

## VU Research Portal

### **Dwalingen in de methodologie: XXXIII De ethiek van de schatting van de steekproefomvang\_minder personen nodig bij eenzijdige dan bij tweezijdige statistische toetsing**

Knottnerus, J.A.; Bouter, L.M.

#### ***published in***

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde  
2001

#### ***document version***

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

#### ***citation for published version (APA)***

Knottnerus, J. A., & Bouter, L. M. (2001). Dwalingen in de methodologie: XXXIII De ethiek van de schatting van de steekproefomvang\_minder personen nodig bij eenzijdige dan bij tweezijdige statistische toetsing. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 145, 1051-1054.

#### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

#### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

- <sup>25</sup> Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999;81:14-7.
- <sup>26</sup> Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80:566-9.
- <sup>27</sup> Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457-62.
- <sup>28</sup> Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-8.
- <sup>29</sup> Meer FJ van der, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 1996;76:12-6.
- <sup>30</sup> Marchetti M, Pistorio A, Barosi G. Extended anticoagulation for prevention of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden – cost-effectiveness analysis. *Thromb Haemost* 2000;84:752-7.
- <sup>31</sup> Belt AGM van den, Hutten BA, Prins MH, Bossuyt PMM. Duration of oral anticoagulant treatment in patients with venous thromboembolism and a deficiency of antithrombin, protein C or protein S – a decision analysis. *Thromb Haemost* 2000;84:758-63.
- <sup>32</sup> Middeldorp S, Henkens CMA, Koopman MMW, Pampus ECM van, Hamulyak K, Meer J van der, et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:15-20.
- <sup>33</sup> Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81:198-202.

Aanvaard op 20 maart 2001

## Voor de praktijk

# *Dwalingen in de methodologie. XXXIII. De ethiek van de schatting van de steekproefomvang: minder proefpersonen nodig bij eenzijdige dan bij tweezijdige statistische toetsing*

J.A.KNOTTNERUS EN L.M.BOUTER

Terwijl het ethische debat over het klinische experiment in het algemeen gericht is op 'informed consent' en verwante onderwerpen, is het nog niet erg gebruikelijk de schatting van de benodigde steekproefomvang op haar ethische implicaties te beoordelen. Deze implicaties kunnen echter aanzienlijk zijn, zowel wat betreft het aantal personen dat de experimentele interventies moet ondergaan als wat betreft het aantal klinische uitkomsten (eindpunten) of bijwerkingen dat benodigd is voordat men kan besluiten over de eventuele meerwaarde van een behandeling.

In het gebruikelijke klinische experiment, de gerandomiseerde gecontroleerde trial, wordt de uitkomst bij een groep personen die de experimentele interventie ondergaat vergeleken met de uitkomst in een groep die een referentie-interventie (ook wel controle-interventie) ondergaat. Om voldoende bewijs te kunnen verzamelen om een eventueel aanwezig klinisch relevant verschil tussen beide interventies te kunnen ontdekken, dient men een minimumaantal personen per groep in het onderzoek op te nemen.<sup>1</sup> Tegelijkertijd is het, vanuit een ethisch oogpunt en teneinde efficiënt met onderzoeks-

## SAMENVATTING

– In de berekening van de steekproefomvang van klinische trials gaat men meestal uit van tweezijdige statistische toetsing. Daarbij is een groter aantal proefpersonen vereist dan bij eenzijdige toetsing, en er zal een groter aantal primaire onderzoeksuitkomsten bereikt moeten worden voordat een conclusie kan worden getrokken.

– Het is daarom ethisch van belang om na te gaan in welke gevallen eenzijdige toetsing de voorkeur verdient.

– Eenzijdige statistische toetsing verdient de voorkeur wanneer de onderzoekshypothese eenzijdig gericht is (is interventie A beter dan interventie B?) of wanneer alleen een duidelijke meerwaarde van A ten opzichte van B klinische consequenties heeft (bijvoorbeeld als A belastender is dan B). Bij het schatten van het benodigde aantal patiënten dient men dan uit te gaan van eenzijdige toetsing.

