

UYA

UHA
B 76
(1)

TNO-rapport
PG 95.032

Bloeddruk en sterfte bij hoogbejaarden

TNO Preventie en Gezondheid
Collectieve Preventie

Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

Telefoon 071 18 18 18
Fax 071 17 63 82

auteur(s):
H.C. Boshuizen
G.J. Izaks
S. van Buuren
G.J. Ligthart

datum:
juni 1995

TNO Preventie en Gezondheid
Gorterbibliotheek

04 JUL 1995

Postbus 2215, 2301 CE Leiden

Stamboeknummer

13175

Alle rechten voorbehouden.
Niets uit deze uitgave mag worden
vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt
door middel van druk, fotokopie, microfilm
of op welke andere wijze dan ook, zonder
voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd
uitgebracht, wordt voor de rechten en
verplichtingen van opdrachtgever en
opdrachtnemer verwezen naar de
Algemene Voorwaarden voor onderzoeks-
opdrachten aan TNO, dan wel de
betreffende terzake tussen partijen
gesloten overeenkomst.
Het ter inzage geven van het TNO-rapport
aan direct belanghebbenden is toegestaan.

© 1995 TNO



CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Bloeddruk

Bloeddruk en sterfte bij hoogbejaarden / auteurs: H.C.

Boshuizen ... [et al.]. - Leiden : TNO Preventie en

Gezondheid, Collectieve Preventie

TNO-rapport PG 95.032. - Met lit. opg.

ISBN 90-6743-377-2

Trefw.: bloeddruk.

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f 34,65 (incl. BTW) op postbankrekeningnr.

99.889 ten name van het TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer 95.032.

INHOUD	pagina
SAMENVATTING	i
1. INLEIDING	1
1.1 Aanleiding tot het onderzoek	1
1.2 Vraagstelling van het onderzoek	4
1.3 Opzet van dit verslag	5
2. LITERATUUR	6
2.1 Inleiding	6
2.2 Epidemiologische gegevens	7
2.2.1 Het effect van bloeddruk op sterfte bij 80-jarigen en ouder	7
2.2.2 Invloed van leeftijd op de relatie bloeddruk en sterfte	10
2.2.3 Samenvatting van de epidemiologische gegevens	15
2.3 Gegevens uit clinical trials	16
2.4 Mechanismen in het ontstaan van hypertensie bij ouderen	19
2.4.1 Inleiding	19
2.4.2 Het verstijven van de vaatwand	19
2.4.3 Veranderingen in regulatie	21
2.4.4 Veranderingen in nierfunctie	21
2.4.5 Veranderingen in de bloeddrukmeting	21
2.4.6 Samenvatting	22
2.5 Theorieën over de rol van bloeddruk bij sterfte	22
2.5.1 Hoge bloeddruk en sterfte	22
2.5.2 Lage bloeddruk en sterfte	23
3. MATERIAAL EN METHODE	27
3.1 Inleiding	27

3.2	Samenstelling van het cohort	27
3.3	Verzamelde gegevens	29
	3.3.1 Interview gegevens	29
	3.3.2 Laboratorium gegevens	29
	3.3.3 Bloeddruk	31
	3.3.4 Overlijdensgegevens	32
3.4	Bias als gevolg van de opgetreden selectie	33
	3.4.1 Selectie doordat de persoon is overleden voor dat deze bezocht kon worden	36
	3.4.2 Selectie doordat personen (of verzorgers) medewerking weigerden	38
	3.4.3 Selectie doordat bij het huisbezoek geen bloeddruk is gemeten	39
	3.4.4 Selectie doordat geen bruikbare uitslagen van bloedonderzoek beschikbaar zijn	40
	3.4.5 Samenvatting selectie-effecten	41
3.5	Statistische analyse	42
	3.5.1 Random censurering	42
	3.5.2 Lineariteitsassumptie	43
	3.5.3 Proportional hazard assumptie	44
4.	RESULTATEN ANALYSE BLOEDDRUK EN STERFTE	46
4.1	Inleiding	46
4.2	Beschrijving van de onderzoekspopulatie	46
4.3	Ongecorrigeerd verband tussen bloeddruk en sterfte	48
4.4	Invloed van vertekening door de onderzoeksopzet	53
4.5	Invloed van gezondheid: enkele stratum-specifieke resultaten	56
4.6	Effect van versturende variabelen: resultaten van een multivariaat model	62
4.7	Samenvatting resultaten	66
5.	DE ROL VAN GENEESMIDDELENGEBRUIK	68
5.1	Inleiding	68
5.2	Beschrijving medicijngebruik	68

5.3	Diureticagebruik en sterfte	69
5.4	Andere effecten van diuretica	74
5.5	Samenvatting	76
6. DISCUSSIE		77
6.1	Inleiding	77
6.2	Bloeddruk en sterfte	77
6.3	Geneesmiddelengebruik en sterfte	82
7. CONCLUSIES		85
LITERATUUR		87
BIJLAGEN		91

SAMENVATTING

In het algemeen leidt het hebben van een hoge bloeddruk tot een hogere kans op sterfte, met name aan hartvaatziekten. Bij mensen van middelbare leeftijd en voor "jong bejaarden" is aangetoond dat het behandelen van hoge bloeddruk hartvaatziekten en speciaal het optreden van beroertes voorkomt. Voor hoogbejaarden (boven de 80) staat het nut van het behandelen van een hoge bloeddruk echter niet vast. Er zijn zelfs studies die laten zien dat in deze hoogbejaarde groep een hoge bloeddruk samengaat met minder in plaats van met meer sterfte.

