

1977-78 Johananoff international fellowship voor biomedisch onderzoek

De Commissie voor het Johananoff Fellowship, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Via Eritrea 62, 20157 Milano (Italia), roept vóór 31 januari 1977 gegadigden op voor het fellowship 1977-1978. Daarvoor komt een niet-Italiaanse, internationaal bekende onderzoeker op het gebied van kanker-chemotherapie, cardiovasculaire farmacologie, neuropsychofarmacologie of farmacodynamica in aanmerking. Aan het fellowship is een jaarvergoeding van \$ 15.000 verbonden. Het bestaat uit een éénjarig verblijf in het Mario Negri Institute te Milaan.

Melding van patiënten met subacute scleroserende panencephalitis (SSPE)

Subacute scleroserende panencephalitis (SSPE) is een zeldzame complicatie van natuurlijke mazelen die na een latente periode van jaren manifest wordt. Het aantal nieuwe

patiënten in Nederland wordt thans geschat op ongeveer 10 per jaar. Er heeft zich een werkgroep, bestaande uit Dr. S. L. H. NOTERMANS (Sint Radboudziekenhuis, Nijmegen), J. GALAMA, arts (Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst, Amsterdam) en Dr. J. G. KAPSENBERG (Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Bilthoven; tel.: 30-789111, tst. 394), gevormd voor het bestuderen van de klinische, immunologische, epidemiologische en virologische aspecten van deze ziekte.

Per 1 januari 1976 is het landelijk vaccinatieprogramma uitgebreid met vaccinatie tegen mazelen. De invloed hiervan op het vóórkomen van SSPE zal pas op de lange duur merkbaar worden. Ook daarom is het gewenst dat in komende jaren het aantal nieuwe SSPE-patiënten bekend wordt. De klinische diagnose kan virologisch worden bevestigd door het aantonen van intrathecale mazelentstofproductie. Bij ziektebeelden die verdenking op SSPE wettigen wordt geadviseerd in een vroeg stadium liquor en serum van de patiënt te zenden naar het Laboratorium voor Virologie, Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, Postbus 1, Bilthoven. Bij een virologisch bevestigde diagnose zal de inzender worden verzocht mede te werken aan beantwoording van vragen, onder meer over het ziekteverloop en de mazelenanamnese van de patiënt.

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

Armchair epidemiology?

In de afgelopen maanden hebben de Rotterdamse onderzoekers STURMANS en BUREMA gewezen op de gevaren van het onjuist hanteren van de cytodiagnostische methode voor de vroege diagnostiek van het cervix-carcinoom. In hun bijdragen in dit tijdschrift (STURMANS e.a. 1976a en b) trekken zij de juistheid van de huidige strategie in twijfel en komen zij met voorstellen voor een andere aanpak in de vorm van een gecontroleerd interventie-onderzoek.

Wetenschappelijke twijfel is ieders goed recht. De ongelukkige situatie doet zich nu echter voor, dat juist Rotterdam tot de regionen behoort, waar het screeningsprogramma door het ministerie van Volksgezondheid intensief zal worden bevorderd. De aanwijzing van Rotterdam tot speciale regio kwam tot stand op grond van de aldaar aanwezige laboratoriumfaciliteiten en epidemiologische deskundigheid, o.m. in de Medische Faculteit van de Erasmus Universiteit. Collega VALKENBURG, mede verantwoordelijk voor het positieve advies van de Gezondheidsraad, is blijkens mede-auteurschap van de beide artikelen blijkbaar van inzicht veranderd.

Onze bezwaren tegen de beide artikelen gaan in hoofdzaak uit naar de visie, die wij als „armchair epidemiology” zouden willen betitelen.

1. STURMANS e.a. geven een voorbeeld van de consequenties van een test met 95% sensitiviteit en 98% specificiteit. Afgezien van het feit, dat een hogere specificiteit mogelijk is (rapport Cyt-U-Universitair) wordt volledig voorbijgegaan aan de sinds vele jaren gegroeide praktijk om cytologische

twijfelgevallen onder te brengen in een speciale klasse („PAP III”), die niet aanstonds tot een ingreep behoeft te leiden, maar waar cytologisch vervolgonderzoek de juiste weg kan wijzen. Overigens ontgaat het ons ten enenmale hoe de gevoeligheid van een test zou kunnen veranderen als men een „high risk”-groep onderzoekt.

