het onderscheidend vermogen van de test niet te beoordelen, en met name valt niets te zeggen over de kans op fout-negatieve uitslagen.

Lewis meent dat een „normale” BSE (tabel 1) in het algemeen zekerheid geeft dat er geen sprake is van organische ziekte. Hij onderbouwt deze uitermate belangrijke bewering echter niet. Anderen geven hem ongelijk. Voor maligniteiten bijvoorbeeld wordt gemeld, dat 15 tot 25 procent van de patiënten een BSE heeft die lager is dan 10 mm/1 h, en 25-50 procent een BSE lager dan 20 mm/1 h.¹⁸⁻²⁰

Ook bij onderzoek in de algemene populatie blijken fout-negatieven voor te komen. Er is ook een grote kans op fout-positieve uitslagen. Gezien de lage prevalentie van relevante aandoeningen in deze situatie, is dit niet bevreemdend. In Göteborg werden in 1968 en 1969 1462 vrouwen van 38-60 jaar uit de algemene populatie onderzocht. In 1974-

1975 deden 1302 vrouwen mee aan een vervolgonderzoek. Bij ongeveer de helft van de vrouwen bij wie een BSE werd gevonden van 30 mm/1 h of hoger, werd geen klinische oorzaak vastgesteld, in 1968 noch in 1974. Bovendien werden in geval van een hoge BSE geen oorzaken gevonden die niet reeds bekend waren. Uit de follow-up studie bleek dat daarbij geen diagnose gemist was die de verhoogde BSE in 1968-1969 verklaard zou kunnen hebben. Vrouwen bij wie na 1968 kanker werd ontdekt hadden geen hogere BSE dan de andere onderzochte vrouwen.¹⁰

Dit resultaat komt overeen met dat van een studie bij mannelijke inwoners van Göteborg: er bleek geen verschil in BSE tussen degenen die later nog gezond waren en degenen die overleden waren.²¹

Een onderzoek bij 2322 mannen van circa 50 jaar in Uppsala leverde op dat 75 van hen (3,3 procent) een BSE van 25 mm/1 h of hoger had. Van 37 mannen was deze hoge BSE al bekend, terwijl van de andere 38 er 31 in tweede instantie een „normale” BSE hadden. Voor de tijdelijke BSE-verhoging in deze categorie werd in de meeste gevallen een bovenste luchtweginfectie verantwoordelijk gesteld, maar het is ook mogelijk dat er sprake is geweest van „regressie naar het gemiddelde”. Tenslotte werd bij drie mannen een reumatische afwijking ontdekt, terwijl bij vier geen verklaring werd gevonden.²²

Genoemd moet ook worden het onder-

Tabel 5. De frequentie van afwijkende BSE-waarden bij verschillende normaalwaarden (personen van 20 jaar en ouder): totaalcijfers.

	Aantal	Afwijkingen normen DC		Afwijkingen normen Lewis		Afwijkingen normen Miller	
		n	%	n	%	n	%
Mannen	3149	1804	57,3	1270	40,3	471	15,0
Vrouwen	1999	1296	64,8	770	38,5	301	15,1
Totaal	5148	3100	60,2	2040	39,6	772	15,0

Tabel 6. Verdeling van afwijkingen, gevonden bij patiënten met een hoge bezinking (Westergren) in drie onderzoeken.^a

Type aandoening	Liljestrand/ Olhagen ¹³ (n=790)	Kirkeby/ Leren ¹⁴ (n=348)	Zacharski/ Kyle ¹⁵ (n=263)
Ontsteking of infectie	48	42	10
Maligniteit	9	19	56
Urogenitaal lijden (m.n. nierziekte)	3	17	8
Reumatische aandoening	22	8	12
Overige	13	10	10
Geen oorzaak gevonden	5	4	3

^a Het afkappunt was bij Liljestrand/Olhagen: mannen > 30 mm/1 h; vrouwen: > 35 mm/1 h; bij de twee andere onderzoeken was het: ≥ 100 mm/1 h.

zoek van Van der Hoeven bij 4158 oudere mannelijke werknemers van Philips: 740 (17,8 procent) van hen hadden een BSE van 16 mm/1 h of hoger (methode Burger). Bij nader onderzoek bleek dat slechts bij twee van hen een belangrijke diagnose gemist zou zijn, als de BSE niet bepaald was.²³