Om meer licht op deze problematiek te werpen, is in samenwerking tussen TNO-PG en de sectie Gerontologie van de faculteit Geneeskunde van de Rijksuniversiteit Leiden met steun van het Praeventiefonds een project "bloeddruk en sterfte bij hoogbejaarden" uitgevoerd. In dit project is nagegaan hoe het verband is tussen bloeddruk en sterfte in de Leidse 85+ studie (waarin alle Leidse 85-plussers uit 1986 worden gevolgd).

Ook in deze groep blijkt een hogere bloeddruk samen te gaan met een lagere sterfte. Dit verband blijkt echter vooral te bestaan doordat er sprake is van extra sterfte in groepen ouderen met zeer lage bloeddruk, met name een diastolische druk onder de 65 mm Hg. Er werden geen verschillen in sterfte gevonden tussen 85-plussers met een normale bloeddruk en 85-plussers met een verhoogde bloeddruk. Ook wanneer alleen naar de meest gezonde groepen 85-plussers werd gekeken, was er geen sprake van een hogere sterfte bij hoge bloeddruk. Ook de schaarse gegevens uit clinical trials wijzen niet op een gunstig effect van behandeling van hoge bloeddruk in personen boven de 80 jaar. Slechts één trial vond een gunstig effect van het behandelen van geïsoleerde hypertensie op het voorkomen van CVA's, maar ook deze trial liet geen duidelijk effect op sterfte zien. Op grond van deze gegevens kan het behandelen van hypertensie in deze leeftijdsgroep dan ook niet worden aangeraden. Een mogelijke uitzondering zijn ouderen met sterk verhoogde bloeddruk; deze komen in ons onderzoek nauwelijks voor en hierover kunnen daarom ook geen uitspraken worden gedaan.

In dit onderzoek is wel sprake van extra sterfte in de groep met een lage bloeddruk, met name met een lage diastolische bloeddruk (< 65 mm Hg). Nadere analyses lieten zien dat dit in ieder geval deels, en mogelijk zelfs geheel een effect is van de slechtere gezondheidstoestand in deze groep.

In het onderzoek is ook gekeken naar de rol van bloeddrukverlagende medicijnen. In deze onderzoekspopulatie betrof dit vooral diuretica. Personen die furosemide voorgeschreven kregen, bleken

een hogere kans te hebben om te overlijden. Dit verschil bleef bestaan wanneer werd gecorrigeerd voor aandoeningen die samenhangen met het voorschrijven van furosemide. Toch kan in dit epidemiologisch onderzoek niet geheel worden uitgesloten dat het verschil te danken is aan verschillen in de onderliggende gezondheidstoestand, en niet aan het gebruik van furosemide. Deze bevinding vraagt echter wel om nader onderzoek, liefst in de vorm van een randomized trial.

1. INLEIDING

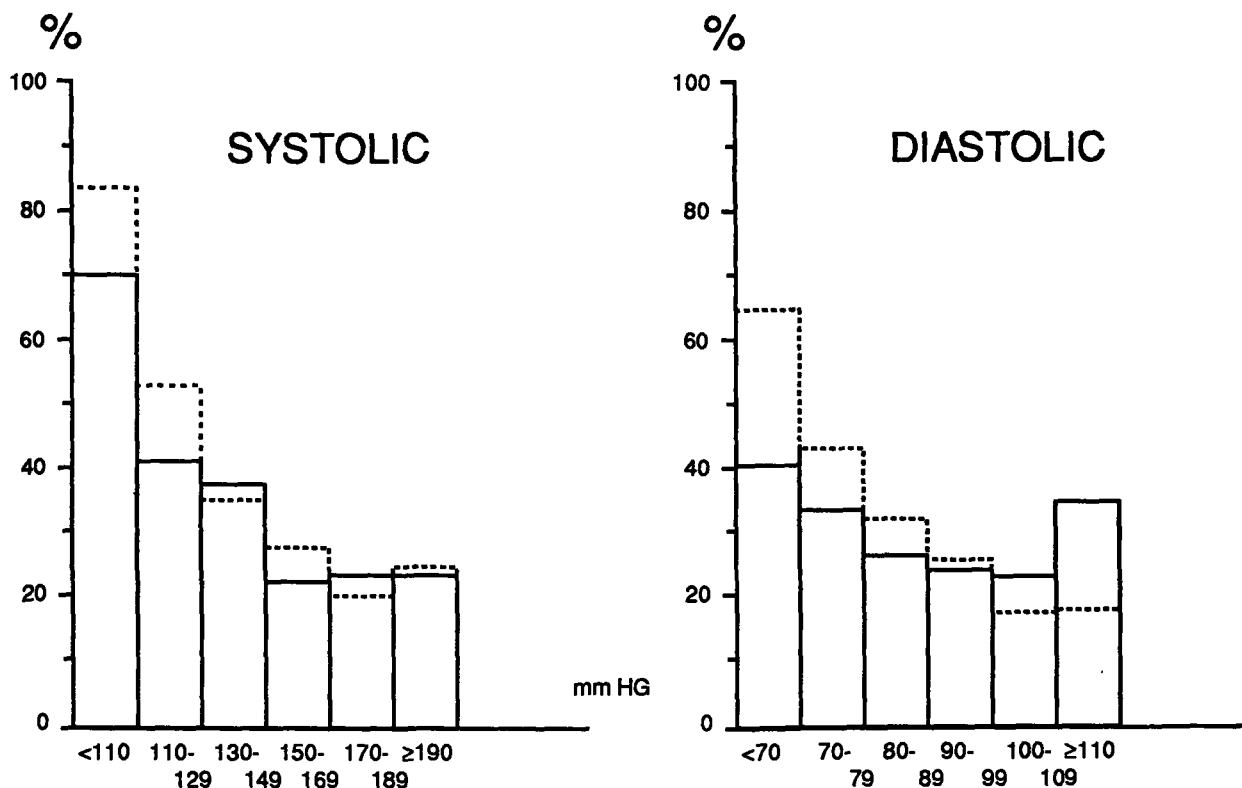
1.1 Aanleiding tot het onderzoek

Bij een oriënterende analyse van de gegevens uit het Leidse 85-plus onderzoek bleek dat deze een statistisch significant verband lieten zien tussen bloeddruk en overlevingsduur. De richting van dit verband was echter omgekeerd aan wat in eerste instantie werd verwacht. In het algemeen geeft een hogere bloeddruk een hogere kans op overlijden. Hier nam echter bij toenemende bloeddruk de overlevingsduur toe.

