



Onafhankelijkheid van de onderzoeker: een historische stap

Onder de titel *'Sponsorship, authorship and accountability'* hebben hoofdredacteuren van de belangrijke internationale én nationale medische tijdschriften een standpunt ingenomen over de verhouding tussen de sponsors van wetenschappelijk onderzoek en de onderzoekers zelf, met daarin ook de verantwoordelijkheid van de redactie van de medische tijdschriften¹.

In dit bescheiden blad, Minerva, werd reeds gewezen op de onhoudbare toestand waarin we de laatste jaren verzeild geraakten. Samen met heel wat artsen die bekommerd zijn om de onafhankelijkheid van de onderzoeker, moesten we vaststellen dat zelfs academische onderzoekers te koop waren².

De farmaceutische industrie wist echter dat private, niet-academische onderzoeksgroepen de onderzoeksprojecten realiseerden voor minder geld en met minder moeilijkheden dan academische centra. In 2000 kregen ze reeds 60% van de onderzoeksgelden. De sponsors dicteerden de fundamentele opties van het onderzoek en de onderzoekers kregen weinig inspraak in het protocol of de interpretatie van de uitslagen. Daarbij kwam nog dat uiteindelijk de sponsor besliste of de studie al of niet zou worden gepubliceerd (publicatiebias). Aangezien de resultaten van deze studies werden gebruikt om bepaalde producten te promoten, voelden de redacteuren van medische tijdschriften zich misbruikt door de sponsors en auteurs van de studies. Het kan historisch worden genoemd dat bovenvermelde tijdschriften de moed hebben om zich gezamenlijk hiertegen te verzetten om dit in de toekomst onmogelijk te maken.

Zij stelden hiervoor een soort morele code op: *'The uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals'*. De kern van deze tekst is de stelling dat er een belangenconflict ontstaat wanneer een auteur, beoordelaar van een artikel of de redactie zelf financiële banden heeft met de sponsor.

Uitgaande van deze basisstelling worden richtlijnen uitgeschreven voor de verschillende betrokkenen. Zo dienen de auteurs steeds hun financiële en persoonlijke banden aan te geven met de organisatie die hen financierde. Verder dienen ze ook te vermelden wat hun rol is in het opstellen van het protocol, de verwerking en de interpretatie van de gegevens en – last but not least – in de beslissing om het rapport voor publicatie aan te bieden.

Maar ook de redactie zelf (editors) en de beoordelaar van de artikels (reviewer) mogen geen financiële of persoonlijke relaties hebben met de auteurs of sponsors van het artikel. Indien sommige redactieleden toch niet onafhankelijk zijn ten aanzien van bepaalde onderzoeken, dienen ze zich te onthouden bij de uiteindelijke beslissingen hieromtrent.

Het ligt voor de hand dat dit voor Minerva goed nieuws is, vermits ons werk er juist in bestaat de resultaten van het onderzoek kenbaar te maken aan artsen en het door duiding en aanbeveling in zijn kader te plaatsen. Ook de Minerva-redactie zal een gewetensonderzoek doen in eigen rangen en zeker de bovengenoemde criteria toepassen op de rekrutering van zijn duiders: een delicate maar noodzakelijke opdracht.

*Mede namens de hele redactieploeg,
Marc De Meyere, hoofdredacteur*

Literatuur

- 1 DAVIDOFF F, DEANGELIS CD, DRAZEN JF, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. Editorial in *Ann Intern Med, JAMA, N Engl J Med*, et al.
De integrale tekst van dit gezamenlijke editoriaal is elektronisch beschikbaar op <http://jama.ama-assn.org> (JAMA issue 12 september 2001).
- 2 DE MEYERE M. Is academische geneeskunde te koop? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:264-5.

**Minerva is elektronisch te raadplegen op de volgende website:
<http://www.icho.be/minerva/zoeksysteem>**

Aan dit nummer van Minerva werkten mee:

- A. Derese, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen.
- F. van Balen, Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patiëntgebonden Onderzoek, Universiteit Utrecht.

Hemoccult: effectief, maar verre van volmaakt in de screening op coloncarcinoom

MANDEL JS, CHURCH TR, BOND JH, ET AL. THE EFFECT OF FECAL OCCULT-BLOOD SCREENING ON THE INCIDENCE OF COLORECTAL CANCER. N ENGL J MED 2000;343:1603-7.

Duiding: A. DERESE

Klinische vraag Wat is het effect van jaarlijkse of tweejaarlijkse screening door middel van de hemocculttest op de incidentie van coloncarcinoom?

Achtergrond Eerder gepubliceerde gerandomiseerde en observationele studies hebben aangetoond dat screening met behulp van een hemocculttest de mortaliteit door coloncarcinoom significant kan reduceren. Deze mortaliteitsreductie is waarschijnlijk te danken aan de vroege detectie van maligne colorectale tumoren. Mogelijk kan screening ook de incidentie van coloncarcinoom reduceren. In de Minnesota Colon Cancer Control Study kon men na dertien jaar follow-up een niet-significante reductie van de incidentie aantonen van 12%. In deze publicatie worden de resultaten na achttien jaar follow-up gerapporteerd.