In het kader van de reeds genoemde studie bij de vrouwelijke bevolking van Göteborg werden de verdelingen van BSE-waarden van vrouwen met en zonder manifestaties van gewrichtsziekten met elkaar vergeleken. Het bleek dat voor diverse klachten, symptomen en ziektebeelden zowel de gemiddelde BSE als de percentage-waarden van 30 mm/1 h en hoger, hoger waren in de groep met gewrichtsproblemen. De verschillen waren echter gering en bovendien hadden in de niet-zieke én de zieke groep verreweg de meeste vrouwen een BSE lager dan 30 mm/1 h.²⁴

De beschreven resultaten geven aan:

- dat een zeer hoge bezinking, zeker in geselecteerde populaties, een hoge voorspellende waarde heeft ten aanzien van het aanwezig zijn van - dikwijls ernstige - aandoeningen;
- dat mensen met een ernstige ziekte vrij vaak een „normale” BSE hebben;

- dat het routinematig bepalen van de BSE, als methode voor ongerichte screening bij klachtenvrije personen, weinig zinvol is; met name zijn er in dat geval veel fout-positieve uitslagen te verwachten.

Vreemd genoeg is er weinig onderzoek gedaan naar de betekenis van de hoge bezinking in de huisartspraktijk. Uit de internationale literatuur sinds 1966 zijn ons slechts twee publikaties bekend.^{25 26}

Dit zijn Engelse onderzoeken in het kader van multiple screening door de huisarts, die informatie geven over het percentage „afwijkende” uitslagen: 10-15 procent van de onderzochte patiënten van 15 jaar en ouder had een BSE hoger dan 15 mm/h. Uit een van deze studies bleek overigens dat een verhoging meestal niet onverwacht kwam, en niet of nauwelijks bijdroeg tot het stellen van nieuwe diagnoses.²⁶

Dit vraagt om nadere studie: welke nieuwe informatie levert een BSE-uitslag de arts op, gegeven wat hij al weet uit anamnese en lichamelijk onderzoek? Voor het beantwoorden hiervan zal prospectief onderzoek bij huisartsen nodig zijn, vlak vóór en vlak na de uitslag.

Sensitiviteit en specificiteit

Men kan de validiteit van de BSE als diagnosticum uitdrukken in haar sensitiviteit en specificiteit. Dat wil zeggen: het percentage zieken dat een verhoogde BSE heeft, c.q. het percentage niet-zieken dat een „normale” BSE heeft.

Uit (bewerking van) diverse publikaties is tabel 7 samengesteld. Daaruit komen zeer uiteenlopende cijfers naar voren, al dan niet samenhangend met verschillen in onderzoekspopulatie, afkappunt, meetmethode, en de aandoening(en) waarom het gaat. Het is duidelijk, dat sensitiviteit en/of specificiteit meestal verre van 100 procent zijn. Dat wil zeggen dat er een vrij grote overlap is van uitslagen van zieken en van niet-zieken. In deze situatie, waarin sprake is van een gebrekkig onderscheidend vermogen en een aanzienlijke kans op fout-positieve en fout-negatieve uitslagen, moet men bij de interpretatie van de uitslagen rekening houden met het volgende.

- Naarmate de a priori kans op ziekte hoger is bij degenen bij wie men de BSE verricht, is de voorspellende waarde van een hoge BSE ten aanzien van het hebben van een ziekte ook hoger. Met an-

Tabel 7. Sensitiviteit en specificiteit (percentages) van de BSE-bepaling volgens tien onderzoeken.

Onderzoeker(s)	Populatie	Afkappunt mm/1 h	Ziekte	Sensitiviteit	Specificiteit
Pincherle/Shanks ²⁷	algemeen, ♀	9	algemeen	83	91
Boyd/Hofbrand ²⁸	ziekenhuis, 65+, ♀ + ♂	20	algemeen	a	71
Rafnsson et al. ²⁴	algemeen, ♀	30	artritis	20	90
			osteoartrose	15	91
			reumafactor + afwijkingen	30	89
Kenny et al. ³²	verwezen, ♀ + ♂	„low,, : 5 : 7	plasma-eiwitten	95	45
		„intermediate” volgens Lewis		83	78
		„high” volgens Böttiger ^a		68	91
Knuth et al. ³¹	verwezen, ♀ + ♂	14	adnexitis	12	81
Peyman ¹⁸	verwezen, ♀ + ♂	10	kanker	75	a
		20		52	a
Rai ¹⁹	autopsie, 64+, ♀ + ♂	10	kanker	87	10
		20		74	26
		30		66	38
Asbjørnsen ²⁹	verwezen, ♀ + ♂	volgens Böttiger ^a	actieve versus niet-actieve Hodgkin	70	84
Wilimas et al. ³⁰	verwezen kinderen, ♀ + ♂	20	actieve versus niet-actieve Hodgkin	90	43
Salter ²⁰	verwezen, ♀ + ♂	10	maag-darmkanker	80	a
		20		60	a