Bij nadere bestudering van de literatuur bleek dat in een eerder 85-plus onderzoek (Rajala et al. 1983; Mattila et al. 1988) eveneens een dergelijk omgekeerd verband tussen sterfte en bloeddruk werd gevonden.

Figuur 1.1 2-jaarssterfte in het Finse (gestreepte lijn) en Leidse (getrokken lijn) 85-plus onderzoek (Bron Finse data: Rajala et al. 1983)

Two-year mortality



Figuur 1.1 geeft de 2-jaarssterfte in beide onderzoeken; tabel 1.1 de 5-jaarsoverleving. In het Finse onderzoek, dat ruim tien jaar eerder plaats vond, ligt de totale sterfte hoger dan in het Leidse onderzoek, ondanks het feit dat de gemiddelde leeftijd van het Leidse cohort iets hoger was (89,6 tegen 88,4 jaar). Ook werd in het Leidse onderzoek een lagere gemiddelde bloeddruk gemeten. Het verschil in sterfte tussen beide populaties lijkt zich vooral voor te doen in de groepen met de laagste bloeddruk. In bijlage A worden de populaties van beide onderzoeken vergeleken. In de Finse populatie is het percentage vrouwen hoger en blijkt ook het percentage personen met een aantal specifieke ziekten of aandoeningen hoger te zijn dan in de Leidse populatie. Verder blijkt dat in beide studiepoblaties een lagere bloeddruk samengaat met het vaker aanwezig zijn van verschillende ziekten en aandoeningen. Dit zou een mogelijke verklaring kunnen zijn voor de hogere sterfte bij lagere bloeddruk. Om dit na te gaan werd in het Finse onderzoek apart gekeken naar de relatie bloeddruk-sterfte binnen de ouderen die zelfstandig woonden (gezonden) en zij die in een instelling verbleven (minder gezonden). Hierbij bleef in beide groepen het verband zichtbaar. Ook in het Leidse onderzoek is dit het geval (bijlage B).

Tabel 1.1 5-jaarsoverleving in de Finse en Leidse 85-plus studie per bloeddrukcategorie.

bloeddruk (mm Hg)	Finse 85+ studie		Leidse 85+ studie	
	N	% 5-jaars-overleving (SD)	N	% 5-jaars-overleving (SD)
<i>systolisch</i>				
<120	38	5 (4)	57	11 (4)
120-139	91	14 (4)	164	19 (3)
140-159	178	29 (4)	252	36 (3)
160-179	163	40 (4)	197	35 (3)
180-199	67	39 (6)	123	34 (4)
>=200	20	44 (12)	42	38 (7)
<i>diastolisch</i>				
<70	47	8 (4)	92	17 (4)
70-79	89	19 (4)	186	29 (3)
80-89	185	31 (3)	245	32 (3)
90-99	154	39 (4)	200	33 (3)
100-109	59	35 (7)	76	38 (6)
>=110	23	46 (11)	31	42 (9)

* Van 14 personen is de follow-up periode korter dan 5 jaar; hiervoor is gecorrigeerd door de 5-jaars overleving te berekenen met behulp van de Kaplan-Meier overlevingscurve.

Een lagere sterfte bij hogere bloeddruk wordt - ondanks verschillen in de sterkte van dit verband - dus in beide onderzoeken gevonden. In ander onderzoek bij iets jongere populaties werd dit omgekeerde verband zowel niet (Heikinheimo et al. 1990, Forette et al. 1982) als wel (Langer et al. 1989, 1991) gevonden. In hoofdstuk 2 zullen we op deze onderzoeken verder ingaan.

Voor de praktijk is het van belang te weten waarom dit verband bestaat. Is de lage bloeddruk de oorzaak van de hogere sterfte, of is er sprake van een derde factor (bijv een slechte gezondheidstoestand), die gepaard gaat met zowel een hogere sterfte als met een lage bloeddruk (i.e. er is een gemeenschappelijke oorzaak). Een derde verklaring kan zijn dat er sprake is van een selectie-effect: Op jongere leeftijd gaat een hoge bloeddruk samen met een groter risico op overlijden. In de groep mensen met een hoge bloeddruk zal maar een klein deel 85 jaar oud worden. Dit zijn, qua overlevingsvermogen, de allersterksten en mogelijk ook personen die als het ware immuun zijn voor de nadelige effecten van een hoge bloeddruk. Van de groepen met een lagere bloeddruk zal een groter percentage de 85-jarige leeftijd bereiken; zij zijn minder sterk geselecteerd op overlevingsvermogen dan de 85-jarigen met een hoge bloeddruk. Na het 85-ste jaar zouden zij daarom mogelijk gemiddeld juist korter kunnen leven.