Onderzoeksopzet De Minnesota-studie is een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT). Tussen 1975 en 1978 werden 46.551 mensen in de studie gerekruteerd en verdeeld over een groep die jaarlijks werd gescreend (n=15.532), een tweejaarlijks te screenen groep (n=15.550) en een controlegroep (n=15.363). Per keer werden zes uitstrijkjes van de feces gemaakt. De uitslag was positief bij minstens één positief uitstrijkje. Bij een positieve uitslag van de hemocculttest werd onder andere een coloscopie gedaan.

Bestudeerde populatie De onderzoekspopulatie was tussen 50 en 80 jaar oud en 48% was man.

Uitkomstmeting Het aantal nieuwe gevallen van coloncarcinoom werd geregistreerd.

Resultaten Bij follow-up na achttien jaar waren de gegevens van 91% van de deelnemers bekend. Er werden 1.359 nieuwe gevallen van coloncarcinoom vastgesteld: 417 in de jaarlijks gescreende groep, 435 in de tweejaarlijkse groep en 507 in de controlegroep. De **cumulatieve incidentieratio** voor coloncarcinoom in de gescreende groep vergeleken met de controlegroep was 0,80 (95% BI 0,70-0,90) in de jaarlijks gescreende groep en 0,83 (95% BI 0,73-0,94) in de tweejaarlijks gescreende groep. Bij de jaarlijks gescreende groep liep de **positief voorspellende waarde** uiteen van 0,87% bij één positief uitstrijkje tot 4,53% bij zes positieve uitstrijkjes. In de tweejaarlijks gescreende groep varieerde de positief voorspellende waarde van 1,12% bij één positief uitstrijkje tot 6,13% bij zes positieve uitstrijkjes. De auteurs concluderen dat jaarlijkse of tweejaarlijkse screening door middel van de hemocculttest de incidentie van coloncarcinoom significant kan reduceren.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door het National Cancer Institute en een samenwerking tussen de Centers for Disease Control and Prevention en de Association of Schools of Public Health, USA.

BESPREKING

Dankzij deze publicatie van de langetermijnresultaten van de Minnesota Colon Cancer Control Study is nu ook aangetoond dat de fecale occultbloedtest een gunstig effect kan hebben op de incidentie van het coloncarcinoom; in eerdere studies was reeds een gunstig effect op de mortaliteit gebleken. Na achttien jaar follow-up bleek dat de incidentie in de screeningsgroepen (die aan een jaarlijkse respectievelijk tweejaarlijkse screening door middel van hemocult werden onderworpen) 20% lager was uitgekomen dan in de controlegroep (**cumulatieve incidentie** 32 versus 39/1000). In een eerder gepubliceerde systematische review (die verder wordt geactualiseerd in de Cochrane-databank) bleek uit een meta-analyse van vier gerandomiseerde en twee niet-gerandomiseerde studies dat de mortaliteit gemiddeld met 16% was gereduceerd en dat er een duidelijke shift was opgetreden naar een hoger percentage geneesbare tumoren (Dukes-classificatietype A) in groepen die door middel van de hemoculttest werden gescreend¹.

Kunnen we hieruit concluderen dat de hemoculttest op systematische wijze moet worden toegepast bij alle patiënten boven de veertig jaar? Hiervoor lijkt het nog te vroeg.

Methodologisch kunnen bij de studie van MANDEL et al. een paar kritische bedenkingen worden gemaakt. De auteurs geven niet aan op welke wijze de proefpersonen werden gerekruteerd voor het onderzoek. In het kader van de Cochrane meta-analyse werd contact opgenomen met de auteur. De proefpersonen worden omschreven als 'vrijwilligers'. Dit laat vermoeden dat hun participatie in de jaarlijkse respectievelijk tweejaarlijkse hemocultscreening (en aan de eventueel daaropvolgende investigaties bij een positieve test) minder problemen zal hebben gesteld dan in een doorsnee populatie mag worden verwacht. Desondanks was dit percentage dat per screeningsronde deelnam niet hoger dan 75% en het percentage proefpersonen dat trouw aan alle opeenvolgende screeningsrondes participeerde, slechts 50%². De auteurs concluderen dat in een groep die beter participeert, gunstigere reductiecijfers mogen worden verwacht. In een doorsnee huisartsenpraktijk mag wellicht eerder een lagere participatie en dus een minder gunstig reductiecijfer worden verwacht.

In de incidentiecijfers zijn ook alle overlijdens opgenomen waarbij een gastro-intestinale aandoening of kanker niet met zekerheid kon worden uitgesloten. Het artikel geeft evenwel geen cijfers over de totale mortaliteit. Ook in de hogervermelde meta-analyse vinden we geen zekerheid dat de vermindering in mortaliteit ten gevolge van het coloncarcinoom zich reflecteerde in een vermindering van de totale mortaliteit. Dat het ene niet noodzakelijk samenhangt met het andere, werd eerder ook in andere screeningsonderzoeken vastgesteld.

