

beduidende proteïnurie, is mij helaas niet bekend. Bij dergelijke patiënten op een eiwitbeperkt dieet is regelmatige controle van bijvoorbeeld lichaamsgewicht, serumalbumineconcentratie en 24-uurs-creatinine-uitscheiding dan ook wenselijk.

LITERATUUR

¹ Cameron JS. Lab Clin Med 1982; 99:755.

² Editorial. Lancet 1982; ii:1314.

³ Maschio G, et al. Kidney Int 1982; 22:371.

⁴ WHO-report. Food Nutr Bull 1979; supplement nr. 1.

Groningen, januari 1983

A.J.M. DONKER

Het falen van MrFit

Professor Meijler heeft naar aanleiding van het eerste MrFit-rapport zijn stokpaardje, de grote onbekende oorzaak van de coronariasclerose, weer eens van stal gehaald.¹ Maar ook als hij ooit gelijk krijgt, zal hij niet kunnen ontkennen dat een aantal factoren, met name roken, hypercholesterolemie en hypertensie, deze grote onbekende een stevig handje helpen en dat bij reductie van deze „risicofactoren” het proces vertraagd wordt en zelfs in regressie kan gaan.

Wat staat er namelijk in het MrFit-rapport? Er werd geen significant verschil in de sterftecijfers vastgesteld tussen de twee groepen, maar het risiconiveau daalde in beide groepen en de sterfte daalde in beide groepen. Men zou daarom alleen mogen concluderen dat de „special intervention” (S.I.), die neerkwam op medicamenteuze beïnvloeding van de verhoogde risicofactoren, géén voordelen biedt boven de „usual care” (U.C.), die hier bestond uit een jaarlijkse meting van de gebruikelijke risico's. Dit bewust maken van een verhoogd risico is blijkbaar al voldoende om het risicoprofiel in gunstige zin te wijzigen.

En misschien is één van de belangrijkste bevindingen van deze studie zelfs wel, dat langdurige behandeling van lichte hypertensie met diuretica toch een ongunstige invloed heeft op het serumcholesterolgehalte (door dehydratie?). Het zijn juist de kleine verhogingen en de combinaties daarvan, die op de lange duur de coronariasclerose versnellen. Dit is ook de reden van het grillige en pluriforme klinische beeld, omdat deze kleine verschillen ook lokaal in het vaatsysteem voorkomen. Een steun voor deze opvatting is te vinden in de zg. Oslostudie van Hjermann.² Daar werd bij normotensieven met een verhoogd risico door hypercholesterolemie en roken wél een significante reductie van de infarct-incidentie gevonden door interventie.

Ik meen dan ook dat het onverantwoord genoemd mag worden, bij de huidige stand van kennis over atherosclerose, negatieve uitspraken te doen over preventie. Om niet te spreken over „falen” bij het trekken van verkeerde conclusies!

LITERATUUR

¹ Meijler FL. Het falen van MrFit. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 2390-1.

² Hjermann I, et al. Lancet 1981; ii: 1303-10.

Tilburg, december 1982

T.L. MELLEMA

In zekere zin ben ik collega Mellema dankbaar dat hij in gespierde taal zijn standpunt weergeeft. Dat ontslaat mij van de verplichting hem in relativerende eufemismen van repliek te dienen. Het kan misschien niet zo veel kwaad, dat er af en toe stokpaardjes worden bereden. Voor sommige mensen immers is de aarde nog steeds plat. In ieder geval

zouden nog steeds zeer veel (althans meer dan nu) gezonde mensen dure dieetmargarines eten in de verwachting dat dat goed is voor hart en bloedvaten. En verder zou het collega Mellema wellicht tot nu toe zijn ontgaan, dat er toch nog een grote onbekende is in de zo simpel lijkende voorstelling die hij over het ontstaan van coronariasclerose uitdraagt. Dus dat is pure winst.

Maar nu het falen van MrFit. Het is maar net wat onder falen wordt verstaan. „The Wall Street Journal” van 6 oktober 1982 schreef „Heart attacks: A test collapses” en voorts: „After two decades of controversy, the cholesterol question remains unsolved. And this may be the biggest failing of a huge heart attack study that came to be known as MrFit”. Gelukkig sta ik dus niet alleen, ook al is „The Wall Street Journal” geen gerenommeerd wetenschappelijk tijdschrift.

Maar ook in een editorial in The Lancet dat welwillend staat tegenover preventie en epidemiologie kan men lezen; „We have learned that it was a mistake to expect even good trials to provide proof. They have added importantly to the evidence, but the doubters can still doubt.”¹ Ik heb van die belangrijk toegenomen „evidence” niet veel gemerkt, maar zeer zeker twijfel ik nog en eerder meer dan minder, na MrFit! Gelukkig dat collega Mellema zijn geloof heeft behouden: „Het zijn juist de kleine verhogingen en de combinaties daarvan, die op de lange duur de coronariasclerose versnellen.” „Kleine verschillen ook lokaal in het vaatsysteem, . . .”, maar door wie en waar waargenomen? Uitspraken zonder inhoud, we weten er niets van.