Voor de praktijk is het van belang te weten welke van bovenstaande verklaringen de juiste is, omdat dit belangrijke implicaties heeft voor de vraag of 85-plussers met een hoge bloeddruk daarvoor behandeld moeten worden of juist niet. Is er sprake van een oorzakelijk verband tussen lagere bloeddruk en sterfte, dan is het niet zinvol de bloeddruk van ouderen met een hoge bloeddruk te verlagen. Is er echter sprake van een gemeenschappelijke oorzaak, dan zal de sterfte allereerst te verminderen zijn door deze gemeenschappelijke oorzaak aan te pakken. Daarnaast is het in dit geval mogelijk dat binnen bepaalde subgroepen (bijv. de groep gezonde 85-plussers) een hoge bloeddruk, net als in jongere groepen, tot een hogere sterfte leidt. In dat geval is behandeling van hoge bloeddruk binnen deze groepen wel aan te raden. Wanneer er sprake is van een selectie-effect, is er in feite ook sprake van een gemeenschappelijke oorzaak: in dit geval is dat de sterkere constitutie van de groep die in het verleden een hoge bloeddruk had. Ook in dit geval is het mogelijk dat het binnen een groep met eenzelfde bloeddruk verleden wel zinvol is de hogere bloeddruk te (blijven) behandelen.

Om te achterhalen wat de juiste verklaring is, moet een gerandomiseerd onderzoek worden gedaan. Hierbij zouden de verschillende groepen 85-jarigen (met verschillende gezondheidstoestand en/of verschillende bloeddrukgeschiedenis) random al dan niet een bloeddrukverlagende behandeling moeten krijgen. Momenteel zijn dergelijk experimenten niet in voorbereiding, al omvatten clinical trials naar bloeddrukverlaging bij ouderen soms ook (een gering aantal) 85-plussers. Vooral nog zal

bij gebrek aan bewijsmateriaal uit dergelijk onderzoek voor de besluitvorming over het al dan niet behandelen van 85-plussers afgegaan moeten worden op gegevens uit observationele studies. Hiervoor vormt de Leidse 85-plus studie een unieke gelegenheid omdat deze een vrij groot aantal ouderen omvat (van 835 personen werd de bloeddruk gemeten), waarbij voor dit onderzoek van 74% de overlevingsduur bekend is. Van deze groep zijn bovendien veel medische gegevens geregistreerd en van een groot deel zijn daarnaast ook uitslagen van een aantal bloedonderzoeken bekend. Dit biedt de mogelijkheid om de tweede verklaring, namelijk dat er sprake is van een gemeenschappelijke oorzaak, nader te onderzoeken. Alleen in het onderzoek van Langer et al. (1991) zijn tot nu toe dergelijke gegevens in de analyse betrokken, doch dat onderzoek is maar op zeer kleine aantallen sterfgevallen gebaseerd.

Bij een eerste analyse van het materiaal werd ook de invloed van bloeddrukverlagende medicijnen gezien op de relatie bloeddruk-sterfte. Hierbij bleek dat personen die niet-kaliumsparende diuretica gebruikten, een hoger risico hadden op sterfte dan personen die kaliumsparende diuretica gebruikten. Ook een dergelijke bevinding kan consequenties hebben voor het behandelingsbeleid van ouderen met hypertensie. Daarom werd besloten in dit onderzoek speciaal aandacht te besteden aan de relatie tussen sterfte en verschillende typen bloeddrukverlagende medicijnen.

1.2 Vraagstelling van het onderzoek

De hoofdvraagstelling van het onderzoek luidt:

Is het verband tussen hoge bloeddruk en verminderde sterfte te verklaren uit

- a) oversterfte in subgroepen met bepaalde comorbiditeit en/of bepaald medicijngebruik?
- b) uitkomsten van de aanwezige laboratoriumbepalingen?

De tweede vraagstelling van het onderzoek luidt:

Is het verband tussen niet-kaliumsparende diuretica en hogere sterfte te verklaren uit

- a) oversterfte in subgroepen met bepaalde comorbiditeit en/of bepaalde typen diuretica?
- b) uitkomsten van de aanwezige laboratoriumbepalingen?

1.3 Opzet van dit verslag

In het volgende hoofdstuk zullen we de gegevens die er bestaan over de relatie bloeddruk en sterfte bij hoogbejaarden samenvatten. Daarbij besteden we niet alleen aandacht aan gegevens uit epidemiologisch onderzoek, maar vooral ook aan de (schaarse) gegevens over deze leeftijdsgroep afkomstig uit clinical trials. Daarnaast zullen we ingaan op de mogelijke achterliggende mechanismen. In hoofdstuk 3 beschrijven we de opzet van de Leidse 85-plus studie en de gebruikte statistische analyse methoden. Hoofdstuk 4 geeft de resultaten van de analyses ten behoeve van de hoofdvraagstelling, terwijl hoofdstuk 5 de resultaten bevat over het verband tussen diureticagebruik en sterfte. Het verslag wordt afgesloten met een discussie (hoofdstuk 6) en conclusies (hoofdstuk 7).

2. LITERATUUR

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk zullen we de literatuur die relevant is voor onze doelstelling kort samenvatten.

Dit betreft allereerst de beschikbare gegevens over het verband tussen sterfte en bloeddruk op hoge leeftijd, en over hoe dit verband met de leeftijd verandert.

Deze kennis komt uit twee bronnen:

1. **clinical trials:** Dit zijn medische onderzoeken waarin een groep personen met hoge bloeddruk op basis van toeval in twee groepen wordt gedeeld. De ene helft ontvangt een bloeddrukverlagend middel, de andere helft niet. Wanneer vervolgens de sterfte in de groep die een bloeddrukverlagende middel ontvangt lager is, toont dit aan dat bloeddrukverlaging met dit middel de sterfte verlaagt. Het is dan zeer waarschijnlijk dat dit het gevolg is van de lagere bloeddruk (al is het in theorie ook mogelijk dat dit het gevolg is van andere, onvoorziene en onopgemerkte effecten van het geneesmiddel).
2. **observatoneel (epidemiologisch) onderzoek:** hierin wordt de sterfte vergeleken van groepen die "van nature" verschillende bloeddruk hebben.