– Ook als er sprake is van het testen van een nieuwe interventie door vergelijking met een placebobehandeling of met niet-behandelen, is eenzijdige toetsing een adequaat uitgangspunt voor het schatten van het benodigde aantal proefpersonen.

middelen om te gaan, vereist dat men de steekproefomvang niet groter maakt dan noodzakelijk is.

Voor de schatting van de minimale steekproefomvang gebruikt men statistische formules waarin een aantal basisgegevens moet worden ingebracht. Ten eerste is een specificatie vereist van het kleinste verschil in uitkomst (delta) dat men nog klinisch relevant genoeg acht om te kunnen aantonen. Voorts moeten de onderzoekers vooraf aangeven welk risico zij nog aanvaardbaar vinden als het gaat om het maken van een type-I-fout (het vin-

Universiteit Maastricht, Onderzoeksinstituut voor Extramuraal en Transmurale Gezondheidszorg (ExTra), Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

Prof.dr.J.A.Knottnerus, hoogleraar Huisartsgeneeskunde.

Vrije Universiteit, Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek (EMGO), Amsterdam.

Prof.dr.L.M.Bouter, epidemioloog.

Correspondentieadres: prof.dr.J.A.Knottnerus (andre.knottnerus@hag.unimaas.nl).

den van een statistisch significant verschil wanneer de beide behandelingen in werkelijkheid equivalent zijn), respectievelijk om het maken van een type-II-fout (het niet vinden van een significant verschil wanneer er in werkelijkheid een verschil is van delta of meer). Ook is het van belang een zo goed mogelijk gedocumenteerde schatting te hebben van de verdeling van de uitkomstmaat in de controlegroep.<sup>1</sup> Tenslotte moet men een expliciete keuze maken tussen tweezijdige en eenzijdige statistische toetsing. Helaas wordt het belang hiervan dikwijls niet gezien.<sup>2-5</sup>

#### EEN- OF TWEEZIJDIG TOETSEN

Bij tweezijdig toetsen is men in staat het vooraf aangegeven minimale verschil, mits aanwezig, in beide richtingen van de bestudeerde vergelijking aan te tonen. Dat wil zeggen: als de experimentele behandeling een hoeveelheid 'delta' of meer beter is dan de referentiebehandeling, zal dat in het onderzoek waarschijnlijk gevonden worden, maar ook een vergelijkbaar voordeel van de referentiebehandeling ten opzichte van de experimentele therapie zal worden gevonden. De eenzijdige optie laat slechts een eenzijdige evaluatie toe. Dat doet zich bijvoorbeeld voor als men nagaat of de experimentele behandeling minstens een hoeveelheid delta beter is dan de referentiebehandeling, zonder daarbij te toetsen of de referentiebehandeling wellicht beter is dan de experimentele.

*Vereiste groepsgrootte.* In de gangbare praktijk van het schatten of beoordelen van de vereiste steekproefomvang wordt de tweezijdige benadering vrijwel altijd gevolgd, terwijl eenzijdige toetsing meestal niet aanvaardbaar wordt geacht omdat deze geen rekening houdt met de mogelijkheid dat de referentiebehandeling beter is.<sup>6</sup> Echter, om een vergelijkbaar verschil (delta) in uitkomst tussen twee interventies te kunnen ontdekken, moet de tweezijdige benadering 'betaald' worden met een aanzienlijk grotere benodigde steekproefomvang. In de tabel zijn getalenvoorbeelden gegeven waaruit blijkt hoe een en ander kan uitpakken. Als wordt uitgegaan van een maximaal aanvaardbare kans op een type-I-fout van 0,05 respectievelijk een type-II-fout van 0,20, en als wordt aangenomen dat de cumulatieve incidentie van het primaire eindpunt in de controlegroep gedurende de follow-up tijdens de trial 20% zal zijn, vereist het kunnen ontdekken van een klinisch relevant verschil in cumulatieve incidentie van 10% (delta) ten voordele van de experimentele interventie een minimale steekproefomvang van 157 personen per groep in het geval van eenzijdige toetsing, en van 199 per groep in het geval van tweezijdige toetsing. Het laatste geval zou dus inhouden dat in totaal 84 personen (namelijk  $2 \times (199 - 157)$ ) extra in het onderzoek zouden moeten worden opgenomen. Als, ceteris paribus, de verwachte incidentie van het primaire eindpunt in de controlegroep op 50% zou worden gesteld, zouden de overeenkomstige aantallen personen per groep die men nodig zou hebben om hetzelfde verschil van 10% te kunnen ontdekken respectievelijk 305 en 388 zijn (zie de tabel).<sup>7</sup> Dat betekent dat in de tweezijdige benadering 166 personen

