

Symptomatologie en selectiebias

Vertekening van het verband tussen klachten en diagnoses ten gevolge van selectie naar hogere echelons

J. A. KNOTTNERUS, P. G. KNIPSCHILD EN F. STURMANS*

Waarnemingen ten aanzien van het verband tussen klachten of symptomen enerzijds, en ziekten of diagnostische conclusies anderzijds worden sterk beïnvloed door selectieprocessen. Deze selectie vindt plaats vanaf het niveau van de algemene bevolking, via hulpvraag-gedrag, indicatiestellingen door de huisarts, behandelingsresultaten en eventuele verwijzing. Door selectie kunnen verbanden worden gesuggereerd en gereproduceerd die in werkelijkheid niet bestaan, louter als produkt van aangeleerde indicatiestellingen. Het corrigeren van dergelijke vertekeningen door middel van wetenschappelijk onderzoek vanuit de huisartspraktijk is alleen mogelijk indien men de juiste referentiegroep kiest.

Inleiding

In het klinisch epidemiologisch onderzoek is het trekken van verkeerde conclusies ten gevolge van zogeheten *selectiebias* een belangrijke valkuil. Selectiebias is een vertekening van onderzoeksresultaten die veroorzaakt wordt door de wijze waarop de onderzoeksgroepen worden geselecteerd. *Berkson* vestigde als eerste de aandacht op de vertekening die kan optreden bij onderzoek op basis van ziekenhuispatiënten.¹ Sindsdien is *Berkson's fallacy* (*admission rate bias*) steeds een actueel studieonderwerp gebleven (kader op pagina 326).²⁻⁶

Met dergelijke selectiebias moet ook rekening worden gehouden bij mogelijke verbanden tussen klachten of symptomen enerzijds, en diagnoses of diagnostische bevindingen anderzijds. Het handelen van de huisarts en verwijzing naar de specialist kunnen schijnverbanden introduceren, en verwachtingen ten aanzien van verbanden tussen klachten en diagnoses kunnen zichzelf waarmaken. Verbanden kunnen zichzelf reproduceren, niet doordat ze werkelijk bestaan, maar doordat men – ten onrechte – geleerd heeft dat ze bestaan. Het is

van bijzonder belang dat men zich realiseert als het gaat om de relatie tussen de huisartsgeneeskundige en de specialistische setting. Voor huisartsen is de specialistische geneeskunde immers nog steeds de belangrijkste bron van kennis over symptomatologie.

In dit artikel zullen wij deze materie toelichten aan de hand van een rekenvoorbeeld, waarbij een onderdeel van een vorig artikel nader wordt uitgewerkt.⁹ Het gekozen voorbeeld heeft betrekking op het verband tussen moeheidsklachten en anemie. Er zijn echter aanwijzingen dat hetzelfde kan gelden voor andere klachten in relatie tot bepaalde ziekten, zoals het verband tussen dyspepsie en galstenen, en tussen hoofdpijn en hypertensie.^{10 11}

Anemie in de algemene bevolking

Uit diverse onderzoeken in de algemene bevolking is gebleken, dat er niet of nauwelijks een verband bestaat tussen matige anemie (c.q. een hemoglobineconcentratie onder een bepaalde waarde) en de „klassieke” klachten van anemie, zoals moeheid, duizeligheid, pijn op de borst en dyspnoe.^{12 13}

In de leerboeken staat moeheid echter beschreven als een van de belangrijkste symptomen van anemie, en ook in het onderwijs wordt hieraan aandacht besteed. Het ligt dan ook voor de hand dat huisartsen bij mensen met de klacht moeheid relatief vaak het Hb bepalen.

Uit de gegevens van het Diagnostisch Centrum Maastricht blijkt bijvoorbeeld dat bij de patiënten met de klacht moeheid die op aanvraag van de huisarts worden onderzocht, in 84 procent van de gevallen een Hb wordt bepaald. Bij de meeste andere klachten gebeurt dit veel minder vaak. Bij onderzoek in verband met een algemene screening of *check up* wordt slechts in 20 procent van de gevallen een Hb aangevraagd.¹⁴

In ons voorbeeld gaan we uit van de volgende – gefingeerde – basisgegevens:

- De kans op anemie is 5 procent: $P(D) = 5$ procent.
- De klacht „moeheid” komt op een bepaald moment bij 10 procent van de algemene bevolking voor: $P(S) = 10$ procent.
- Er is geen verband tussen moeheid en het vóórkomen van anemie: de kans op anemie bij patiënten mét moeheid is even groot als de kans op anemie bij mensen zonder moeheid, en de kans op moeheid bij anemie is even groot als de kans op moeheid bij afwezigheid van anemie. Dus:

$$P(S|D) = P(S|D-) = P(S),$$

en

$$P(D|S) = P(D|S-) = P(D).^{**}$$

In *tabel 1* is de situatie in de algemene bevolking aangegeven, omgerekend naar 100.000 personen.