De beperking van clinical trials is dat zij vaak uitgevoerd worden met populaties die niet representatief zijn voor de algemene bevolking. Om te beginnen omvatten clinical trials met antihypertensiva alleen personen met een hoge bloeddruk. Over de effecten van een lage bloeddruk valt uit deze trials daarom weinig te leren. Daarnaast betreft het meestal relatief gezonde personen, omdat mensen met allerlei aandoeningen van de studie worden uitgesloten. Of de bevindingen bij deze groep ook te extrapoleren zijn naar andere groepen is dan nog maar de vraag.

De beperking van epidemiologisch onderzoek is dat dit nooit echt hard kan maken dat het om een oorzaak-gevolg relatie gaat. Groepen die 'van nature' verschillen in bloeddruk, zullen ook altijd 'van nature' verschillen in een aantal andere kenmerken. Er valt nooit met zekerheid te concluderen welk van deze kenmerken het waargenomen verschil in sterfte nu precies veroorzaakt (al kan het ene kenmerk wel veel meer voor de hand liggen dan het andere).

In dit hoofdstuk beperken we ons tot het bespreken van studies in populaties met een gemiddelde leeftijd boven de 80 jaar. Daarnaast worden enkele studies besproken die beschrijven hoe het ver-

band tussen bloeddruk en sterfte verandert met de leeftijd. Daarbij concentreerden wij ons op studies in populaties boven de 65 jaar.

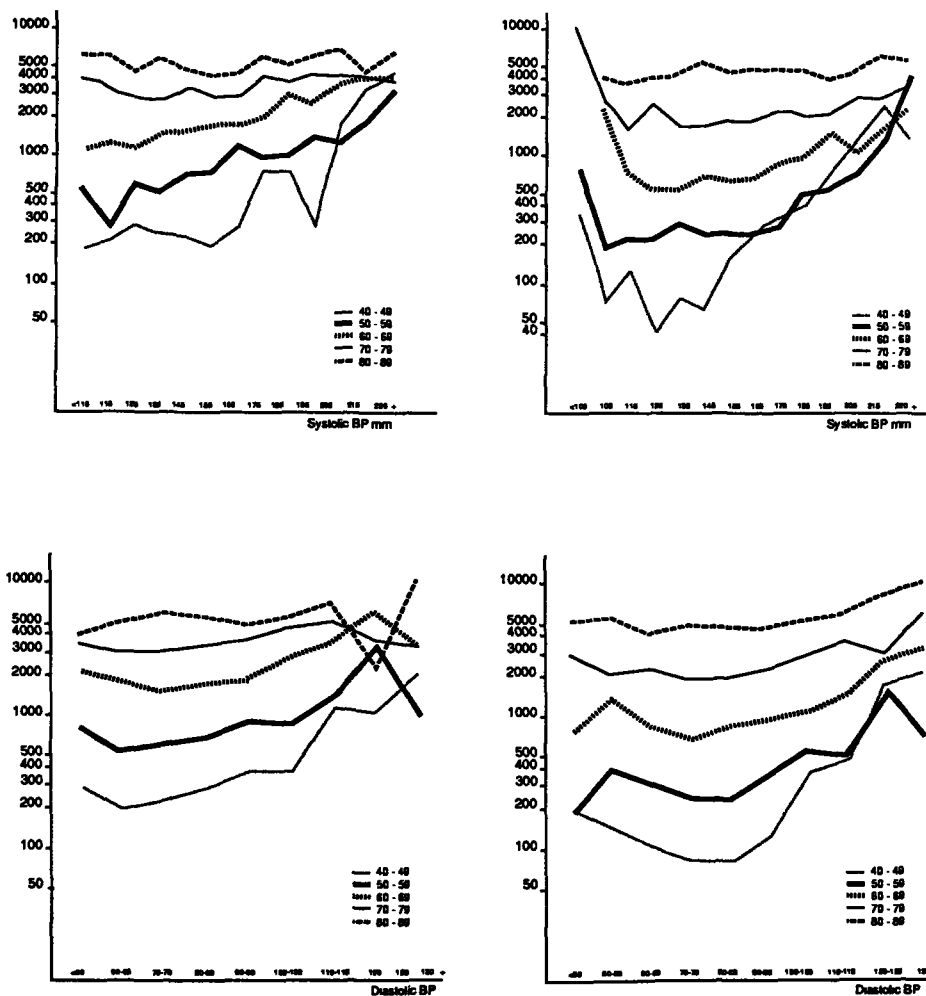
2.2 Epidemiologische gegevens

2.2.1 Het effect van bloeddruk op de sterfte bij 80-jarigen en ouder

Het aantal studies over bloeddruk en sterfte waarin 85-plussers als herkenbare groep worden beschreven is klein. Er is in de literatuur slechts één studie gevonden die redelijk vergelijkbaar is met de Leidse 85-plus studie. Dit betreft een studie van alle inwoners in 1977 van 85 jaar en ouder van de Finse stad Tampere. Van 83% (n=561) werd in 1977/78 de bloeddruk gemeten. Van dit cohort werd zowel de 2-jaars- als de 5-jaarssterfte gepubliceerd (Rajala et al. 1983, Mattila et al. 1988) en een hogere bloeddruk bleek gecorreleerd aan een hogere overleving. In hoofdstuk 1 werden deze gegevens al gepresenteerd en vergeleken met de gegevens uit het Leidse 85-plus onderzoek. De 5 jaarsoverlevingsgegevens werden ook apart bekeken voor personen in instituties en thuiswonenden (bijlage A). Het verband tussen hogere bloeddruk en betere overleving bleek in beide groepen te bestaan, wat volgens de auteurs pleit tegen de hypothese dat het verband wordt veroorzaakt door een oververtegenwoordiging van zieke ouderen in de groep met lage bloeddruk. Hoewel er wel gegevens over morbiditeit verzameld waren, werden geen verdere analyses verricht waarin van deze gegevens gebruik werd gemaakt. Dezelfde onderzoeksgroep begon in 1981-84 een onderzoek bij inwoners van Tampere in de leeftijd van 84 tot 88 jaar (n=724, gemiddelde leeftijd 85,5 jaar), die thuis of in particuliere rusthuizen woonden. Deze personen ondergingen een uitgebreid gezondheidsonderzoek. In deze groep werd een U-vormig verband gevonden tussen bloeddruk en sterfte, waarbij de sterfte groter was in zowel de groep met een lage als met een hoge bloeddruk. De extra sterfte bij zowel hoge als lage bloeddruk leek vooral veroorzaakt door extra sterfte door hartaandoeningen (zowel ischemische hartaandoeningen als andere hartaandoeningen). Lage systolische bloeddruk hing sterker samen met sterfte dan lage diastolische bloeddruk. Dit gold zowel voor de personen die wel en die geen cardiovasculaire medicijnen gebruikten. Het laagste punt van de U lag voor de systolische bloeddruk bij 140-169 mm Hg en bij de diastolische bloeddruk bij 70-99 mm Hg. In dit onderzoek werd de bloeddrukmeting na een jaar herhaald. Hoewel de aantallen klein zijn, lijkt vooral een systolisch bloeddruk die in dit follow-up jaar tot onder 140 mm Hg was gedaald samen te gaan met een verhoogde sterfte. Van een daling van een hoge systolische bloed-