2. Het voorstel van STURMANS e.a. om een „randomized controlled trial” uit te voeren zou in de jaren vijftig onze hartelijke instemming hebben gehad. De publiciteit rondom het cervixcarcinoom is thans echter van zodanige omvang, dat een rigide wetenschappelijk schema niet meer kan worden uitgevoerd.

3. STURMANS e.a. noemen in hun publikatie het rapport van Cyt-U-Universitair waar gepleit is voor systematisch oproepen van populaties. Wij hebben daar ook reeds gepleit voor een onderzoek naar het optimale interval tussen twee uitstrijkjes en hebben concrete voorstellen voor een aanzet daartoe gedaan. Helaas zijn deze door de rijksoverheid niet overgenomen.

Wij hebben in onze aanbevelingen bovendien gepleit voor prioriteiten op epidemiologische grondslag; dat is hetzelfde als het concept van „high risk”-groepen.

4. Inmiddels is de publikatie over de Canadese ervaringen verschenen (MILLER c.s. 1976) die aan STURMANS e.a. bij het schrijven van hun artikel nog niet bekend kon zijn; aan allen, die nog twijfel mochten hebben over het nut van (goed) bevolkingsonderzoek, wordt aangeraden van dit uitvoerige artikel kennis te nemen.

MILLER, van wie wij door persoonlijke contacten weten

dat hij aanvankelijk gereserveerd stond ten opzichte van de zin van bevolkingsonderzoek, drukt zich in de conclusies van dit artikel als volgt uit: „It is thus concluded that a significant effect of intensity of screening on reduction of mortality from cancer of the uterus in Canada in the age-group 30-64 over the period 1960-62 to 1970-72 has been demonstrated, and that this effect is unlikely to be due to other factors, even if all relevant factors could be taken into account.”

Wij zouden iedereen die bij het bevolkingsonderzoek, hetzij in de drie speciale regionen, hetzij daarbuiten, wordt betrokken, willen voorstellen, deze uitspraak van deskundige zijde nu maar als richtsnoer te aanvaarden en de voorlichting aan de bevolking zoveel mogelijk te vrijwaren van verwarrende discussies.

Literatuur: MILLER, e.a. (1976) *Int. J. Cancer* 17, 602. — STURMANS, F., H. A. VALKENBURG e.a. (1976a) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1191; (1976b) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1197.

Juli 1976

H. J. A. COLLETTE
G. LINTHORST
F. DE WAARD

Door PARRISH (1969) werd het onderscheid tussen „Armchair” epidemiologen en „Shoe leather” epidemiologen als volgt beschreven:

„De schoenzoolepidemioloog is altijd buiten „in het veld” bezig met het onderzoeken van een epidemie. Men zegt dan ook wel eens dat je kunt zien hoe goed een bepaalde epidemioloog is aan de dikte van zijn schoenzolen. Zoals men kan verwachten besteden leunstoel-epidemiologen daarentegen al hun tijd in een leunstoel, bezig met zuiver denkwerk.” Tot zover PARRISH.

Wij zullen proberen zo zuiver mogelijk te blijven denken.

Door COLLETTE c.s. wordt gesteld dat door ons is geweest op de gevaren bij het onjuist hanteren van de cytodiagnostische methode voor de vroege diagnostiek van het cervixcarcinoom. Dit is een onjuiste weergave van wat wij betoogd hebben: wij hebben gewezen op de matig voorspellende waarde van een in wezen (redelijk) goede, naar wij aannemen juist gehanteerde, maar niet 100% specifieke test, als deze gebruikt wordt als screeningsinstrument voor een ziekte met een lage prevalentie. Het punt is dus niet dat de methode niet goed gehanteerd zou worden, doch dat men procentueel een kleine fout maakt die in absolute getallen veel te groot wordt in vergelijking met het goede dat men doet voor een kleine groep vrouwen.