Bij de huisarts

Het is aannemelijk dat mensen die moeheidsklachten hebben relatief vaak een beroep op de huisarts doen. Stel dat in een bepaalde periode 20 procent van de mensen met moeheidsklachten contact met de huisarts zoekt, en van de overige mensen 10 procent. Het Hb gehalte is niet bekend aan de patiënten, en is op zichzelf geen extra reden om contact met de huisarts zoeken. Daarom blijft het percentage personen met anemie in de groepen mét respectievelijk zonder moeheidsklachten gelijk.

Uit *tabel 2* blijkt nu dat in de populatie personen die een beroep doen op de huisarts (de *contactpopulatie*) moeheid vaker voorkomt dan in de algemene bevolking ($P(S) = 18$ procent, in plaats van 10 procent). Er is echter nog steeds geen verband tussen moeheid en anemie: $P(D|S) = P(D|S-) = 5$ procent. Nu komt er medisch *handelen* in het spel.

Doordat de patiënten aan de dokter laten merken dat zij weleens hebben gehoord dat moeheid door bloedarmoede kan worden veroorzaakt, en de dok-

* Capaciteitsgroep Epidemiologie en Gezondheidszorgonderzoek van de Rijksuniversiteit Limburg.

** $P(X)$: de kans op X; D = Disease (hier: anemie); S = Symptom (hier: moeheid). $P(X|Y)$: de kans op X, gegeven Y.

Berkson's fallacy

In het kort komt deze vertekening op het volgende neer. Men vraagt zich af of factor F een (mede)oorzaak is van ziekte A. Om dit te onderzoeken gaat men na, of factor F bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten met ziekte A vaker wordt aangetroffen dan bij een controlegroep, bestaande uit opgenomen patiënten met ziekte B. Het kan nu zijn dat de kans dat patiënten met ziekte A in het ziekenhuis opgenomen worden, positief wordt beïnvloed door de aanwezigheid van factor F. Stel dat een dergelijke invloed van factor F veel minder sterk of afwezig is ten aanzien van de kans op opname van patiënten met ziekte B. In dat geval zal men factor F, alleen al op grond van dit verschil in opnamekansen, vaker kunnen aantreffen bij patiënten met ziekte A dan bij patiënten met ziekte B. Een in feite niet aanwezig oorzakelijk verband tussen factor F en ziekte A kan hierdoor worden gesuggereerd of sterker lijken dan het in feite is. Op dezelfde wijze kan ook een beschermende werking van een bepaalde factor ten onrechte worden gesuggereerd. Als voorbeeld van dit laatste noemt *Feinstein* het onderzoek van *Pearl* uit 1929, die concludeerde dat tuberculose een antagonistische werking heeft ten opzichte van kanker. Hierop volgde een serie pogingen om met behulp van tuberculine kanker te bestrijden.^{7 8}

ter dit bovendien heeft geleerd, zal bij patiënten met moeheid vaak een Hb worden bepaald – laten we zeggen: in 80 procent van de gevallen. Bij spreekuurbezoekers zonder moeheid geschiedt dit veel minder vaak: in ons voorbeeld bij 8 procent van de gevallen. In *tabel 3* zien we wat er nu gebeurt. Hoewel er geen verband is tussen moeheid en anemie, wordt een veel groter deel van de patiënten met anemie in de moeheidsgroep „ontdekt” dan in de groep zonder moeheid. Dit heeft tot gevolg dat van de anemiepatiënten die

„ontdekt” worden, ruim tweederde deel moeheidsklachten heeft.

Vooral als de huisarts bij het opbouwen van zijn ervaringskennis alleen of hoofdzakelijk afgaat op de symptomatologie van ontdekte gevallen, zal een sterk verband tussen afwijking en symptoom worden gesuggereerd. Het verband is echter louter het produkt van de eigen indicatiestelling. Om begrijpelijke redenen zullen negatieve bevindingen in de dagelijkse praktijk minder aandacht krijgen. Praktijkervaring kan dan bedriegelijk zijn.

Referentiegroepen

Huisartsen die deze valkuil willen vermijden, zullen wellicht besluiten tot het verrichten van een vergelijkend onderzoek. Men moet dan wel een juiste controle- of referentiegroep kiezen. Stel om te beginnen dat gekozen zou worden voor een vergelijking van de ontdekte anemiepatiënten met een steekproef uit de overige patiënten die het spreekuur bezoeken. Bij beide groepen wordt nagegaan hoe vaak er moeheidsklachten zijn gepresenteerd. De indruk zou nu bevestigd worden dat er een sterk verband bestaat tussen moeheid en anemie: in vergelijking met de anderen, hebben ontdekte anemiepatiënten in dit rekenvoorbeeld bijna viermaal zo vaak moeheidsklachten, namelijk 69 tegenover 18 procent. Dit blijft vrijwel ongewijzigd het geval, als men de referentiegroep als geheel een Hb-onderzoek laat ondergaan om daarmee andere anemiegevallen van de vergelijking uit te sluiten (controlegroepen a en b in *tabel 4*).