Wanneer we over de zinvolheid van een screeningsprocedure dienen te beslissen, vinden we nog steeds houvast in de criteria van Wilson en Jungner (1968)³.

Het coloncarcinoom is ongetwijfeld een belangrijke aandoening. In westerse landen wordt het qua frequentie als carcinoom enkel overtroffen door het borstcarcinoom (bij vrouwen) en door het long- en prostaatcarcinoom (bij mannen). In ons land ligt de incidentie hoger dan in Australië, het VK en de VS, wat van invloed kan zijn op de voorspellende waarde van een positieve test (bij een hogere kans vooraf stijgt de voorspellende waarde van een positieve test)⁴. In de Minnesota Colon Cancer Control Study varieerde de voorspellende waarde voor een colorectaal carcinoom van 0,87% (voor één positieve uitslag op zes uitstrijkjes bij een jaarlijks hemocultonderzoek) tot 6,13% (bij zes positieve uitstrijkjes in een tweejaarlijkse screeningsgroep). De voorspellende waarde voor adenomateuze poliepen groter dan 1 cm lag hoger (tussen 6% en 10%). Naar schatting worden voor elk groot adenoom of colorectale kanker die werden gedetecteerd, ongeveer tien tot vijftien personen verwezen voor coloscopie.

Het '**number needed to screen**' om één overlijden door coloncarcinoom te vermijden is relatief hoog: hiervoor dienen 1.173 personen aan een jaarlijkse of tweejaarlijkse hemocult-test te worden onderworpen gedurende tien jaar. Anders gesteld, door 10.000 personen op die manier te screenen konden 8,5 overlijdens worden vermeden¹.

De criteria van Wilson & Jungner (WHO, 1968)³

- 1 Relevant: de op te sporen ziekte moet tot de belangrijke gezondheidsproblemen behoren.
- 2 Behandelbaar: de ziekte moet behandelbaar zijn met een algemeen aanvaarde behandelingsmethode.
- 3 Voorzieningen: er moeten voldoende voorzieningen voorhanden zijn om de diagnose te stellen.
- 4 Herkenbaar: er moet een herkenbaar latent stadium bestaan wil opsporing de moeite lonen.
- 5 Natuurlijk verloop: het natuurlijk verloop van de op te sporen ziekte moet bekend zijn.
- 6 Wie is ziek? Er moet overeenstemming bestaan over wie als ziek moet worden beschouwd.
- 7 Opsporingsmethode: er moet een bruikbare opsporingsmethode bestaan.
- 8 Aanvaardbaarheid: de opsporingstest moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking.
- 9 Kosten-baten: de kosten dienen evenredig te zijn met de baten.
- 10 Continuïteit: het proces van opsporing dient continu te zijn.

Vooraleer dus kan worden geconcludeerd dat de kosten-batenverhouding positief uitvalt, dient nader onderzoek te worden verricht over de diverse kosten. Deze kunnen als volgt worden uitgedrukt:

- het grote aantal te screenen personen per ontdekt geval;
- het grote aantal **fout-positieven** (wat neerkomt op onterecht ongerust gemaakte en met verder onderzoek belaste patiënten) door de vele andere mogelijke bronnen van bloedverlies in de gastro-intestinale tractus⁵;
- de vergelijking met alternatieve, meer invasieve maar mogelijk ook meer effectieve screeningsmethodes. In een kosteneffectiviteitanalyse komt TORFS tot de conclusie dat een eenmalige coloscopie screening op vijftig jaar de meest effectieve screeningsmethode is aan een 'redelijke' kostprijs van 56.000 US dollar per gewonnen levensjaar⁶;
- de financiële en psychologische kosten van alle personen bij wie een fout-positief resultaat wordt gevonden;
- het psychologische effect op personen die ten onrechte werden gerustgesteld: naar gelang de studie varieert de **sensitiviteit** van 46% tot 92%. Dit betekent dat tussen 8% en 54% van de colorectale carcinomen door de hemoculttest werden gemist;
- de hemoculttest vereist een vrij complexe voorbereiding (bijvoorbeeld, het volgen van een dieet en het vermijden van tandenpoetsen). In geen van de studies wordt de impact hiervan op de participatie of de belasting voor de hulpverlening berekend.

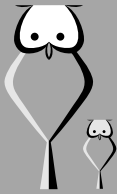
AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De hemoculttest is een niet-invasieve screeningsmethode die de mortaliteit van coloncarcinoom kan reduceren en ook de incidentie met ongeveer 20%. Er zijn echter te veel factoren met betrekking tot financiële en psychologische kosten onvoldoende in rekening gebracht om systematische screening in de algemene bevolking aan te bevelen. Voor personen met een familiale voorgeschiedenis van coloncarcinoom is een eerste (eventueel eenmalige) coloscopie op vijftig jaar mogelijk een meer kosteneffectieve benadering.