druk (>170 mm Hg) naar een meer normale waarde leek daarentegen een beschermende invloed uit te gaan. Deze uitspraken zijn echter op zeer kleine aantallen gebaseerd (totaal 11 sterfgevallen) en verre van statistisch significant. Een lage systolische bloeddruk bleek in dit onderzoek ook samen te gaan met frequentere opname in een verpleeghuis of verzorgingshuis gedurende de onderzoeksperiode.

Figuur 2.1: Sterfte in 1/10.000 persoonsjaren naar bloeddruk voor mannen en vrouwen voor verschillende leeftijdsgroepen in Bergen (Noorwegen). Bron: Holme en Waaler, 1976.



Andere studies met personen met een gemiddelde leeftijd boven de 85 zijn ons niet bekend. Wel zijn er enkele studies waar de gemiddelde leeftijd boven de 80 ligt. Een grote Noorse studie omvatte (naast andere leeftijden) ook 1205 personen van 80 tot 89 jaar, waarvoor de relatie tussen sterfte en bloeddruk werd gepresenteerd (zie figuur 2.1). Hoewel geen statistische berekeningen worden

gepresenteerd, lijkt er bij 80-89 jarigen geen verband te bestaan tussen bloeddruk en sterfte (al zijn de sterftegegevens voor diastolische bloeddruk bij vrouwen ook te interpreteren als een licht U-vormig verband). Een andere studie betreft de 3-jaarssterfte van personen van 80-96 jaar (gemiddelde leeftijd 83,1 jaar) die in 1984-87 meededen aan de tweede ronde van de Rancho Bernardo Chronic Disease study (Langer et al. 1991). In de eerste ronde (1972) werden voor deze studie alle inwoners met de leeftijd 40-79 van Rancho Bernardo (Californië) uitgenodigd. In de drie jaar na de tweede ronde overleden slechts 35 personen van 80-96 jaar, zodat de statistische power van deze studie laag is. Ondanks deze kleine aantallen werd voor mannen een duidelijke hogere sterfte bij lagere diastolische bloeddruk gevonden. Voor systolische bloeddruk was er een trend in dezelfde richting, maar deze was niet statistisch significant. Voor vrouwen was geen duidelijk verband zichtbaar, wat vooral te wijten is aan het feit dat onder vrouwen slechts 7 sterfgevallen voorkwamen. Wanneer beide seksen worden gecombineerd, blijft het verband vrijwel hetzelfde als voor mannen alleen.

De relatie tussen sterfte en bloeddruk voor mannen werd nader bestudeerd met een multivariaat model (Cox proportional hazards model), waarbij werd gecorrigeerd voor Quetelet-index, gebruik van bloeddrukverlagende medicijnen, de aanwezigheid van ischemische hartaandoeningen, de aanwezigheid van systolische hypertensie, de verandering in diastolische bloeddruk tussen de eerste en tweede ronde van de studie en hypertensie in de anamnese. Hierbij bleef het verband tussen diastolische bloeddruk en sterfte bestaan. Er was geen verband tussen de verandering in diastolische bloeddruk tussen de eerste en de tweede ronde van de studie en sterfte. 19 van de 28 mannen overleden aan cardiovasculaire aandoeningen. Het verband tussen cardiovasculaire sterfte en diastolische bloeddruk was sterker dan dat voor sterfte in het algemeen, zodat het verband tussen sterfte en bloeddruk grotendeels verklaarbaar is door extra cardiovasculaire sterfte bij lage bloeddruk.

In een vervolg analyse (Langer et al. 1993) werd de 5-jaarssterfte van deze groep beschreven, in dit geval echter gecombineerd met de leeftijdsgroep 75-79 (gemiddelde leeftijd totale groep 80,6 jaar). Hierbij werd vooral het effect van verandering in bloeddruk tussen de eerste en tweede ronde van de studie op de sterfte bestudeerd. Voor mannen bleek een afname van diastolische bloeddruk van meer dan 5 mm Hg het risico op sterfte te verhogen.

In een kleine Italiaanse studie (Zaninelli et al. 1993) werden 88 75-90 jarigen (gemiddelde leeftijd 81 jaar) 6 jaar gevolgd. De cardiovasculaire sterfte was het hoogst in de groep met de laagste bloeddruk (120/75 mm Hg of lager), terwijl er geen verschil was tussen de sterfte in de groepen met een normale en een hoge bloeddruk (160/95 mm Hg of hoger).