Een nog sterkere vertekening is het resultaat als de huisarts besluit om als referentiegroep een *random* steekproef uit de praktijkpopulatie (c.q. de algemene bevolking, inclusief de niet-spreekuurbezoekers) te kiezen, al dan niet met uitsluiting van patiënten met anemie: bij de ontdekte anemiegevallen komt nu bijna zevenmaal zo vaak moeheid voor: 69 tegenover 10 procent (controlegroepen c en d in *tabel 4*).

Tabel 1. Rekenvoorbeeld over het vóórkomen van anemie en moeheid in de algemene bevolking.

	Anemie (D)	Geen Anemie (D-)	Totaal
Moe (S)	500	9.500	10.000
Niet moe (S-)	4.500	85.500	90.000
Totaal	5.000	95.000	100.000

$$P(S) = P(S|D) = P(S|D-) = 10\%.$$

$$P(D) = P(D|S) = P(D|S-) = 5\%.$$

Tabel 3. De ontdekking van anemie door de huisarts, in relatie tot de klacht moeheid. Bij patiënten met moeheid wordt in 80% van de gevallen een Hb bepaald, bij patiënten zonder moeheid 8%.

	Moe (S) (n = 2000)		Niet moe (S-) (n = 9000)	
	Anemie (D)	Geen anemie (D-)	Anemie (D)	Geen anemie (D-)
Bepaald	80	1520	36	684
Niet bepaald	20	380	414	7866
Totaal	100	1900	450	8550

Uitgaande van ontdekte anemiegevallen vindt men:

$$P(S|D) = \frac{80}{80 + 36} = 69\%.$$

Tabel 2. Het vóórkomen van anemie en moeheid in de populatie personen die de huisarts consulteert.

	Anemie (D)	Geen Anemie (D-)	Totaal
Moe (S)	100	1.900	2.000
Niet moe (S-)	450	8.550	9.000
Totaal	550	10.450	11.000

$$P(S) = P(S|D) = P(S|D-) = 18\%.$$

$$P(D) = P(D|S) = P(D|S-) = 5\%.$$

Toelichting

In *tabel 1* wordt uitgegaan van de situatie dat er geen verband is tussen anemie en moeheid. Het voorbeeld heeft betrekking op een aselechte steekproef uit de algemene bevolking.

Van de mensen met moeheid bezoekt 20 procent de huisarts, van de mensen zonder moeheid 10 procent. Dit is weergegeven in *tabel 2*.

Vervolgens wordt bij patiënten met moeheid in 80 procent van de gevallen een Hb bepaald, en bij patiënten zonder moeheid in 8 procent van de gevallen (*tabel 3*).

Uitgaande van de oorspronkelijke groep patiënten die de huisarts bezoekt én een Hb-onderzoek krijgt, zouden in dit geval twee juiste vergelijkingen zijn te maken (tabel 5).

- Het vergelijken van de percentages anemiepatiënten onder de onderzochte patiënten mét respectievelijk zonder moeheidsklachten (beide 5 procent = $80/1600 = 36/720$).

- Het vergelijken van de percentages personen met moeheidsklachten bij onderzochte patiënten mét en zonder anemie (beide 69 procent = $80/116 = 1520/2204$).

Het is duidelijk dat het bij deze vergelijkingen om dezelfde subgroepen patiënten gaat, die echter in een andere richting met elkaar worden vergeleken.

Andere benaderingen voor het onderzoeken van het verband tussen de klacht moeheid en het Hb vanuit de huisartspraktijk zijn:

- Het trekken van een *random* steekproef van spreekuurbezoekers. Bij hen wordt geïnformeerd naar eventuele moeheidsklachten en tegelijkertijd wordt het Hb bepaald. Op deze wijze wordt vermeden dat de indicatiestelling door de arts vertekening veroorzaakt. Een beperking van deze methode is dat niet alleen die moeheidsklachten worden gemeld die tot doktersbezoek hebben geleid (*iatrotrope* klachten¹⁵), maar ook allerlei andere wellicht minder ernstige moeheidsklachten. Niet uitgesloten is dat iatrotrope klachten in het algemeen anders van aard zijn dan niet-

iatrotrope (bijvoorbeeld via een enquête opgespoorde) klachten, ook wat betreft hun eventuele verband met het Hb. Voor de huisarts zijn met name de iatrotrope klachten van belang als startpunt van het handelen.