^a Op grond van de gepubliceerde gegevens niet te berekenen.

dere woorden: als men de BSE alleen bepaalt op een duidelijke indicatie en niet als blinde routine, is de kans op een fout-positieve uitslag geringer. Men moet dan wel terdege rekening houden met fout-negatieve uitslagen: bij een sterk vermagerde patiënt die bovenbuikklasten heeft, mag men zich niet afdoende gerustgesteld voelen als de BSE laag is. Het onderzoek is in dit geval meer geschikt voor het bevestigen van het vermoeden van ziekte, dan voor het uitsluiten van de mogelijkheid ervan.

• Als de a priori kans op ziekte kleiner is, wordt de voorspellende waarde van een lage BSE ten aanzien van het afwezig zijn van ziekte hoger. Er zijn relatief minder uitslagen fout-negatief. Men kan op deze wijze de test vooral gebruiken om, bij toch al geringe verdenking, ziekte verder uit te sluiten door middel van een lage BSE-uitslag. Een hoge BSE-uitslag is in dit geval weinig informatief, omdat er nu een betrekkelijk hoge kans bestaat op fout-positieve uitslagen. Zo zal men bij een klachtenvrij persoon bij wie in het kader van een keuring een hoge BSE gevonden is, niet direct in paniek raken.

Zoals ook uit tabel 7 blijkt, wordt bij het kiezen van een hogere BSE als afkappunt de sensitiviteit lager en de specificiteit hoger.^{18 20 32}

Op grond van deze principes is duidelijk dat men bij het gebruik en de interpretatie van BSE-onderzoek telkens scherp in het oog moet houden wie men onderzoekt, en met welk doel.

Bij het beoordelen van de validiteit, of liever, het onderscheidend vermogen van een onderzoeksmethode, is het belangrijk sensitiviteit en specificiteit in hun onderlinge samenhang te beoordelen.

Een hoge sensitiviteit zegt niet veel, als de specificiteit erg laag is, en andersom. Als 90 procent van de zieken een afwijkende uitslag heeft, maar slechts 10 procent van de niet-zieken een niet-afwijkende uitslag, is het onderscheidend vermogen nihil. Bij zieken en niet-zieken zijn er immers evenveel afwijkende uitslagen, namelijk 90 procent. Gewapend met dit inzicht kan men uit tabel 7 bijvoorbeeld opmaken dat in het aangehaalde onderzoek het onderscheidend vermogen van de BSE gering bleek bij gewrichtsproblemen, en bij adnexitis zelfs nihil.

Men kan nu terugkeren naar het probleem van de normale waarde en zich de vraag stellen, welke bovengrens van de BSE men moet kiezen om een zo gunstig mogelijk onderscheidend vermogen te

krijgen? Helaas is deze vraag niet in algemene zin te beantwoorden. Zo zal in situaties waarin men te maken heeft met lagere prevalenties (respectievelijk a priori kansen op ziekte), de bovengrens hoger moeten worden gesteld om het aantal fout-positieven in toom te houden.

Daarbij moeten ook de eventuele consequenties van een fout-negatieve of fout-positieve uitslag overwogen worden. Vindt men vooral het eerste erg, dan zal gekozen moeten worden voor een „sensitieve” (lage) norm. Wil men juist het tweede vermijden, dan is behoefte aan een meer „specifieke” (hoge) normstelling. Kenny et al. bevelen aan, voor ziekenhuispopulaties de normen van Lewis (tabel 1) te gebruiken. Voor de situatie van de huisarts, die vaak met lagere a priori kansen op ziekte te maken heeft, vinden zij de strengere normen volgens Böttiger beter³² (tabel 2).