Ook blijkt de gedachte, dat het gelijktijdig of in samenhang met elkaar voorkomen van verschijnselen een causale relatie betekent, onuitroeibaar. Durrer citeert in zijn diereede een stelling van Wilson die als volgt luidde: „It has been conclusively demonstrated by hundreds of experiments that the beating of tam-tams will restore the sun after an eclipse”.²

Het feit dat in beide groepen van de MrFit-studie de sterfte daalde kan wel, maar hoeft dus geen gevolg te zijn van het dalen van het risiconiveau in beide groepen. Dat hier aan mag of misschien wel moet worden getwijfeld, blijkt uit het feit dat in sommige landen, waar men even „risicobewust” is als in de V.S., de sterfte niet daalde maar steeg, bijv. in Zweden en in Groot Brittannië.³ Een ander fascinerend verschijnsel, evenzeer in tegenspraak met het risicofactorenconcept, is de daling van sterfte bij mannen en de stijging van sterfte bij vrouwen en omgekeerd zoals in Frankrijk en Denemarken.³ De Oslo-studie is niet zonder meer vergelijkbaar met MrFit, omdat het hier om de combinatie van sterfte en het optreden van een hartinfarct gaat.⁴ De MrFit-gegevens van die combinatie worden op een later tijdstip gepubliceerd.

Het manipuleren van zogenaamde risicofactoren is niet hetzelfde als preventie, zelfs als daarna de incidentie van of sterfte door coronaire hartziekten daalt. Toegegeven, sigaretten roken is een slechte gewoonte, het hebben van hypertensie is ongezond en de combinatie hypercholesterolemie en atherosclerose wordt vaak waargenomen, maar deze constatering heeft weinig met preventie te maken. Ik ben niet tegen preventie, integendeel, het zou prachtig zijn als het op voorspelbare wijze zou kunnen; ik heb slechts bezwaar tegen de onkritische bewering dat het opsporen en beïnvloeden van risicofactoren hetzelfde is als de preventie van coronaire hartziekten, daarmee verwachtingen wekkend die niet kunnen worden waargemaakt.

Wat „onverantwoord” genoemd mag worden en welke „conclusies” goed of „verkeerd” zijn, zal de toekomst ons leren.

- ¹ Editorial. Trials of coronary heart disease prevention. *Lancet* 1982; ii: 803-4.
- ² Durrer D. Zondbok, leugenstoffeerder of nietige medicijnmeester. Dies-rede ter gelegenheid van de 351e Dies Natalis van de Universiteit van Amsterdam, 1983.
- ³ Report of a WHO Expert Committee. Prevention of coronary heart disease. Technical Report Series 678. Geneva: World Health Organization 1982.
- ⁴ Hjermann I, Velve Byre K, Hohne I, Leren P. Effect of diet and smoking. Intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981; ii: 1303-10.

Utrecht, januari 1983

F.L. MEIJLER

Het commentaar van Meijler op het MrFit-programma noopt tot enig commentaar.¹ Inderdaad kan men stellen dat dit groots opgezette en kostbare onderzoek, niet aan de verwachtingen heeft voldaan. De conclusies echter die Meijler hieruit trekt zijn m.i. aanvechtbaar. De belangrijkste oorzaak van het falen is, zoals ook in het commentaar in *JAMA* zelf wordt weergegeven, het feit dat in de controlegroep de vermindering in risicofactoren (zoals cholesterol en verhoogde bloeddruk) eveneens duidelijk optreedt, zij het in verminderde mate dan in de „speciale interventie (S.I.)”-groep. Daardoor is het met grote waarschijnlijkheid te verklaren dat de sterfte aan coronaire ziekten en andere ziekten in verband met atherosclerose in deze controlegroep ook belangrijk daalde: het mogelijke verschil met de S.I.-groep werd hierdoor duidelijk verkleind, waardoor het niet meer binnen de grenzen van significantie viel. (Er was overigens wel degelijk een verschil ten gunste van de S.I.-groep.) Dit kan er alleen maar op wijzen dat de controlegroep, die immers naar de eigen behandelende arts werd verwezen, mét mededeling – ook aan de patiënt – van het verhoogde risico, eveneens redelijk goed werd behandeld.

Dat dit zo is, moge blijken uit de feiten dat het sigarettengebruik in de controlegroep belangrijk daalde en dat het aantal patiënten met een verhoogde bloeddruk dat hiervoor actief werd behandeld belangrijk steeg gedurende de observatieperiode. Wat overduidelijk naar voren komt, is dat het aantal te verwachten doden, berekend naar de toen bekende statistieken (ca. 8 jaar geleden) in de controlegroep in ruime mate hieronder bleef: dit mag dan misschien toch wel op rekening geschreven worden van de maatregelen die de „gewone” behandelende arts én patiënten zelf in het huidige tijdsgewricht nemen in het kader van preventie.