Verskil tussen eenzijdige en tweezijdige statistische toetsing wat betreft het vereiste aantal patiënten in de onderzoeksgroepen, bij verwachte incidenties van de onderzoeksuitkomst van respectievelijk 20% en 50% in de controlegroep en een minimaal aan te tonen reductie van de incidentie met 10%, waarbij wordt uitgegaan van groepen van gelijke grootte, een type-I-fout van 0,05 en een type-II-fout van 0,20\*

minimaal aan te tonen verschil in incidentie	toetsing	
	eenzijdig	tweezijdig
<i>controlegroep: 20%; interventiegroep: 10%</i>		
vereiste groepsgrootte	157	199
primaire onderzoeksuitkomsten		
controlegroep	31	40
interventiegroep	16	20
totaal	47	60
verschil tussen controle- en interventiegroep	15	20
<i>controlegroep: 50%; interventiegroep: 40%</i>		
vereiste groepsgrootte	305	388
primaire onderzoeksuitkomsten		
controlegroep	153	194
interventiegroep	122	155
totaal	275	349
verschil tussen controle- en interventiegroep	31	39

\*Weergegeven zijn absolute aantallen afgerond op hele getallen.

meer in het onderzoek opgenomen zouden moeten worden, met een dienovereenkomstig verschil in belasting van patiënten, in haalbaarheid van het onderzoek en in kosten.

*Vereist aantal klinische eindpunten.* Niet minder relevant is het om te bezien hoe groot de verschillen in aantallen primaire onderzoeksuitkomsten zouden moeten zijn om het mogelijk te maken dat uit het onderzoek, gegeven de geformuleerde uitgangspunten, conclusies worden getrokken. In de tabel ziet men dat in de tweezijdige variant van het laatstgenoemde voorbeeld (met een incidentie in de controlegroep van 50%) het verschil in aantal primaire onderzoeksuitkomsten tussen beide groepen gemiddeld 8 groter zal moeten zijn dan bij eenzijdige toetsing (31 in de eenzijdige optie versus 39 in de tweezijdige optie) alvorens men kan concluderen dat de experimentele behandeling beter is dan de referentiebehandeling. Indrukwekkender is nog dat het totale aantal verwachte eindpunten bij tweezijdige toetsing maar liefst 74 (349 - 275) groter zal zijn dan bij eenzijdige toetsing. In het voorbeeld met de lagere incidenties zijn deze verschillen geringer, maar ze blijven relevant. Zeker als deze onderzoeksuitkomsten ernstige morbiditeit of sterfte betreffen, gaat het om een zeer aanzienlijke 'prijs' die men voor tweezijdige toetsing betaalt. Die prijs zou alleen betaald mogen worden als daarvoor specifieke argumenten kunnen worden aangevoerd. Het belang van patiënten en proefpersonen verlangt daarom eerder 'eenzijdig tenzij' dan 'tweezijdig tenzij'.

*Relatie met het betrouwbaarheidsinterval.* Bij het bepalen van de steekproefomvang die nodig is om een vooraf gedefinieerd klinisch relevant effectverschil (delta) nog te kunnen aantonen, kan men de probleemstelling