In het algemeen lijkt ons dit een goed uitgangspunt, hoewel ook deze optie enigszins arbitrair blijft. Overlap van uitslagen bij zieken en niet-zieken blijft immers aanwezig.

In individuele gevallen zal men niet alleen werken met de beoordelingen „te hoog” of „normaal”. Ook de gemeten waarde zelf bevat immers informatie, in combinatie met de gegevens van anamnese en fysische diagnostiek. Een sterk verhoogde bezinking zegt nu eenmaal meer dan uitslag die vlak boven de grenswaarde zit.

Als de klinische toestand het toelaat, kan herhaling van de meting zinvol zijn voordat men conclusies trekt. Hierdoor kan de invloed van biologische variatie en van eventuele meetfouten worden verminderd. Ook kan passagère verhoging, ten gevolge van bijvoorbeeld onschuldige bovenste luchtweginfecties, beter worden herkend. De voorspellende waarde van een bij herhaling gevonden BSE-verhoging ten aanzien van het aanwezig zijn van min of meer ernstige aandoeningen, is hoger dan die van een eenmalig vastgestelde verhoging.

Voor het opsporen van aandoeningen in zo'n vroeg stadium dat de BSE nog weinig is verhoogd, is de BSE, gezien de genoemde overlap, ongeschikt.

Alternatieven

Het sterke punt van de BSE is, dat zij gebruikt kan worden bij het maken van een grove indeling in „waarschijnlijk wel” en „waarschijnlijk niet” somatisch ziek, zonder dat men al precies weet aan welke mogelijke aandoeningen gedacht

zou moeten worden. Het zwakke punt daarbij is het gebrekkige onderscheidend vermogen. Mede om deze reden zijn er verschillende bepalingen ontwikkeld die de BSE geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen:

- de gedefibrineerde bezinking;
- de bloed viscositeit (WBV - Whole Blood Viscosity);
- de plasma viscositeit (PV);³¹
- de Zeta Sedimentation Rate (ZSR).³²

Deze bepalingen zijn, evenals de BSE, gevoelig voor veranderingen in het spectrum van plasma-eiwitten. De gedefibrineerde bezinking wordt vooral gebruikt als snelle oriëntatie ten aanzien van het bestaan van een verhoogd gammaglobuline-gehalte. De andere methoden zijn varianten op de BSE. De WBV en de PV zijn gebaseerd op de vergelijking van de stroomsnelheid van bloed, bloedplasma c.q. serum met die van water, door identieke capillaire buisjes. De ZSR is een min of meer kunstmatige uitvoering van de BSE: door middel van een sequentieel proces van (vier maal) centrifugeren en weer mengen, worden geldrolvorming en bloedbezinking in versneld tempo gerealiseerd. Het quotiënt van de aldus ontstane kolom erythrocyten en de totale bloedkolom is de Zetacrit. De ZSR is nu de hematocriet gedeeld door de Zetacrit.

Over de bruikbaarheid van deze bepalingen zijn de akten niet gesloten. Sterke twijfels bestaan er ten aanzien van de validiteit van de gedefibrineerde bezinking³³ en de WBV³⁰. De plasma viscositeit^{30 34 35} en de ZSR³⁰ zijn veelbelovender. Zij lijken een sterkere samenhang met veranderingen van plasma-eiwitten en met diverse aandoeningen te vertonen dan de BSE. Bovendien leveren zij snelle uitslagen en worden deze niet beïnvloed door de hematocriet. Een nadeel is vooralsnog dat zij relatief arbeidsintensief zijn en nieuwe (dure) apparatuur vergen. Dit zal vooral voor de huisarts zwaar wegen.

Beschouwing

In dit artikel is de aandacht vooral gericht op de bepaling van de bezinkingsnelheid, als hulpmiddel om in de diagnostiek onderscheid te maken tussen *pluis* en *niet pluis*. Daarnaast kan de BSE een belangrijke functie vervullen bij het vervolgen van de activiteit en het verloop van reeds eerder vastgestelde ziekteprocessen, en de respons op therapie. Voorbeelden zijn: infectieziekten, reumatische carditis, reumatoïde artritis, tuberculose en bepaalde maligniteiten, zoals de ziekte van Hodg-

kin.⁶ Men vergelijkt de laatstgevonden BSE met het verloop van de eerder gevonden waarden.