Tot slot werden in Frankrijk 191 geïnstitutionaliseerde vrouwen van 61 tot 100 jaar (gemiddelde leeftijd 80) 10 jaar gevolgd (Forette et al. 1982). Hierbij werd een toenemend risico op CVA's en hartinfarcten (inclusief stille infarcten) vastgesteld bij toenemende systolische bloeddruk. Een systolische bloeddruk groter of gelijk aan 160 mm Hg (al dan niet gecombineerd met een verhoogde diastolische bloeddruk) was gecorreleerd aan een hogere incidenties van zowel hartinfarcten als CVA's. Naar sterfte is in deze studie echter niet gekeken.

Samenvattend zijn de resultaten van deze studies niet eenduidig. Er zijn vooral aanwijzingen voor een hogere sterfte bij lage bloeddrukken. Of er bij hoge bloeddruk ook sprake is van hogere sterfte dan bij een normale bloeddruk, is niet duidelijk: sommige studies laten dit wel zien, andere echter niet.

2.2.2 Invloed van leeftijd op de relatie bloeddruk en sterfte

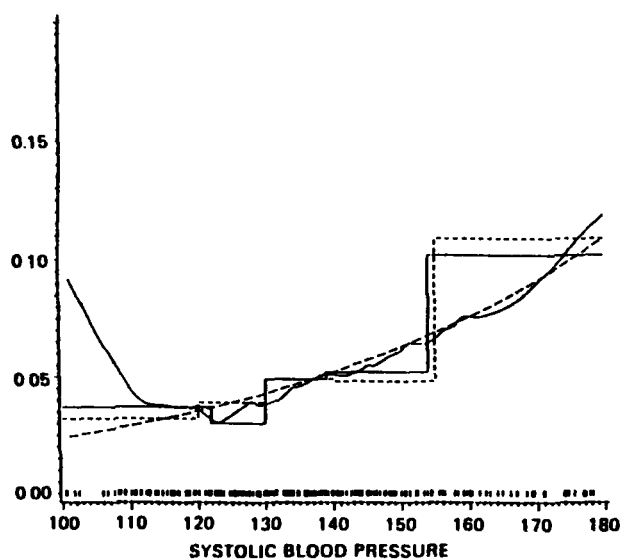
Bij gezonde mannen van middelbare leeftijd wordt over het algemeen gevonden dat hogere bloeddrukken samengaan met hogere sterfte. Een meta-analyse van 9 grote prospectieve studies (gebaseerd op totaal 420.000 personen; McMahon et al. 1990), waarbij personen die een beroerte of hartinfarct hadden gehad of behandeld werden voor diabetes zijn uitgesloten, liet een lineair verband zien tussen de logaritme van de incidentie van ischemische hartaandoeningen en de diastolische bloeddruk. De laagste bloeddruk categorie in deze analyse was < 80 mm Hg. In deze meta-analyse was 96% van de personen man en vrijwel iedereen jonger dan 70. Zoals in de vorige paragraaf beschreven, wordt in populaties ouder dan 80 jaar meestal wel een hogere sterfte bij lagere bloeddrukken gevonden. In studies van tussenliggende leeftijdsgroepen (ouder dan 65 jaar) vinden diverse studies geen verband (Guzik 1992, Miall 1981, Ekblom et al. 1988, Spackling et al. 1981, Anderson en Cowan 1976, Fry 1974) of een U-vormig verband (Kocemba et al. 1991). Het ligt daarom voor de hand te veronderstellen dat het verband tussen bloeddruk en sterfte met het toenemen van de leeftijd van vorm verandert.

Ook op jongere leeftijd bestaat er overigens discussie over of het verband nu werkelijk lineair* is. In die discussie spelen twee elementen een rol. Ten eerste vragen sommigen zich af of dit lineaire verband geen artefact is van de gebruikte statistische analyse technieken, die impliciet vooronder-

* Wat "lineair" is hangt af van welk statistisch model wordt gebruikt. Lineair houdt in ieder geval in dat het verband tussen bloeddruk en sterfte monotoon is, dat wil zeggen dat wanneer de bloeddruk hoger wordt, de sterfte òf steeds meer afneemt, òf steeds meer toeneemt.

stellen dat er sprake is van een lineair verband en dan ook geen ander verband kunnen vinden (Farnett et al. 1991, Berglund 1989). Figuur 2.2 geeft hiervan een voorbeeld. De doorlopende slingerende lijn in deze figuur is het resultaat van een analyse waarbij geen specifieke vorm voor het verband tussen coronaire hartziekten en bloeddruk wordt verondersteld. De streepjes curve is het verband dat door een (lineair) logistisch model wordt berekend uit deze data. De stapfuncties geven de resultaten van analyses waarbij de bloeddruk wordt ingedeeld in categorieën: Dit laat zien dat indeling in categorieën voor deze data, afhankelijk van de keuze van de categoriegrenzen, zowel een netjes stijgend verband kan opleveren (gestippelde stapfunctie), als een meer J-vormig** verband. Wanneer gekozen wordt voor een vorm van regressie waarbij bloeddruk als lineaire variabele wordt beschouwd, zal een J-vorm al snel niet meer ontdekt worden, vooral wanneer deze zo subtiel is als in dit voorbeeld.

Figuur 2.2 Resultaten van verschillende analyse methoden op dezelfde data over bloeddruk en ischemische hartziekten (uit: Hastie en Tibshirani, 1987).