ook als volgt formuleren: de steekproef moet zo groot zijn dat het gewenste betrouwbaarheidsinterval rond de puntschatting van het nog klinisch relevant geachte effectverschil de neutrale waarde (geen effectverschil) niet mag omvatten. Deze benadering is qua statistische grondslag niet principieel verschillend van de in de vorige alinea geschetste. De beantwoording van de vraag wat een verantwoorde (niet te kleine, maar ook niet te grote) steekproefomvang is, zal afhangen van het nog juist als klinisch relevant beschouwde effectverschil (puntschatting), de vooraf te definiëren gewenste breedte van het betrouwbaarheidsinterval (bijvoorbeeld 95% of 90%) rond de puntschatting, en de vooraf vastgestelde aanvaardbare kans op een type-II-fout. Als men primair geïnteresseerd is in de vraag of de naar de neutrale waarde gerichte grens van het aldus gedefinieerde interval rond de relevant geachte minimale puntschatting de neutrale waarde al dan niet bereikt (hetgeen voor de beantwoording van de klinische vraag voldoende kan zijn), heeft men een situatie die analoog is aan eenzijdige toetsing. In dit geval zou men ervoor kunnen kiezen die grens aan het 90%-betrouwbaarheidsinterval te ontleenen, hetgeen overeenkomt met eenzijdige toetsing op basis van een type-I-fout van 0,05. Naarmate men een grotere steekproefomvang kiest, zal het betrouwbaarheidsinterval rond de puntschatting smaller zijn, waarmee dus de precisie van die puntschatting toeneemt. Men zal dan in staat zijn een kleiner effectverschil nog aan te tonen. De vraag in hoeverre dit verschil nog klinisch relevant is, is nu juist een vraag die men aan het begin van het onderzoek moet stellen teneinde de benodigde steekproefomvang te kunnen bepalen.

#### BESCHOUWING

Bij het kiezen tussen een eenzijdige en een tweezijdige benadering moet men zich realiseren dat het opstellen van een onderzoekshypothese geen prijsschieten is, maar dat de hypothese uitdrukking geeft aan wetenschappelijke onzekerheid met betrekking tot een op zichzelf plausibel, mogelijk klinisch relevant effect.<sup>8-10</sup> Voordat men een trial begint, is men namelijk niet geheel onwetend ten aanzien van wat getoetst moet worden. De vraag is in de regel niet: 'Is de experimentele behandeling beter dan, gelijk aan, of slechter dan de referentiebehandeling?' Veeleer gaat het om de vraag: 'Is de experimentele behandeling inderdaad beter dan de referentiebehandeling?', waarbij ervan wordt uitgegaan dat een voordeel van de eerste ten opzichte van de laatste een redelijke, maar onvoldoende getoetste hypothese is. De onderzoeksvraag is dan hypothesegestuurd en daarmee typisch eenzijdig van karakter.

Als men de mogelijkheid niet kan uitsluiten dat de experimentele behandeling slechter is dan de controle-interventie, kan het belangrijk zijn dat deze mogelijkheid met een tweezijdige benadering wordt getoetst. Dat is echter uitsluitend klinisch relevant als zo'n resultaat de bestaande praktijk zou beïnvloeden. Als de te verwachten weging van gunstige en ongunstige effecten van de experimentele behandeling zo zou uitvallen dat alleen een duidelijke superioriteit van deze behandeling

aangaande de primaire onderzoeksuitkomsten relevant is, vormt het niet kunnen vinden van een relevant verschil een ondersteuning van de controlebehandeling. Zelfs als de beide interventies vergelijkbare effecten zouden hebben ten aanzien van primaire uitkomsten, complicaties en bijwerkingen, kan de belasting voor de patiënt nog aanzienlijk verschillen. Indien bijvoorbeeld carotisendarteriëctomie voor asymptomatische patiënten niet aantoonbaar betere prognostische resultaten oplevert dan een niet-chirurgische therapie, verdient de laatste de voorkeur omdat deze minder invasief is voor de patiënt.<sup>11</sup> En als men geen voordeel kan vinden van antistollingsbehandeling ten opzichte van acetylsalicylzuurtherapie bij de preventie van beroerten bij eerste-lijnspatiënten met non-valvulair boezemfibrilleren, is acetylsalicylzuur het geneesmiddel van keuze. Antistollingsbehandeling heeft namelijk specifieke nadelen: ze vereist regelmatig bloedonderzoek en maakt de patiënt afhankelijker van medische zorg.<sup>12</sup>

*Criteria voor eenzijdig toetsen.* In het licht van deze overwegingen kan, als uitgangspunt voor de schatting van het benodigde aantal te onderzoeken personen, eenzijdige toetsing als voorkeursbenadering worden gehanteerd wanneer (a) de te toetsen hypothese duidelijk eenzijdig is of (b) slechts een duidelijk voordeel van de experimentele behandeling ten opzichte van de referentiebehandeling voor de praktijk consequenties zou hebben, bijvoorbeeld als de experimentele interventie voor de patiënt belastender of extra invasief is.<sup>13</sup>