Hier wreekt zich dus dat de controlegroep geen echte controlegroep was, zoals dat bij een dergelijk vergelijkingsonderzoek toch noodzakelijk is; het zal trouwens niet meer mogelijk zijn onder de huidige omstandigheden ooit zo iets wel te testen. Het is immers onmogelijk om mensen, die van zichzelf weten dat ze een (sterk) verhoogd risico hebben, te verbieden(?) maatregelen te nemen om het risico te verlagen, zelf of met behulp van hun artsen. De conclusie die Meijler hieruit trekt: „dat in wezen preventie van ziekten waarvan we de oorzaak niet kennen weinig kans van slagen heeft”, kan niet uit de resultaten van dit onderzoek getrokken worden. Mijn conclusie zou eerder tenderen dat preventiemaatregelen wel degelijk zin blijken te hebben, doch dat er door een onjuiste keuze van de controlegroep geen significante verschillen met de zogenaamde intensieve behandelingsgroep geconstateerd konden worden; de controlegroep werd immers ook behandeld op zeer vergelijkbare wijze.

De opzienbarende berichtgeving dat in de groep van hypertensiepatiënten mét afwijkingen op het ECG een slechter

resultaat werd bereikt als deze met medicamenten werden behandeld, verdient zeer nauwkeurige bestudering. Uit onderzoek over dit onderwerp komt nogal eens naar voren dat de verbeterde prognose door hypertensiebehandeling niet bereikt wordt door vermindering van coronaire complicaties, behalve in de jongere leeftijdsgroepen.² Het MrFit-onderzoek betrof weer mannen van middelbare leeftijd. Bovendien zou ik een vraagteken willen plaatsen bij de gebruikte medicamenten, waarbij nadat een diureticum onvoldoende effect had gegeven, reserpine en (of) guanethidine werd voorgeschreven. Dit zijn toch medicamenten die in Europa nauwelijks meer worden gebruikt en waarvan het laatste verschillende ernstige complicaties veroorzaakt (o.a. orthostatische hypotensie).

LITERATUUR

- ¹ Meijler FL. Het falen van MrFit. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 2390-1.
- ² Hypertension, detection and follow-up program. Co-operative program II. Mortality by race – sex and age. *JAMA* 1979; 242: 2572-7.

Amsterdam, januari 1983

M. KOSTER

De daling van de sterfte in beide groepen van het MrFit-programma kan, maar hoeft geen gevolg te zijn van de maatregelen die de „gewone” behandelende arts en patiënten zelf in het huidige tijdsgewricht nemen in het kader van preventie. Het in samenhang voorkomen van verschijnselen is onvoldoende om daar een causaal verband aan te ontlenen. (Zie het citaat van een uitspraak van Wilson in de diesrede van Durrer.^{1,2} Coronarialijden is een ziekte of groep van ziekten die zich in haar pathogenese aan onze inzichten onttrekt. Deze stelling wordt gesteund door het tegenvallende resultaat van het MrFit-programma. Na 7 jaar ploeteren en het besteden van meer dan 100 miljoen dollar blijkt dan nu opeens dat de controlegroep geen echte controlegroep was. Als de conclusie „dat in wezen preventie van ziekten waarvan we de oorzaak niet kennen weinig kans van slagen heeft” niet gerechtvaardigd is voor een programma dat achteraf geen controlegroep blijkt te hebben en waarvan de resultaten, ook al voldoen die dan kennelijk aan het verwachtingspatroon van sommigen, niet noodzakelijkerwijs een gevolg zijn van de toegepaste interventie, welke conclusie is dan wel toegestaan?

Iets preventie noemen dat min of meer toevallig aan onze verwachtingen beantwoordt, is wetenschappelijk onzinnelijk. Het lijkt mij beter gewoon ruiterlijk toe te geven dat een gigantisch duur, omvangrijk en ambitieus programma niet heeft opgeleverd wat er van verwacht werd en dus heeft gefaald omdat bij de vraagstelling onvoldoende rekening werd gehouden met de uiterst complexe klinische realiteit.

LITERATUUR

- ¹ Durrer D. Zondbok, leugenstoffeerder of nietige medicijnmeester. Dies-rede ter gelegenheid van de 351e Dies Natalis van de Universiteit van Amsterdam, 1983.
- ² Meijler FL. Het falen van MrFit. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 352.

Utrecht, januari 1983

F.L. MEIJLER

De Multiple Risk Factor Intervention Trial werd onlangs (1982) in een omvangrijk verslag ter aarde besteld. Collega Meijler heeft hieraan in een Commentaar enige krokodilletranen gewijd.¹ Wat ik helaas in dit relaas mis, is een element van rechtgeaarde voorlichting. Het Commentaar als zodanig is een schijnvertoning, waardoor de lezers ernstig kunnen worden misleid.