De redactie

- Literatuur**
- 1 TOWLER B, IRWIG L, GLASZIOU P, et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult. *BMJ* 1998;317:559-65.
 - 2 RICH MM, SANDLER RS. Commentary on 'Faecal occult blood screening reduced the incidence of colorectal cancer'. *Evidence-Based Medicine* 2001 May-June;6:89. Comment on: MANDEL JS, CHURCH TR, BOND JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
 - 3 WILSON JMG, JUNGNER G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers nr 34. Geneva: WHO, 1968.
 - 4 WAUTERS H, VAN CASTEREN V, BUNTINX F. Rectal bleeding and colorectal cancer in general practice: diagnostic study. *BMJ* 2000;321:998-9.
 - 5 GIARD RWM, COEBERGH JWW. Screening op kanker: soms baat het, vaak schaadt het. *Huisarts Wet* 1997;40:636-43.
 - 6 TORFS K. Economische evaluatie van kankerscreening: enkele algemene principes toegepast op colonkanker. In: Preventieve Gezondheidszorg. Diegem: Kluwer ed., 1997:139-50.



Minerva kort biedt u korte commentaren op publicaties die door de redactie van Minerva zijn geselecteerd. Interessante en voor huisartsen relevante studies die niet direct in een ruimer kader kunnen of moeten worden besproken, krijgen een plaats in deze rubriek. Iedere selectie wordt kort samengevat en van enkele regels commentaar voorzien door een referent. De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.

Kosten en baten van influenzavaccinatie bij gezonde werkende volwassenen

BRIDGES CB, THOMPSON WW, MELTZER MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults. A randomized controlled trial. JAMA 2000;284:1655-63.

Duiding B. Michiels

Samenvatting Het voordeel van een influenzavaccinatie bij gezonde volwassenen jonger dan 65 jaar is nog steeds niet onomstotelijk bewezen, dit in tegenstelling tot vaccinatie bij 65-plussers. Deze RCT had dan ook tot doel de effectiviteit en kosten en baten van een griepvaccinatie bij gezonde werkende volwassenen te evalueren. De studie liep over twee opeenvolgende jaren, waaraan ieder jaar meer dan duizend personen deelnamen met zeer beperkte uitval (< 5%). De belangrijkste uitkomstmaten die werden opgevolgd, waren de frequentie van influenza-achtige ziekten en daarmee verbonden het aantal doktersvisites, hospitalisaties, medicatie en dagen werkverlet. Bij ongeveer driehonderd participanten per jaar werden bloedstalen afgenomen voor onderzoek op influenzaserologie. Aan de hand van de bekomen gegevens werd de gehele kostprijs (inclusief de kost aan doktersvisites en hospitalisaties, medicatie, vaccin, toedieningkosten en werkverzuim) per ziekteperiode en per vaccinatie berekend en vergeleken tussen de gevaccineerde en niet-gevaccineerde onderzoeksgroep. In het eerste jaar (1997-1998) was het circulerende wilde virus verschillend van het vaccinavirus, waardoor er geen significant beschermend effect van het vaccin kon worden aangetoond (**werkzaamheid van het vaccin** 50%, $p=0,33$). In het daaropvolgende jaar (1998-1999) was er wel een goede overeenkomst, waardoor een statistisch significant effect van het vaccin op het voorkomen van influenza-achtige ziekten kon worden vastgesteld (werkzaamheid van het vaccin 86%, $p=0,001$). Enkel in het tweede jaar werd een gunstig effect gezien op het aantal influenza-achtige ziekten, aantal doktersvisites en verloren werkdagen. Nochtans bleef de berekende kostprijs van vaccinatie voor de maatschappij hoger ten opzichte van niet-vaccinatie.

Bespreking Een eerder uitgevoerde studie (1994-1995) kon wel een duidelijk economisch voordeel aantonen, maar influenza werd in deze studie overschat omdat een ruime klinische definitie werd gehanteerd en de diagnose niet werd geconfirmeerd met laboratoriumtesten¹. Het voorkomen van influenza varieert natuurlijk van jaar tot jaar, maar zelden ziet men een incidentie van meer dan 10% bij volwassenen jonger dan 65 jaar, tenzij er sprake is van een pandemie. Uit de hier besproken studie blijkt tevens dat de effectiviteit van de geïnactiveerde influenzavaccins erg afhankelijk is van de overeenkomst tussen het wilde virus en het vaccinvirus. Eens om de tien jaar komt het voor dat er geen goede overeenkomst tussen beide bestaat. Hieruit blijkt de noodzaak om studies uit te voeren over verschillende jaren.

De berekende kosten zijn vrij laag omdat hospitalisatie ten gevolge van influenza veel minder voorkomt dan bij 65-plussers. Het inkomensverlies voor patiënt en werkgever zijn dan weer erg groep- en streekgebonden, zodat kostenberekeningen die van een aantal veronderstellingen uitgaan, moeilijk extrapoleerbaar zijn. Bovendien, wat een economische winst lijkt te zijn voor de patiënt of de werkgever, kan een verlies betekenen voor de maatschappij. In deze studie werd gerekend vanuit het standpunt van de maatschappij in de Verenigde Staten.

Besluit **Influenzavaccinatie van gezonde volwassenen is nog onvoldoende onderbouwd en is nog niet bewezen kosteneffectief. Voor de arts is het primordiaal om ervoor te zorgen dat zoveel mogelijk 65-plussers en risicogroepen tegen influenza worden gevaccineerd.**

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd gefinancierd door de National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, USA.

