

# INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking)

## Een schatting van het effect van regressie naar het gemiddelde

In het artikel van Maas, Hofman en Valkenburg<sup>1</sup> wordt bekeken in welke mate de bloeddrukdaling van een groep hypertensie-patiënten die voor behandeling naar de huisarts werden verwezen, is toe te schrijven aan het verschijnsel „regressie naar het gemiddelde”. Daartoe werd zowel bij de desbetreffende groep als bij een groep normotensieven een lineaire regressielijn berekend van de bloeddruk in een vervolgonderzoek op de screeningsbloeddruk. Het verschil tussen de twee hellingscoëfficiënten werd geïnterpreteerd als gevolg van interventie. Dit nu is onjuist. Immers, de hellingscoëfficiënt is in dit soort situaties niet een maat voor een reëel verband tussen twee bloeddrukwaarden, maar een maat voor de voorspelbaarheid van de vervolgbloeddruk op grond van de screeningsbloeddruk. Deze voorspelbaarheid neemt af naarmate de spreiding, dit is de heterogeniteit van de bloeddrukken, in de populatie afneemt. Indien de spreiding van de bloeddrukken in de hypertensiegroep geringer was dan bij de normotensieven, hetgeen niet onwaarschijnlijk is, dan is met de gebruikelijke methode een „succes van de interventie” te verwachten. Een en ander illustreert het verschijnsel dat een hellingscoëfficiënt een onderschatting geeft van een lineair verband indien zowel afhankelijke als onafhankelijke variabelen onderhevig zijn aan toevallige (intra-individuele) fluctuaties en dat deze onderschatting toeneemt bij verkleining van de spreiding van de onderliggende grootte (bloeddruk) in de populatie. Juister was het geweest om in deze situatie van zg. functionele relatieschatters gebruik te maken. Een echt substituuut voor een vergelijkbare controlegroep moet echter nog worden uitgevonden.

### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Maas J, Hofman A, Valkenburg HA. Een vervolgonderzoek naar de lotgevallen van jonge volwassenen met hypertensie. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 148-52.

Amsterdam, oktober 1983

N.J.D. NAGELKERKE  
G.A. VAN MONTFRANS

De collegae Nagelkerke en Van Montfrans stellen een belangrijk probleem aan de orde: hoe kan in een situatie waarin het onmogelijk is een therapeutisch experiment te doen toch het effect van een interventie worden nagegaan? Bij de huidige stand van de kennis is het onaanvaardbaar een gerandomiseerde trial uit te voeren waarbij patiënten met hypertensie aselekt worden toegewezen aan een groep die wel en een groep die geen interventie-advies krijgt. Wij moeten daarom onze toevlucht nemen tot een niet-experimentele wijze van effect-meting.

In tegenstelling tot Nagelkerke en Van Montfrans zijn wij van mening dat de door ons gebruikte opzet, dat soms het „regression-discontinuity design” genoemd wordt, daartoe zeer geschikt is. Er is gelukkig voldoende literatuur voorhanden om onze opvatting te ondersteunen. Voor zover ons bekend is het „regression-discontinuity design” voor het eerst voorgesteld door Campbell.<sup>12</sup> Onlangs is het te onzent door Visser beschreven.<sup>3</sup> Van der Lee,<sup>4</sup> die de methode toegepast heeft op het materiaal verzameld in het COPIH-

onderzoek,<sup>5</sup> heeft verschillende analyse-varianten vergeleken. Zijn conclusie is dat onder de gebruikelijke aannames (bivariate normaliteit, snijpunt van regressielijnen op grenswaarde) en bij voldoende grote aantallen, de door ons gehanteerde analysevorm voldoet. Bij kleinere aantallen is er ook een oplossing, waarvoor we korthedshalve naar Visser verwijzen.<sup>3</sup>

### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Thistlewait DL, Campbell DT. Regression discontinuity analysis: an alternative to the ex post fact experiment. J. Educ Psychol 1964; 51: 309-17.  
<sup>2</sup> Cook TD, Campbell DT. Quasi-experimentation. Design and analysis issues for field settings. Chicago: Rand McNally, 1979.  
<sup>3</sup> Visser RA. On quantitative longitudinal data in psychological research. Leiden, 1983. Proefschrift.  
<sup>4</sup> Lee APM van der. Het schatten van een interventie effect zonder controlegroep. Leiden: Vakgroep Methoden en Technieken, Subfaculteit Psychologie, 1983. Rapport.  
<sup>5</sup> Bonjer FH. Eindrapport van de COPIH. Leiden: Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, 1983.