- Het systematisch bij alle patiënten die met moeheid het spreekuur bezoeken, het Hb bepalen en dit ook doen bij een referentiegroep van willekeurige spreekuurbezoekers zonder moeheid, en met klachten of problemen die geacht worden niét met het Hb samen te hangen.

Dit laatste is van belang, omdat het goed mogelijk is dat in de groep personen zonder moeheid, maar mét een kenmerkende indicatie voor een Hb-bepaling, meer anemie voorkomt dan bij „niet-

Tabel 4. Vergelijkend onderzoek vanuit de huisartspraktijk naar het verband tussen anemie en het vóórkomen van moeheid, op basis van de gegevens in de tabellen 1 en 2, bij de keuze van verkeerde referentiegroepen.

	Percentage moe	Berekeningswijze
Door de huisarts ontdekte „anemiegevallen”	69,0%	$(= \frac{80}{116})$
a Alle spreekuurbezoekers exclusief de ontdekte anemiegevallen	17,6%	$(= \frac{1520+380+20}{11.000-116})$
b Alle spreekuurbezoekers exclusief alle anemiegevallen	18,2%	$(= \frac{1520+380}{11.000-(116+434)})$
c De praktijkbevolking exclusief de ontdekte anemiegevallen	9,9%	$(= \frac{10.000-80}{100.000-116})$
d De praktijkbevolking alle anemiegevallen	10,0%	$(= \frac{10.000-500}{100.000-5000})$

Tabel 5. De correcte vergelijking met betrekking tot het verband tussen moeheid en anemie, uitgaande van de ontdekte „anemiegevallen”: de referentiegroep wordt gevormd door de onderzochte personen met een normaal Hb-gehalte.

	Anemie (D)	Geen anemie (D-)	Totaal
Moe (S)	80	1520	1600
Niet moe (S-)	36	684	720
Totaal	116	2204	2320

$P(S|D) = P(S|D-) = 69\%$. $P(D|S) = P(D|S-) = 5\%$.

Tabel 6. Berekening van het percentage patiënten dat moeheidsklachten heeft in diverse subgroepen van de verwezen patiënten.

Hb bepaald door huisarts	Moe		Niet moe	
	anemie	geen anemie	anemie	geen anemie
ja	80 p	1520 q	36 p	684 q
neen	20 q	380 q	414 q	7866 q

p – verwijspercentage in geval van door de huisarts ontdekte anemie.
q – verwijspercentage bij de overige patiënten.

Percentage moeheid in diverse subgroepen

a Door huisarts ontdekte anemiepatiënten	$\frac{80p}{80p + 36p} = 69,0\%$
b Overige verwezen patiënten	$\frac{1920q}{1920q + 8964q} = 17,6\%$
c Overige verwezen patiënten met uitzondering van de na verwijzing nieuw ontdekte anemiepatiënten	$\frac{1900q}{1900q + 8550q} = 18,2\%$
d Door huisarts ontdekte anemiepatiënten én de na verwijzing nieuw ontdekte anemiepatiënten tezamen	$\frac{80p + 20q}{116p + 434q} =$ afhankelijk van verwijsfracties p en q

geïndiceerden". Een eventueel verschil zou dan kunnen worden verdoezeld. Om ruis te voorkomen, zou men de moeheidsgroep nog kunnen reduceren tot die groep patiënten bij wie een Hb-bepaling in de praktijk van belang (c.q. geïndiceerd) wordt geacht. Voor de hand liggende verklaringen voor de moeheid, anders dan anemie (bijvoorbeeld overbelasting) dienen dan eerst uitgesloten te worden.

Verwijzing I

De huisarts zal vaak proberen de patiënten bij wie anemie is gevonden, te behandelen, bijvoorbeeld met ijzertherapie. Uit onderzoek is echter bekend dat dit in een aantal gevallen wel het Hb doet stijgen, maar het verloop van de moeheidsklachten niet beïnvloedt.¹² Stel dat de huisarts een bepaald deel van de patiënten met „anemie” verwijst naar de specialist, bijvoorbeeld de internist. Wij bezien allereerst de – minst reële – situatie, waarin de kans op verwijzing alleen wordt beïnvloed door de gevonden anemie, en niet door het al dan niet moe zijn.

In deze situatie geldt dat de verhouding moe/niet moe onder de ontdekte anemiegevallen door verwijzing niet wordt beïnvloed. Dus van de door de huisarts ontdekte en verwezen patiënten met een onverklaarbare anemie, zal nog steeds ruim tweederde deel moeheidsklachten hebben en het overige eenderde deel niet (a in tabel 6). Dit betekent dat de specialist, evenals de huisarts, afgaande op zijn ervaring dat anemie vaak met hardnekkige moeheid gepaard gaat, gesteund zal worden in de opvatting dat anemie vaak met hardnekkige moeheid gepaard gaat.