Literatuur 1 NICHOL KL, LIND A, MARGOLIS KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889-93.

Kan oseltamivir de verspreiding van griep voorkomen binnen een huisgezin?

WELLIVER R, MONTO AS, CAREWICZ O, ET AL. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.

Duiding B. Michiels

Samenvatting Het influenzavirus wordt gemakkelijk doorgegeven aan huisgenoten van een door griep getroffen persoon. Deze studie beoogt de effectiviteit te bewijzen van een profylactische behandeling van huisgenoten met oseltamivir, een neuraminidase-inhibitor. Gedurende de winter 1998-1999 werd een uitgebreide gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie opgezet in 76 centra in Noord-Amerika en Europa. De **index case** (de initieel geïnfecteerde persoon) werd geselecteerd op basis van klinische griepsymptomen (oraal gemeten lichaamstemperatuur >37,2°C, één respiratoire klacht en één algemene klacht). De huisgenoten kregen binnen de 48 uur, na het verschijnen van de eerste griepsymptomen bij de index case, hun studiemedicatie: één capsule per dag gedurende

zeven dagen. Behalve de index case kregen alle huisgenoten binnen één gezin dezelfde studiemedicatie: ofwel placebo ofwel oseltamivir. Op deze manier werden 377 index cases (met een gemiddelde leeftijd van 27 jaar, range 1-76 jaar) met 955 huisgenoten (gemiddelde leeftijd 33 jaar, range 12-85 jaar) geselecteerd. Van deze index cases was 43% influenzapositief (in het laboratorium bevestigd) met 415 huisgenoten. De belangrijkste uitkomstmaat was klinische influenza bij de huisgenoten, bevestigd door virusculturen of viervoudige titerstijging van influenzaspecifieke serumantilichamen.

Oseltamivir had een **beschermend effect** van 89% (95% BI 71-96) tegen klinische influenza bij huisgenoten ongeacht of de index case een bewezen influenza had doorgemaakt ($p < 0,001$). Als men ook de asymptomatische infecties bij de symptomatische gevallen rekent, dan bekomt men een beschermend effect van 63% (95% BI 60-95; $p < 0,003$). Deze neuraminidase-inhibitor had ook een beschermend effect van 84% (95% BI 49-95; $p < 0,001$) tegen virusverspreiding. Er werd geen resistentie vastgesteld van het virus voor de studiemedicatie en oseltamivir werd goed verdragen.

Bespreking Deze studie toont een vrij hoge effectiviteit aan in het voorkomen van nieuwe influenzagevallen binnen één gezin zelfs zonder het eerste griepgeval te behandelen. Opgemerkt dient te worden dat slechts 43% van de 'griepgevallen' serologisch geconfirmeerd kon worden (163 van de 377 index cases). Een effect op eventuele **harde eindpunten** (pneumonie, mortaliteit) wordt niet vermeld.

Tot op heden is oseltamivir in België niet gecommercialiseerd (zanamivir, een andere neuraminidase-remmer wel). De vraag blijft echter of op grote schaal preventief neuraminidase-inhibitoren moeten worden gebruikt.

Influenzavaccinatie blijft de eerste keuze preventiemaatregel tegen griep en moet maximaal worden toegepast bij risicopersonen en personen die ouder zijn dan 65 jaar. De prijs van een vaccin (<400 BEF) weegt niet op tegen de prijs van een neuraminidase-inhibitor (>1.000 BEF). Bovendien geeft de neuraminidase-inhibitor slechts bescherming tijdens de inname (in dit geval zeven dagen). In de praktijk is het niet gemakkelijk om griep met zekerheid vast te stellen, alhoewel de kans op griep wel toeneemt tijdens een epidemie. Er moet ook snel met de medicatie worden gestart om de beschreven effectiviteit te bereiken (binnen de 48 uur, zonder dat men zeker is dat het werkelijk om een griepgeval gaat).

Een bijkomend tegenargument is de mogelijkheid dat er zich resistentie zal ontwikkelen bij het veelvuldig gebruik van deze medicatie, zoals bij rimantadine in het verleden is gebeurd¹. De auteurs beweren echter dat uit dierproeven is gebleken dat bij resistente virussen ook de virulentie verminderde. Of dit bij mensen ook het geval is, staat niet vast, maar voorzichtigheid blijft geboden.

Er bestaat veel kans dat patiënten om economische redenen naar deze medicatie zullen vragen. Iedere arts moet voor zichzelf uitmaken of hij hier op ingaat of niet. De patiënt kan ook geïnstrueerd worden dat hij pas moet starten met de medicatie bij de eerste griepsymptomen. De neuraminidaseremmer kan dan zowel de duur als de ernst van de ziektesymptomen doen afnemen.

Besluit Er zijn momenteel nog te weinig gegevens over resistentie, kosteneffectiviteit, effectiviteit bij immunocompromitteerde personen, bejaarden, ... om routinematige preventieve behandeling van contactpersonen van een griepgeval met oseltamivir aan te bevelen. Inflenzavaccinatie blijft de belangrijkste preventieve maatregel.