De gedachte dat men hoofdzakelijk zieke vrouwen vroegtijdig van cervixcarcinoom verlost is puur theoretisch en is gebaseerd op een extrapolatie naar de totale groep van een redenering die opgaat voor één persoon bij wie de ziekte rechtlijnig van kwaad tot erger is geëvolueerd en die met een gevorderd carcinoom bij de arts komt. Inderdaad was het dan beter geweest als de ziekte in een vroeger stadium zou zijn ontdekt. Maar het ziekteverloop is, voorzover dat reeds bekend is, niet zo rechtlijnig. De extrapolatie naar de bevolking toe vanuit de voorgeschiedenis van werkelijk ziek geworden personen gebeurt daarom ten onrechte.

Hieraan moet nog worden toegevoegd dat de door ons berekende predictieve waarde alleen opgaat voor een eerste screening. Bij herhaalde screenings, zeker als de tussentijd kort is, wordt de zaak nog veel erger. Bij de eerste screening zijn de meeste carcinoma-in-situ-gevallen uit de groep gehaald. Bij een tweede screening zal de prevalentie, die toch al slechts 0,4% was, dus nog beduidend lager zijn geworden.

Alleen de recente gevallen van carcinoma in situ, plus alles wat daar alleen maar op lijkt, kunnen worden ontdekt. Een positieve testuitslag zal dan een nog kleinere garantie geven voor de werkelijke aanwezigheid van de ziekte.

Ten aanzien van de opmerking dat een van de auteurs (H.A.V.) lid is geweest van de Commissie van de Gezondheidsraad en als zodanig mede verantwoordelijk is voor het advies aan de Staatssecretaris, moge het volgende opgemerkt worden:

het is wenselijk dat opinies en meningen met de tijd veranderen, in het bijzonder als meer literatuurgegevens beschikbaar komen. Dit laatste is hier van toepassing;

elk advies komt uiteraard tot stand na uitgebreide discussie. De uiteindelijke versie van een dergelijk rapport behoeft niet noodzakelijk de volle overtuiging van alle leden van de commissie te verwoorden;

helaas heeft het rapport geen ruimte gelaten voor het toetsen van andere modellen van screening dan een massale benadering van de Nederlandse vrouwenpopulatie. Het lijkt dan zinvol dat men zich alsnog in één van de drie proefregioenen bezint op een ander onderzoekmodel in de hoop dat dit gegevens zal verschaffen t.a.v. de vraag of het benaderen van geselecteerde groepen vrouwen niet effectiever is dan de in het advies voorgestelde benadering.

Bij de behandeling van het advies van de Gezondheidsraad inzake vroegdiagnostiek van kanker in de Centrale Raad voor de Volksgezondheid is in een voorbespreking van deze behandeling door één onzer (F.S.) gewezen op het bovenstaande negatieve aspect van een massale screening en de wenselijkheid van het toetsen van alternatieve modellen van screening.

Ten aanzien van punt 1 het volgende:

De teneur van ons artikel is dat een hogere specificiteit niet alleen mogelijk moet zijn doch *noodzakelijk* is bij screening op een ziekte die slechts weinig voorkomt. Dat een positieve testuitslag een grote kans heeft om bevestigd te worden door biopsie, is een gevolg van het feit dat een biopsie nauwelijks méér informatie geeft dan de uitstrijk, waarbij er dan bovendien nog rekening mee moet worden gehouden dat de patholoog-anatoom alleen histologisch weefsel van test-positieve vrouwen onderzoekt en dientengevolge erg voorzichtig zal zijn in zijn uitspraken. Een cruciaal punt blijft bovendien ook dat van de gevallen die „carcinoma in situ” worden genoemd, ca. 30% regredieert en ca. 30% onveranderd blijft. Op basis hiervan kan men vermoeden dat het „heel gewoon” is dat af en toe bij sommige vrouwen „iets” waar te nemen is wat men carcinoma in situ noemt.