Men moet daarbij bedenken dat de BSE nog enige tijd verhoogd kan blijven na herstel, omdat de halfwaardetijd van de relevante immunoglobulinen 2 tot 4 weken bedraagt.⁸ Ook kan het beeld enigszins vertroebeld worden door toestanden die onschuldig zijn en niet met de gevolgde aandoening te maken hebben, zoals een passagère bovenste luchtweginfectie. Het kan dus zinvol zijn om, alvorens naar aanleiding van een gevonden verandering conclusies te trekken, de uitslag van een volgende meting af te wachten.

In alle gevallen is een technisch correcte uitvoering van de BSE-bepaling een absolute voorwaarde. Bij het interpreteren van de BSE zij men voorts bedacht op de invloed van factoren als leeftijd en geslacht en op het verband tussen hematocriet en bezinkingssnelheid. Voor de keuze van de bovengrenzen van wat men nog als normaal accepteert, is het van belang dat deze niet te laag gesteld worden, teneinde een overmatig aantal fout-positieve uitslagen te voorkomen. In individuele gevallen zal men evenzeer rekening houden met de precieze gemeten waarde, gecombineerd met de gegevens van anamnese en fysische diagnostiek.

Als men zich realiseert dat het vermogen van de BSE om te onderscheiden tussen „zieken” en „niet-zieken” beperkingen heeft, en als men de BSE bewust gebruikt met een bepaalde vraagstelling en een gericht doel, kan de bepaling binnen het kader van het diagnostisch proces een steun zijn. Als instrument voor ongerichte, routinematige screening bij klachtenvrije personen is zij van weinig belang en kan zij gemakkelijk tot onjuiste conclusies leiden. Bij een gevonden BSE-verhoging en in twijfelgevallen kan een herhaalde meting de voorspellende waarde ten goede komen.

Voor de huisarts zijn op dit moment nog geen hanteerbare alternatieven beschikbaar die de BSE kunnen vervangen als specifieke indicator van „ziekte”. Hoewel de BSE een echt huisartsdiagnosticum is, is er over de betekenis ervan voor de huisarts weinig gepubliceerd. Voor een nadere gedachtenvorming over de vraag in hoeverre de BSE al dan niet „an outdated test” is, zal meer onderzoek naar het verband tussen klachten, bezinking en ziekte op het niveau van de huisartspraktijk gedaan moeten worden.