Ook de specialist kan nu door middel van vergelijkend onderzoek proberen na te gaan, of zijn indruk dat anemiepatiënten relatief vaak moe zijn, juist is. Voor de specialist is het daarbij veel moeilijker dan voor de huisarts om een juiste referentiegroep te vinden. Men zou weer een steekproef kunnen nemen uit de lokale algemene bevolking. Omdat hiervan slechts 10 procent moeheidsklachten heeft, zal – ten onrechte – een sterk verband worden gesuggereerd. We beschreven deze valkuil al ten aanzien van de huisarts. Een iets minder grote vertekening zou optreden, indien als referentiegroep gekozen wordt voor (een steekproef uit) de overige verwezen patiënten, bij wie de huisarts geen anemie heeft ontdekt en die om andere redenen zijn verwezen. Voor

het gemak zou men deze groep kunnen laten representeren door één bepaalde categorie patiënten, die niet verwezen zijn in verband met een gevonden laag Hb, noch in verband met moeheid, bijvoorbeeld verwezen patiënten die preoperatief worden onderzocht in verband met een oogoperatie. In een dergelijke referentiegroep zal moeheid in ongeveer 18 procent van de gevallen voorkomen. Daarbij maakt het opnieuw niet veel uit of de na verwijzing bij routine-onderzoek alsnog ontdekte anemiegevallen wel of niet worden uitgesloten van de referentiegroep (b en c in tabel 6).

Dit alles betekent dat er in geval van vergelijking met de verwezen anemiepatiënten nog steeds een duidelijk verband tussen anemie en moeheid wordt gevonden.

Juiste benaderingen zouden zijn:

- Teruggaan naar de bron, dat wil zeggen opsporen van alle patiënten die bij de huisarts een Hb-onderzoek kregen, inclusief de niet verwezen patiënten. Men zou nu, indien men het Hb aan het al dan niet gepresenteerd hebben van de klacht moeheid koppelt, tabel 5 weer kunnen opstellen.

- Terugprojecteren van de bron. Hiertoe moet men weten of kunnen schatten:

- de fractie van de ontdekte anemiepatiënten, die door de huisarts is verwezen (p);

- de fractie van de overige patiënten die is verwezen (q).

Naast de reeds ontdekte anemiepatiënten worden nu door de specialisten ook de overige verwezen patiënten (of een representatieve steekproef uit die groep) op anemie gescreend, en van allen wordt genoteerd of de klacht moeheid is gepresenteerd. De pas na verwijzing ontdekte anemiegevallen worden bij de anemiepatiënten gerekend. Met behulp van de verwijsfracties en de absolute aantallen verwezen patiënten per categorie kan nu een correcte vergelijking worden ge(re)construeerd tussen alle anemiepatiënten en de referentiegroep (tabel 7).

- Het vinden van een (poli)klinische referentiegroep in de naar de specialist verwezen patiëntenpopulatie die naar aanleiding van de klacht moeheid door de huisarts precies even sterk geselecteerd is, als de door de huisarts ontdekte en verwezen anemiepatiënten.

Het is duidelijk dat deze benaderingen in de praktijk zeer moeilijk en dikwijls niet uitvoerbaar zullen zijn. Het achter-

af terugvinden van de bron van Hb-onderzoeken verricht door de huisarts met indicaties, klachten en uitslagen, is in de regel niet mogelijk. Hetzelfde geldt voor de schatting van de relevante verwijsfracties. Het achteraf kiezen van een qua moeheid vergelijkbaar geselecteerde referentiegroep zal in het algemeen neerkomen op oncontroleerbare veronderstellingen op dit punt.

Kunnen specialisten vanuit hun situatie dan helemaal geen voor de huisarts relevante waarnemingen doen met betrekking tot het verband tussen symptomen en aandoeningen?

Dat kan, en daartoe moeten zij uitgaan van de verwezen patiënten bij wie de huisarts voor de verwijzing geen Hb heeft bepaald, en een vergelijking maken tussen de volgende twee percentages:

- het percentage van de patiënten met anemie dat de klacht moeheid presenteert;

- het overeenkomstige percentage bij de patiënten met een normaal Hb.

Uit tabel 8 blijkt dat nu inderdaad geen verband tussen moeheid en een laag Hb wordt gevonden. Dit komt doordat de groepen die nu met elkaar vergeleken worden, via verwijzing in gelijke mate ten aanzien van de klacht moeheid zijn geselecteerd (niet beïnvloed door kennis over de Hb-waarde). Voor het kunnen maken van deze vergelijking is weer nodig dat ook de patiënten die verwezen zijn om andere redenen dan een laag Hb (of een steekproef van hen), na verwijzing een Hb-onderzoek krijgen.

