

- 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.

„Zonder verder op de details van het rapport te willen ingaan, moet hier toch vermeld worden (welk een horreur overigens, dit Nederlands, redactie!) dat de sterfte in de met medicijnen behandelde hypertensiegroep (S.I.) groter was dan in de niet-behandelde (U.C.) groep.” Het is maar goed, dat collega Meijler zich niet de moeite heeft getroost op de verdere details in te gaan, want dit enkele detail is al in strijd met de waarheid. De crux van het onderzoek en zijn problematische uitkomsten is namelijk juist geweest dat de patiënten die niet in de speciale trial terechtkwamen, maar de U(sual) C(are)-groep werden binnengeloot, wel degelijk werden behandeld; en dit beleid bleek zeer effectief te zijn. De diastolische druk daalde in deze zogenaamde controle-groep van rond 100 mm tot onder 85 mmHg. Het verschil met de trial-groep was na 6 jaar slechts + 3,1 mm Hg!

Kortom, het onderzoek had betrekking op twee groepen patiënten; bij beide werd interventie gepleegd, met slechts een nuanceverschil in intensiteit. Dit is dan ook waarschijnlijk de reden, dat in *beide* groepen de cardiovasculaire sterfte veel lager uitviel (met minieme verschillen ten gunste van de „special care” groep) dan op basis van de „data bank” uit Framingham mocht worden verwacht.

Een pleidooi voor defaitisme en met drogredenen omklede alibivorming heeft met deze uitkomst dan ook opvallend weinig te maken. Inderdaad, kransslagaderpathologie is grillig in haar verschijningsvormen, en van de pathogenese weten wij nog te weinig af. Een soortgelijke uitspraak kan men op vele terreinen van de ziekteleer doen. Levercirrose uit zich als een uiterst polymorf ziektebeeld; de etiologie omvat stellig meer dan alleen alcoholmisbruik en hepatitis. Dit behoeft ons er nochtans niet van te weerhouden ons waar mogelijk preventief op te stellen ten opzichte van bijvoorbeeld alcoholmisbruik. Collega Meijler vervangt hier de formule van de grootste gemene deler door die van het grootste ongemene veelvoud.

Een veel zinniger commentaar vindt men in een Editorial in het bewuste JAMA-nummer (Lundberg 1982).² Hier krijgen de onderzoekers eveneens de nodige vegen uit de pan, maar dan wel op een reële basis. Onze Redactie zou kunnen overwegen dit Editorial integraal (al dan niet vertaald) over te nemen, als tegenwicht tegen meergenoemd Commentaar. Daar ik aanneem dat zij aan dit nuttige voorstel geen uitvoering zal geven, citeer ik de slotregels uit Lundbergs artikel: „We believe that the most encouraging finding in this study is the sharp diminution from expected death rates in *both groups*. Perhaps better education, altered life styles, and better medical care actually can have a widespread effect in diminishing deaths from coronary heart disease”. Merkwaardig, deze omkering van collega Meijler's „conclusie.” De lezer kan nu in ieder geval voor zichzelf uitmaken welke uitspraak hij het minst tendentius acht.

LITERATUUR

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

² Lundberg GD. JAMA 1982; 248: 1501.

Rotterdam, januari 1983

W.H. BIRKENHÄGER

Birkenhäger wijst mij terecht op een onvolledigheid want ook in de controlegroep (U.C.) werd een aantal, dus niet alle, mannen met hypertensie met medicijnen behandeld. Waar het echter om gaat, is, dat de sterfte in de niet behandelde U.C.-groep lager was dan in de wel behandelde S.I. (Speciale Interventie)-groep. In de door collega Birkenhäger ter lezing aanbevolen Editorial staat dan ook dat:

„The most intriguing data in the report are in table 7, where deaths from coronary heart disease are reported in greater numbers in the hypertensive patients with ECG abnormalities who receive drug treatment in the S.I. group than those in the U.C. group.” Het in dit verband vergelijken van levercirrose met „kransslagaderpathologie” is een niet toelaatbare simplificatie. Alcoholmisbruik is iets dat de (a.s.) patiënt zichzelf aandoet, terwijl hypertensiebehandeling iets is dat wij de patiënt aandoen. Zo is ook het roken van sigaretten een risicofactor van een totaal andere orde dan een verhoogd serumcholesterol of een te hoge arteriële bloeddruk.

We weten dat tegengaan van alcoholmisbruik sommige vormen van levercirrose kan voorkomen maar het is nog nooit aangetoond dat hypertensiebehandeling „kransslagaderpathologie” kan voorkomen evenmin overigens als coronaire hartziekten. Natuurlijk behoeft dat ons er niet van te weerhouden hypertensie op te sporen en waar nodig te behandelen, het noopt echter wel tot wetenschappelijke bescheidenheid en tot terughoudendheid in het doen van universele en krenkende uitspraken.

Utrecht, januari 1983

F.L. MEIJLER

Het commentaar op de uitkomst van de Multiple Risk Factor Intervention Trial in dit tijdschrift geeft aanleiding tot het plaatsen van enkele kanttekeningen.¹ Meijler doet het voorkomen alsof er tot op de dag van vandaag weinig tot niets bekend is over het ontstaan van atherosclerose. Bovendien haalt hij bij de bespreking van de resultaten twee essentieel verschillende zaken dooreen. Enerzijds atherosclerose, in dit verband als een ziekte van coronaire arteriën, en anderzijds de functionele en klinische manifestaties van deze ziekte. Zonder onderscheid te maken tussen beide aspecten heft hij desondanks waarschuwend de vinger tegen interventie maatregelen „zolang het pathofysiologische effect ervan onvoldoende voorspelbaar is”. Meijler kan daarin best het gelijk aan zijn kant hebben, maar de argumenten die hij hanteert kunnen helaas aanleiding geven tot misvattingen.

Het inzicht in de pathogenese van atherosclerose is in het voorbije decennium enorm verdiept, waarvoor wij naar recente overzichten kunnen verwijzen.²⁻⁶ Het is vrijwel algemeen geaccepteerd dat atherosclerose een multifactoriële ziekte is, te beschouwen als een proces van vaatwandbeschadiging en reparatie. De „klassieke” atherosclerotische plaque vertegenwoordigt een eindstadium. De pathomorfologie van atherosclerose van het coronariasysteem is dan ook variabel, zoals collega Meijler terecht opmerkt.

Dat de functionele gevolgen en de klinische manifestaties van atherosclerose van het coronariasysteem eveneens variabel zijn behoeft nauwelijks betoog. Volstaan kan worden met vast te stellen dat atherosclerose als een ziekte van de kransslagaderen één van de oorzaken kan zijn van een andere ziekte, het hartinfarct. Het behoeft dan ook niet te verbazen dat bij één en dezelfde patiënt niet altijd een direct verband hoeft te bestaan – en dan ook niet altijd kan worden aangetoond – tussen obstructieve afwijkingen van het coronariasysteem enerzijds en de klinische manifestaties van ischemie van de hartspier anderzijds. Het verbaast evenmin dat de veelheid aan mechanismen zich niet laat „vangen” in een interventiestudie die omwille van de praktische uitvoerbaarheid slechts een gering aantal risicofactoren omvat en beperkt blijft tot mannen tussen 35 en 57 jaar met een reeds bestaand „risicofactorenprofiel” en waarvan de resultaten zijn beoordeeld na een observatieperiode van gemiddeld 7 jaar. De uitkomst van dit onderzoek