Volgens deze denklijn zal, als de referentiebehandeling bestaat uit het afzien van behandeling of uit een placebo-interventie, een experimentele behandeling duidelijk beter moeten zijn om als zinvolle optie beschouwd te kunnen worden. Derhalve is, in tegenstelling tot wat terzake dikwijls wordt gepraktiseerd, eenzijdige toetsing een adequaat uitgangspunt voor het berekenen van de gewenste steekproefomvang van trials met een onbehandelde of met placebo behandelde controle-groep, zoals die vaak worden uitgevoerd om nieuwe interventies uit te testen.

Wij moeten ons uiteraard realiseren dat bij het beslissen over behandelingen van eerste keuze in de praktijk de situatie vaak ingewikkelder is dan het trekken van conclusies op grond van slechts één enkele trial. Het geheel van wetenschappelijke kennis bestaat in de regel uit een mozaïek van onderzoeken, waarbij sommige resultaten ook inzicht geven in de grootte van effecten in verschillende relevante subgroepen. Met behulp van meta-analyse en statistische pooling kan dan een krachtige wetenschappelijke basis voor medische besluitvorming ontstaan. In feite wordt daarmee het vraagstuk van de 'optimale steekproefgrootte' boven het niveau van een enkele trial uitgetild. Het gaat dan om de vraag: welke mate van onzekerheid is – een goede systematische review of een goede meta-analyse van eerder verrichte onderzoeken in aanmerking genomen – voldoende om een nieuw onderzoek van hetzelfde onderwerp te rechtvaardigen? Zou men bij de steekproefomvang en de analyse van een nieuw onderzoek moeten uitgaan van eenzijdige of tweezijdige toetsing, gezien de onder-

zoekshypothese, het reeds bestaande bewijsmateriaal, de medisch-praktische implicaties van de te bestuderen interventie, en de te vergelijken behandelingsopties? Hoe groot zou een nieuw onderzoek moeten zijn om in totaal voldoende statistisch onderscheidingsvermogen ('power') te bereiken in aanvulling op de reeds uitgevoerde onderzoeken? En kan men, prospectief, een aantal onderling samenhangende onderzoeken ontwerpen en uitvoeren die van voldoende gezamenlijke omvang zijn om achteraf gepoold geanalyseerd te kunnen worden? Deze laatste vraag is onder meer van belang als het gaat om onderwerpen die moeilijk in één (mega)onderzoek zijn onder te brengen en waarbij de diverse deelnemende centra de eigen regie willen blijven voeren en bijvoorbeeld aan het gemeenschappelijke kernonderzoek eigen deelvragen willen kunnen toevoegen. Het betreft hier complexe vraagstukken die, gezien de ontwikkelingen in het klinisch-wetenschappelijk onderzoek in relatie tot de toenemende betekenis van 'evidence-based' geneeskunde en systematische (ook prospectief te plannen) reviews, belangrijke uitdagingen vormen voor methodologen.

Bij het testen van nieuwe, nog niet eerder bestudeerde interventies en het evalueren van nog niet eerder met elkaar vergeleken interventies, waarbij nog geen resultaten van eerdere trials beschikbaar zijn, moet men zich echter blijven richten op het ontwerpen van een (eerste) trial van een passende omvang.

#### CONCLUSIE

Bij het vooraf schatten van het benodigde aantal te onderzoeken personen in één enkel onderzoek, verdient eenzijdige toetsing meer aandacht. Dit geldt met name wanneer de onderzoekshypothese duidelijk eenzijdig gericht is of wanneer alleen een duidelijke meerwaarde van de experimentele behandeling ten opzichte van de referentiebehandeling voor de praktijk consequenties zou hebben. Dit is bijvoorbeeld het geval als de referentiebehandeling aanzienlijk minder belastend is.

De informatie in dit artikel werd ook gepubliceerd in *Journal of Clinical Epidemiology* (2001;54:109-10) met als titel 'The ethics of sample size: two-sided testing and one-sided thinking'.