Het is tot nog toe niet gebruikelijk om het verband tussen symptomen en diagnoses te onderzoeken bij patiënten die juist niet voor de betreffende diagnose zijn verwezen. Blijkens onze analyse is dit ten onrechte. Op dit gebied zouden specialisten en ziekenhuizen weleens een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de ontwikkeling van huisartsgeneeskundige kennis inzake het verband tussen klachten en ziekten. De contactpopulatie van de specialist is nu eenmaal beter bereikbaar voor wetenschappelijk onderzoek. De meet- en onderzoeksmethoden zijn gemakkelijk te standaardiseren, er is minder interobservervariatie te verwachten, en er zijn organisatorische voordelen. Zelf passen wij deze benadering op dit moment toe in een onderzoek naar het verband tussen dyspepsie en galstenen.

Een probleem bij deze methode is, dat vaak niet bekend zal zijn of de huisarts vóór de verwijzing wel of niet diagnostiek heeft verricht ten aanzien van de

Tabel 7. Berekening van het voor verwijzing gecorrigeerd percentage patiënten met moeheid in de groep anemiepatiënten.

- Stel dat na verwijzing de volgende verdeling van anemiegevallen in relatie tot moeheid wordt gevonden:

	Moe	Niet moe
Door de huisarts ontdekte en verwezen anemie	A	B
Na verwijzing ontdekte anemie	C	D

- Dan geldt dat de verdeling van de subgroepen *spreekuurbezoekers van de huisarts*, waaruit deze patiënten voortkomen, als volgt is:

	Moe	Niet moe
Door de huisarts ontdekte anemie	A/p	B/p
Door de huisarts niet ontdekte anemie	C/q	D/q

- Dan is het percentage moeheidspatiënten bij *alle* patiënten met anemie in de oorspronkelijke spreekuurpopulatie van de huisarts (= voor verwijzing gecorrigeerd percentage moeheid bij anemiepatiënten):

$$\frac{A/p + C/q}{A/p + B/p + C/q + D/q}$$

- In het voorbeeld is dit gelijk aan:

$$\frac{\frac{80p}{p} + \frac{20q}{q}}{\frac{116p}{p} + \frac{434q}{q}} + 18.2\%$$

- Dit is weer gelijk aan het percentage moeheidspatiënten in de categorie overige verwezen patiënten, met uitzondering van na verwijzing nieuw-ontdekte anemiepatiënten (zie tabel 6c).

p – verwijspercentage in geval van door de huisarts ontdekte anemie.
q – verwijspercentage bij de overige patiënten.

betreffende aandoening (in ons voorbeeld: het bepalen van het Hb). Wanneer het vóór verwijzing reeds verrichte onderzoek mét uitslagen, ook als deze negatief zijn, systematisch in verwijsbrieven zou worden vermeld, is dit echter op te lossen. Eventueel kan, in het kader van een onderzoek, additionele informatie betreffende de reeds door de huisarts verrichte diagnostiek worden ingewonnen.

Als de specialist volgens deze benadering te werk zou gaan zal het vooral om die ziektegevallen gaan, waarbij de huisarts geen indicatie heeft gesteld tot diagnostiek ten aanzien van de ziekte. Dit zullen in het algemeen minder evidente, en minder ontwikkelde gevallen zijn. Het zijn juist deze gevallen waarover het minst bekend is, en kennis hierover is vooral van belang voor de diagnostiek van de huisarts.

Verwijzing II

De tweede verwijssituatie – waarin de kans op verwijzing ook wordt beïnvloed door het hebben van hardnekkige moeheidsklachten – is het meest reëel, omdat hardnekkige moeheid een extra reden kan zijn om iemand met een laag Hb te verwijzen.

In deze situatie is te verwachten dat er onder anemiepatiënten naar verhouding nog vaker moeheid zal worden gevonden. Omdat nu de ontdekking van anemie én de klacht moeheid een rol spelen bij de selectie ten gevolge van de verwijzing, zijn de in de vorige paragraaf beschreven onderzoeksbenaderingen nog veel moeilijker toe te passen, zowel door hun complexiteit als door de benodigde gegevens. Zo zal voor elk van de vier mogelijke combinatie van klachtenpatroon (moe/niet moe) en Hb-

Tabel 8. Vergelijking van het percentage patiënten dat moeheidsklachten heeft binnen de groep overige verwezen patiënten (met en zonder anemie) bij wie vóór verwijzing door de huisarts geen Hb is bepaald (gegevens ontleend aan tabel 6).

	Anemie	Geen anemie
Moe	20q	380q
Niet moe	414q	7866q

Percentage moe bij deze patiënten:
met anemie: $\frac{20q}{434q} = 4,6\%$
zonder anemie: $\frac{380q}{8246q} = 4,6\%$.

waarde (wel/niet anemie) een eigen verwijskans gelden.