De vraag blijft dan ook hoe men de validiteit in dit geval moet bepalen: is de biopsie de referentietest waarmee men de uitstrijktest moet vergelijken of dient bv. de vraag te zijn hoeveel van de positieve uitstrijkjes volgens Papanicolaou uiteindelijk wel en hoeveel uiteindelijk niet tot klinisch carcinoom zouden geleid hebben als er niet ingegrepen was via een proefexcisie of conusbiopsie. Het onderbrengen van cytologische twijfelgevallen in een speciale klasse (PAP III), die niet aanstonds tot een ingreep hoeft te leiden, is geen oplossing voor het gesignaleerde probleem.

Met de vraag die wij ons stellen op pagina 1201: „Is de gevoeligheid van de test in de high-risk groepen dezelfde of zelfs beter dan in de gehele bevolking?” wordt bedoeld dat een test in de ene populatie niet dezelfde validiteit hoeft te hebben als in een andere populatie. Het is namelijk niet uitgesloten dat in een high-risk groep het ziektebeeld er anders uitziet, bijvoorbeeld omdat de „gastheer” valider op te sporen kenmerken vertoont (zie MAUSNER en BAHN 1974).

Naar aanleiding van punt 2 menen wij dat het de ethische taak van de arts blijft de zin van een activiteit te bewijzen ondanks publiciteit ten gunste van deze activiteit van welke omvang dan ook. De gezondheidszorg mag onder geen beding een „ziek-makende” gezondheidszorg worden. Een evolutie in deze richting als gevolg van het massaal opsporen van weinig voorkomende ziekte kan alleen vanuit de gezondheidszorg zélf worden voorkomen.

Naar aanleiding van punt 3 zou men kunnen concluderen dat onze standpunten toch niet zover uit elkaar liggen als gesuggereerd wordt door de rest van het ingezonden stuk.

Naar aanleiding van punt 4 willen wij het volgende opmerken. Een screeningsprogramma bestaat uit de volgende drie fasen: (1) de test; (2) nadere diagnose; (3) interventie. Een screeningsprogramma is er op gericht zo efficiënt mogelijk via de test en de nadere diagnose tot de uiteindelijke „actie” te komen: de interventie. Als interventie geen enkele gunstige consequentie zou hebben op de genezingskansen en mortaliteit, heeft het geen zin om ook maar één ogenblik aan een screeningstest te denken. Pas als er aanwijzingen zijn dat de interventie de genezingskansen vergroot en sterfte reduceert kan men de test en de nadere diagnose gaan beoordelen naar hun effectiviteit.

Bij de beoordeling van de effectiviteit van een screeningsprogramma gaat het om de vraag: in welke mate zijn de test en de nadere diagnose in staat om alleen de werkelijke zieke personen de interventie te laten ondergaan. M.a.w. onthoudt men enerzijds niet te veel zieken (dus ten onrechte) de interventie of laat men anderzijds niet te veel niet-zieken ten onrechte de interventie ondergaan? Bij de beslissing of een screeningsprogramma al dan niet gestart moet worden, moet men de ernst en frequentie van deze beide typen fouten beoordelen en tegen elkaar afwegen. Dit is het richtsnoer volgens hetwelk men zich moet laten leiden bij het nemen van een juiste beslissing. MILLER vermeldt hier niets over, maar hij zelf pretendeert dan ook niet een richtsnoer te zijn.

De vraag of de baten (de positieve effecten in de ruimste zin) van de verhoopde vergroting van de genezingskansen en reductie van mortaliteit voldoende opwegen tegen de kosten (de negatieve effecten in de ruimste zin) van de test én beide bovengenoemde typen fouten, blijft hiermede derhalve nog onbeantwoord en zeer actueel.

Literatuur: MAUSNER en BAHN (1974) *Epidemiology, an introductory text*. Saunders, Philadelphia. — PARRISH (1969) *Med. Times* 97, 112.

Rotterdam, augustus 1976

F. STURMANS
H. A. VALKENBURG
L. BUREMA

Coronaria-chirurgie in Nederland

Prof. MEIJLER (1976) geeft op duidelijke wijze zijn visie op de volgens hem noodzakelijke ontwikkeling van de hartchirurgie in ons land. Als resultaat van zijn beschouwing stelt hij dat het nodig is voorzieningen te treffen opdat jaarlijks 4000-5000 ingrepen kunnen plaatsvinden, benevens 15.000-20.000 coronaria-angiografieën.