Belangenvermenging/financiering Deze studie is gefinancierd door de firma Hoffmann-La Roche. Twee van de auteurs ontvingen honoraria van deze firma.

Literatuur 1 HAYDEN FG, BELSHE RB, CLOVER RD, ET AL. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989;321:1696-1702.

Vaccineren tegen influenza en pneumokokken bij 65-plussers?

CHRISTENSON B, LUNDBERGH P, HEDLUND J, ÖRTQVIST Å. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1008-11.

Duiding M. Lemiengre, M. van Driel

Samenvatting In dit prospectief **cohortonderzoek** worden alle 259.627 65-plussers die in Stockholm wonen, via de post en de media uitgenodigd om zich te laten vaccineren tegen influenza en pneumokokkenpneumonie. In totaal lieten 100.242 mensen zich vaccineren (39% van de doelgroep). Hiervan kreeg 76% zowel het influenzavaccin als het 23-valente pneumokokkenvaccin. De studie loopt over drie jaar. Alle hospitalopnames, de sterfte door influenza, het aantal pneumonieën, pneumokokkenpneumonieën en pneumokokkensepsis worden geregistreerd. Zes maanden na aanvang van de studie bleek dat de incidentie van ziekenhuisopname voor influenza significant lager was in de gevaccineerde dan in de niet-gevaccineerde groep (263/100.000 inwoners in de gevaccineerde groep versus 484/100.000 bij de niet-gevaccineerden; RRR 46%; $p < 0,0001$). Het aantal pneumonieën was met 29% gereduceerd (95% BI 24-34; $p < 0,0001$), het aantal pneumokokkenpneumonieën met 36% (95% BI 3-58; $p = 0,029$) en het aantal invasieve pneumokokkeninfecties met 52% (95% BI 1-77; $p = 0,0386$). Ook de totale mortaliteit was met 57% gedaald (95% BI 55-60; $p < 0,0001$) van 34,7 per duizend inwoners in de niet-gevaccineerde groep naar 15,1 per duizend in de gevaccineerde groep.

Bespreking Dit is een vroege rapportering van een studie die voorzien is over drie jaar te lopen. De vermoedelijk onverwacht gunstige resultaten, namelijk een daling van de mortaliteit met 57%, heeft duidelijk de redacteurs van de Lancet gecharmeerd. Positief is dat het hier om een zeer grootschalig onderzoek gaat dat uiteindelijk het effect van systematische vaccinatie gedurende drie jaar zal onderzoeken op populatieniveau met als enige selectie criterium de leeftijd. In Zweden zijn databanken zodanig georganiseerd dat men een aantal persoonsgebonden gegevens kan traceren. Toch hebben dergelijke voortijdige mededelingen belangrijke tekorten.

Een cohortonderzoek heeft als nadeel dat het de keuze voor de interventie aan de patiënt zelf (in plaats van aan het toeval) overlaat. De belangrijkste discussie gaat dan ook over de vergelijkbaarheid van de twee groepen; de gevaccineerden en de niet-gevaccineerden. In dit onderzoek is de distributie van geslacht en leeftijd in de twee groepen redelijk vergelijkbaar. Een andere mogelijkheid tot vertekening van de resultaten is het zogenaamde 'healthy worker effect': personen die bekommerd zijn om hun gezondheid zullen zich eerder laten vaccineren dan anderen. Anderzijds is het ook mogelijk dat patiënten die chronisch ziek zijn (diabeten, patiënten met chronisch hartfalen en COPD) zich gemakkelijker hebben laten vaccineren. Men heeft ook geen zicht op de vaccinatiestatus van de groep van de niet-gevaccineerden. Het is mogelijk dat daar een niet onbelangrijke groep mensen bij is die zich eerder tegen pneumokokken liet vaccineren, want het vaccin was beschikbaar en aanbevolen door de lokale gezondheidsinstanties. De studieresultaten zoals ze nu voorliggen, tonen een stratificatie wat de leeftijd betreft. Enkel een veel grondigere stratificatie waarbij veel meer variabelen in rekening worden gebracht, zal meer betrouwbare gegevens opleveren.

Een gerandomiseerde studie van dezelfde auteurs uit 1998 onderzocht het effect van een 23-valent pneumokokkenvaccin bij 691 patiënten tussen 50 en 85 jaar die een CAP hadden doorgeemaakt¹. Men kon hierin een reductie van het aantal invasieve pneumokokkeninfecties aantonen, maar geen verschil in mortaliteit. Eerder in Minerva zijn twee meta-analyses over pneumokokkenvaccinatie besproken, waarin men alleen een beschermend effect van pneumokokkenvaccinatie kon aantonen op het aantal invasieve (systemische) pneumokokkeninfecties en de mortaliteit ten gevolge van pneumokokkenpneumonie². Over een mogelijk additief effect van de combinatie met influenzavaccin kan nog geen uitspraak worden gedaan. Een gerandomiseerd onderzoek is wegens ethische overwegingen niet direct te verwachten. Het is wachten op de resultaten van deze Zweedse studie over drie jaar en op vergelijkbare onderzoeken elders.