Ook nu is het echter zo dat binnen de categorie patiënten, die niet in verband met anemie verwezen zijn en bij wie voor de verwijzing geen Hb is bepaald, het verband zonder vertekening te bestuderen is. De binnen deze categorie alsnog te identificeren anemiepatiënten zijn namelijk ten aanzien van moeheid weer even sterk geselecteerd als de te identificeren patiënten zonder anemie.

In werkelijkheid zijn er nog meer problemen dan we bespraken. Van de diverse subcategorieën van de groep „overige” verwezen patiënten zullen in de regel geen gegevens bekend zijn over hun specifieke verwijsfracties. Meestal zal men ook te weinig weten over een eventueel verband van de betreffende diagnoses en hun verwijsfracties enerzijds met het Hb en/of de klacht moeheid anderzijds. Ook de invloed van ernst en de aard van de klacht of het klinisch beeld op de verwijzing is onvoldoende bekend. Alleen prospectief onderzoek in samenwerking met huisartsen, waarbij uitgegaan wordt van de contactpopulatie van de huisarts, kan de problemen wat betreft de opgetreden selectie naar de specialist toe definitief oplossen. Zoals gezegd, kan onderzoek bij patiënten die verwezen zijn om andere redenen dan de te bestuderen diagnose, een aanvaardbaar alternatief bieden.

Beschouwing

In het voorgaande is aangetoond dat een bepaald ingesleten of aangeleerd diagnostisch gedrag ten aanzien van het verband tussen symptomen/klachten en diagnostische bevindingen een *self-fullfilling prophecy*-effect te weeg kan brengen. Het betreffende verband kan dan,

ook als het in werkelijkheid niet bestaat, worden aangetroffen, met name als men zijn empirische ervaring vooral baseert op positieve bevindingen. In de huisartspraktijk zijn dergelijke indrukken door een goed vergelijkend onderzoek nog wel te corrigeren. Uitgaande van een populatie verwezen patiënten, is dit veel moeilijker, en vaak onmogelijk.

Op allerlei niveaus kunnen er selectiemechanismen werkzaam zijn die schijfverbanden opleveren. Achtereenvolgens kan men onderscheiden: de algemene bevolking, bezoek aan de huisarts, resultaten van diens handelen, verwijzing naar een (bepaald) specialisme, interspecialistische verwijzingen (bijvoorbeeld van kleinere ziekenhuizen naar grotere, voorzien van superspecialismen), ziekenhuisopname, bevestiging van diagnoses door middel van pathologisch anatomisch onderzoek of sectie. Bij elk van de tussenstappen van het ene naar het andere niveau wordt geselecteerd op grond van hetgeen men heeft geleerd.

Schijfverbanden kunnen ook ontstaan ten gevolge van het publiceren in bekende tijdschriften van *case-reports* betreffende bijzondere klinische waarnemingen, zoals een nog niet eerder beschreven combinatie van symptomen. Zo'n *case-report* kan aanleiding geven tot het verzamelen van alle nieuwe of in het verleden niet „herkende” gevallen met dit symptomencomplex. Op grond van zo'n patiëntenserie kan dan een nieuw syndroom in het leven worden geroepen. Vaak is de noemer van de epidemiologische breuk waarvan deze serie gevallen de teller is, niet meer bekend of krijgt deze geen aandacht, evenmin als de wijze van selectie van deze gevallen. Toevallige combinaties kunnen dan de status van syndroom krijgen, en worden door alerte waarnemers (en wie wil dat niet zijn) daarna weer regelmatig gezien. Het lijkt interessant om van een aantal beschreven syndromen zonder duidelijke verklaring (zoals de Trias van Saint: galstenen-diverticulosis-hiatus hernia) na te gaan, of een dergelijk mechanisme aan de orde kan zijn. Vertekende verbanden kunnen weer verpakt worden in medisch onderwijs, of op klinische bijeenkomsten als belangrijke diagnostische aangrijpingspunten voor huisartsen naar voren worden gebracht.

En zo wordt de cirkel gesloten. Men creëert wat men doceert, men doceert wat men creëert.

Het is al met al erg belangrijk dat men telkens de bevindingen op een bepaald

zorgniveau (echelon) op de juiste wijze kan relateren aan de relevante patiëntenbron. Dit impliceert voor de huisartsgeneeskunde:

- het verrichten van onderzoek, juist vanaf het niveau van de huisartspraktijk;
- op grond daarvan eventueel het bijstellen van de onderwezen kennis over bijvoorbeeld symptomatologie;
- het verrichten van onderzoek naar de samenhang van klachten en ziekten bij patiënten die verwezen zijn om andere redenen dan de betreffende ziekten.

We maken nog enkele algemene opmerkingen.