Over de kosten hiervan laat hij zich niet uit, maar stelt men de kosten van operatie op f 25.000 per geval (een getal dat in dit verband vaak wordt genoemd) en van een angiografie met ziekenhuisopname e.d. op f 5000, dan gaat het

over een totaal van f 175 à f 225 miljoen per jaar (!), hetgeen de argeloze lezer met verbijstering vervult. Onmiddellijk rijzen dan vragen waar Prof. MEIJLER in zijn stuk niet bij schijnt stil te staan. Ten eerste: waar moet dit geld vandaan komen? Ten koste van de overige gezondheids- of welzijnszorg? Ten koste van het budget van de gemiddelde Nederlander? Men moet er toch in deze tijd vanuit gaan dat de gezondheidszorg als een geheel moet worden gezien, en niet als een „catch as catch can” (zie LEENEN 1976). Uitspraken zoals die in het stuk van MEIJLER, die als verwijten aan de desbetreffende departementen zijn te beschouwen, doen met deze opvatting voor ogen onverantwoordelijk aan. Als het beter zou zijn de intramurale wildgroei van de gezondheidszorg in te perken, is het artikel van Prof. MEIJLER een fraaie illustratie van de vermedicalisering van onze samenleving, die in „Medical Nemesis” (ILLICH) als schrikbeeld wordt afgeschilderd, en het tegendeel van het streven naar een gezondere maatschappij.

Is er ooit nagegaan of begeleiding van coronaria-patiënten op andere dan chirurgische wijze (revalidatie, psychosociale aanpassing, dieet, rookverbod e.d.) met vergelijkbare hoeveelheden geld gesteund, niet een even goede, zo niet betere prognose biedt? Of als men deze f 200 miljoen per jaar eens aan preventie besteedde (leefgewoonten, opsporing van risicofactoren en high-risk-groepen), zou dan de 10% vermindering aan sterfte en invaliditeit waarop Prof. MEIJLER mikt, niet te bereiken zijn?

Nu er een aantal, enkele honderden patiënten in Nederland, geopereerd zijn is m.i. een mooi moment aangebroken om pas op de plaats te maken en een zeer zorgvuldig prospectief onderzoek in te stellen met een goede controlegroep, naar vitale, sociale en psychologische gevolgen, zowel van opereren als van conservatief begeleiden.

Zolang aan vrijwel alle vormen van behandeling van coronaria-patiënten zoveel vraagtekens zijn verbonden ten aanzien van de prognose (zie bv. de controverse opvattingen over antistollingtherapie) is het nog niet de tijd om aan de bypass-operatie een zo groot belang te hechten (f 200 miljoen per jaar) dat andere voorzieningen daarvoor moeten wijken. Stellig is dat niet zo duidelijk als Prof. MEIJLER het stelt, dat „vrij” zeker de kosten zullen worden goedge maakt door geringere sterfte en invaliditeit. Hoe zeker?

Literatuur: LEENEN, H. J. J. (1976) *Med. Contact (Amst.)* 31, 1105. — MEIJLER, F. L. (1976) *Ned. T. Geneesk.* 120, 1500.

Amsterdam, september 1976

C. H. A. WESTSHOFF

Het artikel „Coronair-chirurgie in Nederland” werd geschreven omdat ik als cardioloog voor mijn patiënten en als hoogleraar voor mijn onderwijstaak hoor op te komen. Ik zou als burger wellicht nog vrede kunnen hebben met een keuze waarbij de curatieve geneeskunde een veer zou moeten laten ten bate van de preventieve gezondheidszorg, er vanuit gaand dat voorspelbare preventieve bevordering van de gezondheid mogelijk is. Het geld (25 × 5 = 125) dat voor de coronaria-chirurgie nodig is, moet worden opgebracht door de (toekomstige) patiënten zelf en dat zijn we in principe allemaal, maar niemand hoeft zich te laten opereren en de overheid kan beslissen of en zo ja in hoeverre de voorzieningen voor hartchirurgie ten koste gaan of moeten gaan van de overige middelen ten behoeve van de gezondheids- of wel-