Rotterdam, november 1983

J. MAAS  
A. HOFMAN  
H.A. VALKENBURG

## Lotgevallen van geneesmiddelen in het lichaam

Collega Breimer geeft in fig. 2 van zijn uitstekend overzichtsartikel het farmacokinetisch profiel van een aantal benzodiazepine-hypnotica, die alle hetzelfde werkingsprofiel bezitten maar die verschillend snel uit het plasma worden geëlimineerd.<sup>1</sup> Snelle eliminatie uit plasma wil echter nog geenszins een snelle eliminatie uit de weefsels of cellen betekenen. Integendeel, wij vonden in ons laboratorium dat bijvoorbeeld cytostatica van de antracyclinengroep zeer snel uit het plasma verdwijnen, terwijl deze stoffen nog dagen nadien intracellulair aanwezig blijven. Uit de fig. 2 blijkt bijvoorbeeld dat triazolam (Halcion) het snelst van alle benzodiazepinen wordt geëlimineerd, terwijl deze stof klinisch zeker veel meer bijwerkingen toont dan nitrazepam (Mogadon), dat vrij langzaam wordt geëlimineerd.

Op grond van dit soort farmacokinetisch onderzoek werd door de klinische farmacologen van het St. Radboudziekenhuis te Nijmegen ten onrechte een aantal benzodiazepinen uit het formularium geschrapt en andere aanbevolen. Dit is een voorbarige en niet ongevaarlijke interpretatie van onvolledige farmacokinetische gegevens. Terecht stelt collega Breimer dat dit type farmalogisch onderzoek onvoldoende is om hieruit conclusies te trekken aangaande farmacologische effecten.

Er zal nog veel onderzoek naar intracellulaire concentraties en klinische effecten moeten plaatsvinden, alvorens men op grond van plasmaverdwijningsnelheden praktische conclusies mag trekken of aanbevelingen mag doen ten aanzien van beleidsinstanties.

### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Breimer DD. Lotgevallen van geneesmiddelen in het lichaam. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 1233-5.

Nijmegen, juli 1983

C. HAANEN

Collega Haanen wijst erop dat snelle eliminatie van geneesmiddelen uit plasma niet tevens snelle eliminatie uit de weefsels of cellen hoeft te betekenen en als voorbeeld worden de cytostatica genoemd. Voor die klasse van stoffen is dat ook heel begrijpelijk, omdat deze zich vaak irreversibel binden aan bepaalde macro-moleculen of in een endogeen stofwisselingsproces worden opgenomen, zodat hun lotgevallen verder niet meer of nauwelijks samenhangen met concentratiegradiënten e.d. Veruit de meeste andere geneesmiddelen (lichaamsvreemde stoffen in het algemeen) zullen echter in het lichaam voortdurend bewegen van plaatsen met hogere naar die met lagere concentraties (vrije diffusie). Dat heeft tot gevolg dat toch enige tijd na toediening het concentratieverloop van een stof in de weefsels parallel zal zijn aan dat in het plasma, waarbij het wel zo kan zijn dat de eliminatiesnelheid uit plasma voor een deel wordt bepaald door (terug)diffusie uit de weefsels. Met dierproeven is dit uitvoerig aangetoond, ook voor benzodiazepinen, en er is geen reden om aan te nemen dat dit bij de mens anders zou zijn. Men moet inderdaad voorzichtig

zijn vergaande conclusies te trekken en beleidsbeslissingen te nemen uitsluitend op grond van farmacokinetische gegevens. Voor diazepam is bijvoorbeeld bij gezonde vrijwilligers vastgesteld dat een éénmalige dosering van 5 of 10 mg slechts enkele uren een verminderd prestatievermogen tot gevolg had, terwijl toch de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en één van zijn actieve metabolieten betrekkelijk lang is. Anderzijds is voor verschillende andere benzodiazepinen aangetoond dat er een redelijk verband bestaat tussen hun eliminatiesnelheid uit het plasma en hun werkingsduur.

Voor wat betreft triazolam (Halcion) is er geen enkel hard bewijs dat de destijds in Nederland vermoede ernstige bijwerkingen zouden samenhangen met de kinetiek van de stof. Tegenwoordig wordt dit slaapmiddel op zeer grote schaal in het buitenland toegepast (onlangs ook geregistreerd in de V.S.), echter in aanzienlijk lagere doseringen dan destijds in Nederland gebruikelijk was.