Besluit Deze vroege rapportage brengt voorlopig geen nieuwe gegevens aan die een duidelijkere stelling toelaten over het nut van systematische pneumokokkenvaccinatie dan wat eerder in Minerva is gepubliceerd². Pneumokokkenvaccinatie bij risicogroepen (personen met immunstoornissen, kanker, hart- en longziekten, personen in instellingen, alcoholisten, ...) is mogelijk zinvol. Over het nut van veralgemeende pneumokokkenvaccinatie bij gezonde ouderen kan nog geen onderbouwde aanbeveling worden gedaan.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door de Stockholm County Council.

- Literatuur**
- 1 ÖRTQVIST Å, HEDLUND J, BURMAN LA, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998;351:399-403.
 - 2 VAN DRIEL M. Pneumokokkenvaccinatie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:366-9.

Een rol voor tympanometrie bij otitis media?

JUNG JOHANSEN EC, LILDHOLDT T, DAMSBO N, ERIKSEN EW. Tympanometry for diagnosis and treatment of otitis media in general practice. *Fam Pract* 2000;17:317-22.

Duiding F. van Balen

Samenvatting Doel van deze studie is na te gaan welk effect tympanometrie heeft op de diagnose en het beleid bij otitis media in de huisartsenpraktijk. Hiervoor werden veertig in het onderwerp geïnteresseerde huisartsen geselecteerd. De huisartsen werden door KNO-artsen getraind in het uitvoeren van tympanometrie en betrokken bij het opstellen van richtlijnen voor diagnose en behandeling van middenoorziekten, die tijdens de studie werden toegepast. Kinderen, in de leeftijd tot 16 jaar, bij wie de huisarts een otoscopisch onderzoek verrichtte in het kader van een algemeen gezondheidsonderzoek of in verband met oorproblemen, konden worden ingesloten. De huisarts noteerde eerst wat zijn diagnose en beleid zou zijn volgens de gebruikelijke routine, vervolgens werd een tympanogram gemaakt waarna de uiteindelijke diagnose en het te volgen beleid werden genoteerd. De mogelijke diagnostische categorieën waren: normaal, acute otitis media (AOM), sereuze otitis media (SOM), twijfelachtig en overig.

In totaal werden in één jaar 6.352 tympanogrammen gemaakt bij 3.176 kinderen. Bij 12,4% van de kinderen kon het tympanogram niet worden beoordeeld (technische storingen, niet meewerkende kinderen of onduidelijk tympanogram). De diagnose veranderde bij 840 (26,4%) kinderen. De grootste veranderingen werden gezien bij de diagnose 'twijfelachtig' (81%). Bij 47% van de kinderen werd na tympanometrie deze diagnose veranderd in SOM en bij 29% in 'normaal'. De initiële diagnose AOM (31%) veranderde na tympanometrie bij 17% van de kinderen naar SOM en bij 7% naar 'normaal'. Voor SOM waren de percentages 21% naar normaal en voor normaal in 16% naar SOM. Met betrekking tot symptomatische behandeling trad nauwelijks een verschuiving op (3,5%). De verschuiving in verwijzing naar de KNO-arts volgde met 20,3% de verschuiving in diagnose.

De auteurs concluderen dat tympanometrie een nuttige toevoeging is in het diagnostisch arsenaal van de huisarts bij otitis media.

Bespreking Het bestuderen van de toegevoegde waarde van tympanometrie bij diagnose en beleid van otitis media is belangrijk omdat de gebruikelijke diagnostische mogelijkheden in de eerste lijn beperkt zijn. Kritiek kan worden geleverd op de in dit onderzoek gevolgde methode. Er is geen gebruik gemaakt van een experimenteel design, de groep huisartsen is geselecteerd en de huisartsen waren vooraf betrokken bij het opstellen van richtlijnen. Ook bestaat de kans op het optreden van het 'leereffect' doordat bij elke patiënt na otoscopische diagnose een tympanogram wordt gemaakt en beoordeeld. Helaas beschrijven de auteurs niet of dit leereffect is opgetreden.

Een verandering van diagnose bij 26,4% is groot. Dat deze vooral optreedt bij de diagnose 'twijfelachtig', is natuurlijk niet verrassend. Wel verrassend is de verandering in 24% van de diagnose AOM naar SOM of 'normaal'. AOM gaat volgens de definitie gepaard met symptomen van een acute ontsteking, terwijl SOM in de meeste gevallen vrijwel symptomeloos verloopt.

Op basis van de anamnese en otoscopie moet het onderscheid in de meeste gevallen toch goed te maken zijn. De auteurs maken in hun artikel niet duidelijk welke veranderingen in het antibiotische beleid hebben plaatsgevonden. Ze melden slechts dat 196 (6,2%) kinderen een antibioticum kregen, waarvan 161 (5,1%) een AOM hadden. Zesenzeventig kinderen (35,4%) werden verwezen naar een specialist die zonder de tympanometrie niet verwezen zouden zijn. Onduidelijk is of dit enkel op basis van de diagnose SOM is gebeurd of dat er ook klachten (fors gehoorverlies, achterstand in ontwikkeling van taal of spraak) aanwezig waren. Dit is belangrijk om te weten, omdat bij aanwezigheid van SOM zonder klachten een afwachtend beleid gerechtvaardigd is gezien het gunstige natuurlijke beloop, ook op lange termijn^{1,2}.