#### ABSTRACT

*Roaming through methodology. XXXIII. The ethics of sample size estimation: less study subjects needed for one-sided than for two-sided statistical testing*

– In sample size calculations for clinical trials, two-sided statistical testing is the usual starting point. Compared with one-sided testing, this option requires the inclusion of a larger number of study subjects, and a larger number of study events will be needed before a conclusion can be reached.

– It is therefore ethically relevant to consider in which situations one-sided testing should be the preferred option.

– One-sided statistical testing is preferable when the research hypothesis is one-sided (is intervention A better than intervention B?), or when only a clearly better result for A compared to B will have clinical consequences (e.g. if A is more cumbersome or more invasive to the patient than B). For the estimation of the number of study subjects needed, one-sided testing should then be assumed.

– If a new intervention is to be tested by comparison with placebo treatment or with absence of treatment, one-sided testing is an adequate starting point for sample size estimation.

#### LITERATUUR

- 1 Pocock SJ. Clinical trials, a practical approach. Chichester: Wiley; 1983.
- 2 Dunnett CW, Gent M. An alternative to the use of two-sided tests in clinical trials. *Stat Med* 1996;15:1729-38.
- 3 Peace KE. The alternative hypothesis: one-sided or two-sided? *J Clin Epidemiol* 1989;42:473-6.
- 4 Bland JM, Altman DG. One and two sided tests of significance. *BMJ* 1994;309:248.
- 5 Koch GG. One-sided and two-sided tests and p values. *J Biopharm Stat* 1991;1:161-70.
- 6 Walker AM. Low power and striking results – a surprise but not a paradox. *N Engl J Med* 1995;332:1091-2.
- 7 Machin D, Campbell MJ. Statistical tables for the design of clinical trials. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987.
- 8 Avins AL. Can unequal be more fair? Ethics, subject allocation, and randomised clinical trials. *J Med Ethics* 1998;24:401-8.
- 9 Feinstein AR, Concato J. The quest for 'power': contradictory hypotheses and inflated sample sizes. *J Clin Epidemiol* 1998;51:537-45.
- 10 Knottnerus JA. Gezondheidszorg in extramurale settings. *Ethiek en Recht in de Gezondheidszorg* 1997;IV:151-94.
- 11 Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *BMJ* 1998;317:1477-80.
- 12 Hellemons BSP, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJA, Lemmens Th, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-64.
- 13 Riffenburgh RH. Statistics in medicine. San Diego: Academic Press; 1999.

Aanvaard op 14 december 2000

#### Bladvulling

*Kosten van heelkundige assistentie van een geneesheer verbonden aan een strafgevangenis*

De Algemeene Rekenkamer heeft bezwaar gemaakt een declaratie van een arts te Sneek te verevenen wegens verrichte tracheotomie, ter assistentie en op verzoek van den geneesheer aan de gevangenis aldaar; de operatie was geschied op het zontje van een oppasser. Daar de gevangenis-arts ook belast is met de genees- en heelkundige behandeling der beamtten en hun gezinnen, meende de Algemeene Rekenkamer, dat de kosten der assistentie niet ten laste van het Rijk mochten komen. De Minister van Justitie vereenigde zich eerst met dit oordeel, maar kwam er later op terug, nadat hem uit een schrijven van den Inspecteur van den geneeskundigen dienst der landmacht was gebleken, dat men te doen had in dit geval met een operatie, onmogelijk door den gevangenis-arts alleen te verrichten, zonder den patiënt in nog grooter levensgevaar te brengen, dan waarin hij reeds verkeerde, zoodat assistentie noodzakelijk was, terwijl de tijd tot het vragen van 'sMinisters machtiging ontbrak. De Kamer, hoewel niet van 'sMinisters gevoelen zijnde, ging ten slotte toch tot de verevening over, nadat de Minister verklaard had, dat het bij het sluiten van het contract niet in de bedoeling had gelegen, dat de geneesheer eventueel het salaris van den mede-operateur voor zijn rekening zou nemen.

(Berichten Binnenland. Ned Tijdschr Geneesk 1901;45II:628.)