- ¹ Anonymous. The ESR – an outdated test? [Editorial]. *Lancet* 1982; ? : 377.
- ² Loeliger EA, Souverijn JHM, Helleman PW. Het mechanisme van de bezinkingssnelheid van erythrocyten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1977; 121: 713-4.
- ³ Zijlstra WG., Geldrolvorming en bezinkingssnelheid van erythrocyten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1977; 121: 1917-20.
- ⁴ Böttiger LE. Is the ESR outdated? [letter]. *Lancet* 1982; ? : 571.
- ⁵ Kreutzer HH, Pennings AW. Het schommelende Hb-gehalte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; 120: 144-6.
- ⁶ Wintrobe, M. *Clinical haematology*. Philadelphia: Saunders, 1981.
- ⁷ Lewis SM. Erythrocyte sedimentation rate and plasma viscosity. *Association of Clinical Pathologists Broadsheet* 1980; 94: 1-7.
- ⁸ Loeliger EA, Veen ATHM van, Souverijn JHM, Helleman PW. De meting en de klinische betekenis van de bezinkingssnelheid der erythrocyten (BSE). *Ned Tijdschr Geneesk* 1977; 121: 715-8.
- ⁹ Böttiger LE, Svedberg CA. Normal erythrocyte sedimentation rate and age. *Br Med J* 1967; ? : 85-7.
- ¹⁰ Rafnsson V, Bengtsson C, Lennartsson J, Noppa H, Tibblin E. Erythrocyte sedimentation in a population sample of women with special reference to its clinical and prognostic significance, *Acta Med Scand* 1979; 206: 207-14.
- ¹¹ International Committee for Standardization in Haematology. Recommendation for measurement of erythrocyte sedimentation rate of human blood. *Am J Clin Pathol* 1977; ? : 505-7.
- ¹² Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J* 1983; 286: 266.
- ¹³ Liljestrand A, Olhagen B. Persistently high erythrocyte sedimentation rate, diagnostic and prognostic aspects. *Acta Med Scand* 1955; 151: 425-439.
- ¹⁴ Kirkeby AK, Leren P. Betydningen av sterkt forhøyet senkningsreaksjon, 348 tilfelle med SR over 100 mm. *Nord Med* 1952; 29: 1193-5.
- ¹⁵ Zacharski LR, Kyle RA. Significance of extreme elevation of erythrocyte sedimentation rate. *JAMA* 1967; 202: 264-6.
- ¹⁶ Patri B, Morgara JP, Loison F, Dubrisay J. Vitesse de sedimentation et cas particulier des vitesses de sédimentation très accélérées. *Concours Medical* 1980; ? : 4265-9.
- ¹⁷ Sturmans F. *Epidemiologie. Theorie, methoden en toepassing*. Nijmegen: Dekker & Van de Vegt, 1982.
- ¹⁸ Peyman MA. The effect of malignant disease on the erythrocyte sedimentation rate. *Br J Cancer* 1962; 16: 56-71.
- ¹⁹ Rai GS. Erythrocyte sedimentation rate and disease in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1979; 27: 382-3.
- ²⁰ Salter RH. Gastrointestinal malignancy and the ESR. *Practitioner* 1981; 225: 566-8.
- ²¹ Tibblin G, Wilhelmsen L, Werkö L. Risk factors for myocardial infarction and death due to ischemic heart disease and other causes. *Am J Cardiol* 1975; 35: 514-22.
- ²² Hedstrand H, Killander A. Anemia in middle-aged men, prevalence and aetiology in a population study. *Scand J Haematol* 1977; ? : 417-23.
- ²³ Hoeven J van der. Evaluation of a programme of periodic medical examination [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1971.
- ²⁴ Rafnsson V, Bengtsson C, Lurie M. Erythrocyte sedimentation rate in women with different manifestations of joint disease. *Scand J Rheumatol* 1982; 11: 87-95.
- ²⁵ Scott R Robertson PD. Multiple screening in general practice. *Br Med J* 1968; ii: 643-7.
- ²⁶ Carmalt MHB, Freeman P, Stephens AJH, Whitehead TP. Value of routine multiple blood tests in patients attending the general practitioner. *Br Med J* 1970; i: 620-3.
- ²⁷ Pincherle G, Shanks J. Value of the erythrocyte sedimentation rate as a screening test. *Br J Prev Soc Med* 1967; 21: 133-6.
- ²⁸ Boyd RV, Hoffbrand BI. Erythrocyte sedimentation rate in elderly hospital inpatients. *Br Med J* 1966; ? : 901-2.
- ²⁹ Asbjørnsen G. Serum copper compared to erythrocyte sedimentation rate as indicator of disease activity in Hodgkin's disease. *Scand J Haematol* 1977; 22: 193-6.
- ³⁰ Wilimas J, Thompson E, Smith KL. Value of serum copper levels and erythrocyte sedimentation rates as indicators of disease activity in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1978; 42: 1929-35.
- ³¹ Knuth UA, Mühlenstedt D, Schneider HPG. Zur effektivität von Kurzwellenbelastungstests, blutkörperchen senkungsgeschwindigkeit und Leukozytenzahl bei der diagnose der subakuten adnexitis. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1982; 42: 52-5.
- ³² Kenny MW, Worthington DJ, Stuart J. Efficiency of haematological screening tests for detecting disease. *Clin Lab Haematol* 1981; 3: 299-305.
- ³³ Harkness J. The viscosity of human blood plasma; its measurement in health and disease. *Biorheology* 1971; 8: 171-93.
- ³⁴ Bull BS, Brailsford JD. The Zeta sedimentation ratio. *Blood* 1972; 40: 550-59.
- ³⁵ Esseveld MR, Eijk HG van, Gerbrandy J. Serum viscositeit en gedefibreerde bloedbezinking als graadmeter voor het gammaglobulinengehalte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; 120: 654-6.
- ³⁶ Hutchinson RM, Eastham RD. A comparison of the erythrocyte sedimentation rate and plasma viscosity in detecting changes in plasma proteins. *J Clin Pathol* 1977; 30: 345-9.
- ³⁷ Alexander GJM, Blake DR, Holman RL, Bacon PA. Predictive value of paired plasma and serum viscosity in early rheumatic conditions. *Br Med J* 1871; 282: 1198.