

## 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