Leiden, augustus 1983

D.D. BREIMER

## BERICHTEN

### Buitenland

#### DUITSE BONDSREPUBLIEK

*Legionella*-besmetting in de Duitse Bondsrepubliek. – De legionairsziekte beschouwde men in het begin als een zeldzame infectieziekte die slechts zou voorkomen onder bijzondere omstandigheden, zoals gebreken in het airconditioningsysteem in gebouwen. Intussen is gebleken dat er sprake is van een endemische ziekte waarvan de verwekkers overal in de natuur voorkomen en vooral in het water worden aangetroffen. Dit laatste geldt zowel voor sloot en plas als voor drinkwater, warm-waterleidingen en airconditioninginstallaties. De oorspronkelijk (1977) gevonden verwekker, *Legionella pneumophila*, bleek meer dan 20 familieleden te hebben die ziekte kunnen veroorzaken. Het eerst ontdekte *L. pneumophila* serotype 1 werd tot nu toe het meest aangetroffen bij ziekte. Thi Minh Chau Ly en H.E. Müller hebben getracht zich een beeld te vormen van de verspreiding van Legionellae in de stad Brunswijk. Zij onderzochten 2290 sera die voor ander serologisch onderzoek waren ingezonden, op het voorkomen van legionella-antistoffen. Zij vonden in ca. 1% antistoffen tegen één van de 5 antigenen: *L. pneumophila* type 1-4 en *L. micdadei* die duiden op een infectie (reciproke titer  $\geq 128$ ). Het aantal infecties met *L. micdadei* bleek gering te zijn. Van de andere 4 antigenen kwam *L. pneumophila* type 3 het zwakst tot uitdrukking. Bij jongeren werden lagere antistoftiters gevonden dan bij ouderen en bij vrouwen lagere dan bij mannen. Omdat de antistoffen tegen Legionellaceae meestal binnen één jaar niet meer aantoonbaar zijn concluderen de onderzoekers tot een besmettingsincidentie van 1% per jaar. De besmetting veroorzaakt volgens Amerikaanse gegevens in 10% van de gevallen klinische infecties. Deze verschillen in ernst van lichte griep tot zware longontsteking, welke laatste vorm in 10% van de gevallen voorkomt. Voor Duitsland betekent dit ca. 6000 patiënten per jaar met de echte legionairsziekte. De sterfte bedraagt 15-20%. De schrijvers menen dat deze cijfers nog te weinig bekend zijn en dat onvoldoende wordt beseft dat de Legionellae na de

pneumokokken de belangrijkste oorzaak zijn van pneumonie. (Dtsch Med Wochenschr 1983; 108: 1508-11).

#### GROOT-BRITANNIË

*Het tekort aan behandelingsmogelijkheden voor patiënten met nierinsufficiëntie.* – In vergelijking met andere landen zijn in Engeland de mogelijkheden voor de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie beperkt. Per miljoen inwoners beschikt men er over 1,1 behandelingscentrum tegen in Italië 5,9, Duitsland 4,4, Spanje 4,3 en 3,7 in Frankrijk. Ook in de DDR (2,8) en Joegoslavië (3) beschikt men over meer van dergelijke centra. Het aantal nieuwe patiënten per 1.000.000 inwoners dat jaarlijks door de Engelse centra kan worden geaccepteerd voor behandeling bedraagt 25,4. Dit is minder dan in de meeste Europese landen. In Duitsland, Frankrijk en Italië ligt dit cijfer boven 40. Het gebrek aan behandelingsmogelijkheid treft in de eerste plaats ouderen. De toeneming van het aanbod van nieuwe patiënten in alle Europese landen betrof vooral de leeftijdsklasse boven 50 jaar. Terwijl echter de verhouding van onder en boven 50-jarigen in de laatste 10 jaar in de andere landen toenam van 0,3 tot 1 bleef die in Engeland achter met 0,6. De diabetici met nierinsufficiëntie worden ook onvoldoende geholpen. Van de 500 patiënten met deze gecombineerde afwijkingen die jaarlijks worden geregistreerd worden er slechts 80 (16%) via de centra behandeld. In verschillende plaatsen komen dergelijke patiënten, die bovendien blind zijn, in het geheel niet in aanmerking. De bovenstaande cijfers zijn waarschijnlijk geflatteerd. Het gebrek aan behandelingsmogelijkheid zal een remmende invloed hebben op de neiging van de artsen om patiënten naar de centra te verwijzen. Men spreekt hier van „negatieve selectie”. In een televisieprogramma „A lottery for life” werd dit begrip een medisch eufemisme genoemd voor „murder by neglect”. Men schat het totaal aantal patiënten met nierinsufficiëntie dat jaarlijks van behandeling verstoken blijft op 2000. De behandelingskosten van deze patiënten zouden een extra uitgave vergen van £ 50.000.000 per jaar. De schrijver A.J. Wing, die voorzitter is van de European