Besluit Ondanks de bezwaren tegen de studieopzet kunnen we met de auteurs concluderen dat tympanometrie een nuttige toevoeging kan zijn in het diagnostisch arsenaal van de huisarts bij de diagnostiek en het opvolgen van sereuze otitis media (SOM). Beslissingen ten aanzien van het te volgen beleid dienen echter vooral op basis van de klachten of gevolgen van SOM te worden genomen en niet alleen op basis van de uitslag van de tympanometrie.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door de gezondheidszorg administratie van Vejle County in Denemarken.

- Literatuur**
- 1 APPELMAN CLM, VAN BALEN FAM, VAN DE LISDONK EH, et al. NHG-Standaard Otitis Media Acuta (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:362-6.
 - 2 CHEVALIER P. SSMG Recommendations de bonne pratique: L'otite moyenne aiguë. *La Revue de la Médecine Générale* 2000;n°178 (suppl.).



Verklarende woordenlijst

- Cohortonderzoek** In een prospectief cohortonderzoek worden personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor (zoals een schadelijke stof of een leefstijlfactor), gedurende lange tijd (meestal jaren) opgevolgd. De onderzochte populatie moet bij aanvang vrij zijn van de te onderzoeken uitkomst, zodat op deze wijze de incidentie van de uitkomst in de groep met blootstelling en de groep zonder blootstelling kan worden berekend.
- Fout-positief** Een fout-positief resultaat is een positieve testuitslag bij een persoon die niet ziek is (veld b in de vierveldentabel).
- Harde eindpunten** Datgene wat men meet om het resultaat van een gebeurtenis of interventie te meten, wordt eindpunt of uitkomst genoemd. Naar gelang de aard van het gekozen eindpunt kan men een onderscheid maken in 'harde eindpunten' zoals dood of aangetoonde morbiditeit en 'intermediaire' (surrogaat) eindpunten. De intermediaire eindpunten zijn afgeleide parameters die meestal indirect samenhangen met harde eindpunten. De serumlipidenwaarden bijvoorbeeld kunnen als intermediaire eindpunten worden beschouwd in onderzoek naar het effect van medicatie waarbij cardiovasculair overlijden een harde uitkomst is. Wanneer er geen directe relatie is aangetoond tussen het intermediaire eindpunt en relevante harde eindpunten, is de waarde van studies die slechts intermediaire eindpunten weergeven zeer beperkt.
- Healthy worker effect** Dit is een vorm van selectiebias die oorspronkelijk stamt uit arbeidsgeneeskundig onderzoek. Bij vergelijken van een werkende populatie met de algemene populatie stelde men vast dat de morbiditeit en mortaliteit in de eerste groep lager ligt. Dit fenomeen is te verklaren door het feit dat een werkende populatie over het algemeen gezonder is dan de totale populatie die ook personen bevat die te ziek zijn om te werken.
- Incidentie** De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven: als *cumulative incidentie* of als *incidentiecijfer*.
- De *cumulative incidentie* (synoniem: risico) is de proportie van het aantal mensen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. De cumulatieve incidentie berekent men door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder de ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

- Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de 'populatie at risk'. De 'populatie at risk' wordt bepaald door het totaal aantal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijvoorbeeld per duizend *patiëntjaren*.

Index case De index case is de eerste patiënt die onder de aandacht van de onderzoeker komt (bijvoorbeeld bij het uitbreken van een epidemie).

Positief voorspellende waarde De voorspellende (predictieve) waarde van een *positieve test* is de kans dat een persoon met een positieve test de ziekte heeft of zal ontwikkelen (Engels: positive predictive value, PPV). De voorspellende waarde van een positieve test wordt berekend door het aantal werkelijk zieke personen met een positieve test te delen door het totaal aantal personen met een positieve test. *Voorspellende waarde van een positieve test* = $a / a+b$.

Sensitiviteit De sensitiviteit van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden ten opzichte van alle zieke personen. *Sensitiviteit* = $a / a+c$.

Specificiteit De specificiteit van een test is de proportie van gezonde personen in de populatie bij wie een negatief testresultaat werd gevonden ten opzichte van alle gezonde personen. *Specificiteit* = $d / b+d$.

Vierveldentabel	Test resultaat	Werkelijke status		
		Ziek	Niet ziek	
	Positief	a	b	a+b
	Negatief	c	d	c+d
		a+c	b+d	a+b+c+d

Werkzaamheid van het vaccin In deze studie wordt de werkzaamheid van het influenzavaccin gedefinieerd als: 1 min het relatief risico op een (geconfirmeerd) influenzageval in de gevaccineerde groep vergeleken met de placebogroep.