Men kan zeggen: het gaat om het stellen van een diagnose en niet om de precieze weg waarlangs dat gebeurt. Als daarbij gebruik wordt gemaakt van vertekende verbanden, is dat op zichzelf niet erg. Deze redenering klopt niet. Als men het stellen van de diagnose inderdaad relevant vindt, dient men zich niet te baseren op weinig of niet-informatieve diagnostische gegevens. Als deze gebruikt worden om te selecteren voor nader diagnostisch onderzoek, zullen in elk geval veel diagnoses gemist worden. Men had dan net zo goed een dubbeltsteen kunnen opwerpen, of men had iedereen aan het betreffende onderzoek moeten onderwerpen om het missen van veel diagnoses te vermijden.

Men kan ook zeggen: de verbanden die zich in de loop der jaren in het medisch kennissysteem hebben uitgekristalliseerd, zijn naar voren gekomen vanuit een in oorsprong „blanco” situatie. Dat wil zeggen een situatie waarin artsen niet *biased* waren door onderwijzen op basis van een vertekende waarneming. De verbanden zullen in het algemeen dus wel kloppen. Deze bewering zou opgaan als er in de tijd niets veranderde ten aanzien van het verband tussen symptomen en diagnoses. Dit ligt echter niet voor de hand. Ziektebeelden (hun ernst, de wijze waarop ze zich manifesteren en de diagnostische criteria) zijn wél aan veranderingen in een tijd onderhevig, evenals hun houding tot andere, deels nieuwe aandoeeningen en ziektebeelden. Bovendien is symptomatologie, behalve historisch, ook cultureel bepaald: de klachten vermagering en moeheid hebben in Nederland anno 1985 een heel andere betekenis dan in de Derde Wereld, of in Nederland anno 1885.

Er is ongetwijfeld een zekere „traagheid” in de ontwikkeling van de kennis over symptomatologie. Symptomatologie uit vervlogen tijden kan ons in de

ban houden en ingesleten routines wortelen haast per definitie het sterkst in een al gepasseerd tijdperk.

Dat leidt tot nog een conclusie: het is van belang, van tijd tot tijd bepaalde waarheden op het gebied van de symptomatologie nog eens te onderzoeken, ook als dit in het verleden reeds correct is gebeurd. Dit onderzoek zou vooral gericht moeten worden op aspecten die gevoelig zijn voor veranderingen in de tijd. De hier beschreven selectiefenomenen gelden bovendien ook in omgekeerde zin: als men bestaande verbanden niet kent, zal men ze ook niet gauw op het spoor komen. De ontdekking van minder sterke verbanden is zeer afhankelijk van de beschikbaarheid van oplettende waarnemers. Voor de huisartspraktijk kunnen dat alleen huisartsen zijn.

¹ Berkson J. Limitations to the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics Bull* 1946; 2: 47-54.

² Rümke Cl. Gevaren voor onjuiste conclusies uit gegevens in ziekenhuisarchieven (Berkson's fallacy). *Ned Tijdschr Geneesk* 1970; 114: 766-72.

³ Boyd AV. Testing for association of diseases. *J Chron Dis* 1979; 32: 667-72.

⁴ Sturmans F. Epidemiologie, theorie, methoden en toepassing. Nijmegen: 1982. Dekker & Van de Vegt.

⁵ Peritz E. Berksons bias revisited. *J Chron Dis* 1984; 37: 909-16.

⁶ Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research, principles and quantitative methods*. Belmont (Ca): Wadsworth, 1982.

⁷ Feinstein AR. *Clinical biostatistics*. Saint Louis: Mosby, 1977.

⁸ Pearl R. *Cancer and tuberculosis*. *Am J Hyg* 1929; 9: 97-159.

⁹ Knottnerus JA. Interpretatie van diagnostische gegevens. *Huisarts en Wetenschap* 1983; 26: 363-8.

¹⁰ Knipschild PG. Dyspepsie en galstenen. *Practitioner (Ned uitgave)* 1984; 1: 1126-9.

¹¹ Knipschild PG, Vissers A, Knottnerus A. Hoofdpijn en hoge bloeddruk. Uitkomsten van een bevolkingsonderzoek in Amsterdam. *Huisarts en Wetenschap* 1984; 27: 441-5.

¹² Elwood PC, Waters WF, Greene WJW, Sweetnam P, Wood MM. Symptoms and circulating haemoglobin level. *J Chron Dis* 1969; 21: 615-28.

¹³ Wood MM, Elwood PC. Symptoms of iron deficiency anemia, a community survey. *Br J Prevent Soc Med* 1966; 20: 117-21.

¹⁴ Knottnerus A, Knipschild PG. Hemoglobine en „anaemische” klachten zoals moeheid. *Tijdschr Soc Gezondheidszorg* 1983; 61: 788-92.

¹⁵ Feinstein AR. *Clinical judgement*. New York: Kruger, 1967.