Zo was de oorspronkelijke conclusie van de Framingham studie dat voor zowel systolische als diastolische druk het risico op ischemische hartziekten lineair toenam en dat 'no "safe" or critical level could be identified' (Kannel et al. 1971). Anderson (1978) laat echter zien dat in de gegevens over de diastolische bloeddruk uit de Framingham studie wel degelijk een duidelijke J-vorm

** Bij een J-vormig verband is de sterfte zowel bij lage als bij hoge bloeddruk verhoogd t.o.v. een normale bloeddruk, maar voor een hoge bloeddruk meer dan voor een lage bloeddruk. Bij een U-vormig verband is de sterfte bij een lage en bij een hoge bloeddruk ongeveer even hoog (en hoger dan bij een normale bloeddruk).

aanwezig is, waarbij de minimale incidentie van cardiovasculaire aandoeningen bij 85 mm Hg ligt. Hij betoogt zelfs dat een bekende conclusie van de Framingham studie, namelijk dat de systolische bloeddruk een belangrijkere voorspeller is van sterfte dan de diastolische (zie bijv. Vokonas et al. 1988), hierdoor wel eens een artefact van de gekozen analyse zou kunnen zijn: het statistische verband met de diastolische bloeddruk is minder sterk omdat in de statistische methode een (lineair) model wordt voorondersteld dat voor de systolische bloeddruk de gegevens wel goed, maar voor de diastolische druk de gegevens niet goed beschrijft. Nadere inspectie van eerder gepubliceerde gegevens uit de Framingham studie laat zien dat een dergelijk J-vorm voor diastolische bloeddruk vooral voorkomt bij de leeftijdsgroep 50-62, terwijl deze bij jongeren niet zichtbaar is (Kannel et al. 1971).

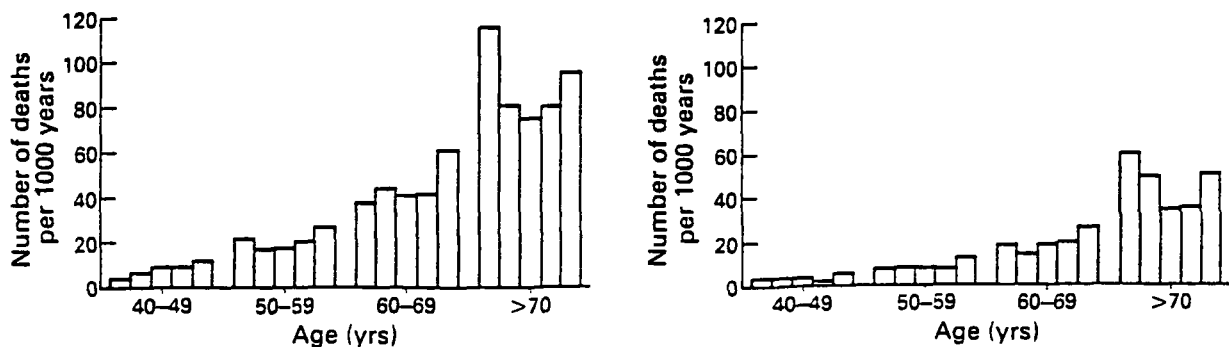
Het tweede element in de discussie over de J-vorm is de vraag in hoeverre de J-vorm uitsluitend voorkomt in minder gezonde populaties. Zo is in de Framingham studie de J-vorm voor cardiovasculaire sterfte vooral duidelijk waar te nemen in de groep personen die al eerder een myocardinfarct hebben gehad (Kannel 1993). In deze laatste groep was er ook sprake van oversterfte in de groep met lage systolische bloeddruk (<120 mm Hg) (D'Agostino et al. 1991). Ook een studie van personen die behandeld werden voor hypertensie liet een oversterfte zien in de groep met een lage diastolische bloeddruk (<85 mm Hg) die veroorzaakt bleek te worden door de subgroep met personen met bestaande ischemische aandoeningen aan het begin van de studie (Cruickshank et al. 1987). In een andere studie bleek het vaker voorkomen van acute hartinfarcten bij lage diastolische druk veroorzaakt te worden door de groep personen die al aan het begin van de studie afwijkingen op het ECG hadden (Lindblad et al. 1994). Andere studies vonden echter ook enig verband tussen lage diastolische druk en cardiovasculaire gebeurtenissen of sterfte in de groep zonder ischemische aandoeningen (zij het vaak wel zwakker dan in de ischemische groep) (Waller et al. 1988, Fletcher et al. 1988, Samuelsson 1987, Alderman et al. 1989, Steward 1979). Coope et al. (1988) vinden dat het J-vormige verband (hier ook aanwezig voor systolische bloeddruk) verdwijnt wanneer zij alle personen uitsluiten met aritmieën, hartfalen, diabetes, vroegere myocardinfarcten en levensbedreigende aandoeningen (bijv. kanker). Een grote meta-analyse op uitsluitend mannen zonder eerdere cardiovasculaire problemen of diabetes (McMahon et al. 1990, zie ook het begin van deze paragraaf) liet geen J-vormig verband zien tussen diastolische bloeddruk en ischemische hartziekten. Tezamen suggereren deze studies toch wel dat de hogere sterfte bij lage bloeddruk in populaties van middelbare leeftijd of van "jongere ouderen" in ieder geval deels een effect is van de aanwezigheid van meer ziekte in de personen met een lage bloeddruk.

Hieronder zullen we kort bezien hoe het verband tussen bloeddruk en sterfte met de leeftijd verandert. Daartoe zullen we hieronder de bevindingen van een drietal grotere studies bespreken die deze verbanden voor verschillende leeftijdsgroepen apart presenteerden. Het gaat hier om studies die expliciet de sterfte voor minimaal 5 verschillende bloeddrukcategorieën geven.

Figuur 2.1 (blz. 8) geeft de sterfte naar bloeddruk voor 77% van de inwoners van de Noorse stad Bergen (gebaseerd op ruim 5 jaar follow-up van circa 70.000 personen boven de 16) (Holme en Waaler, 1976). Deze figuur laat zien dat voor mannen van jonge leeftijd de sterfte sterk toeneemt bij hogere bloeddruk (zowel diastolische als systolisch), maar dat dit effect met stijgende leeftijd verdwijnt. Er lijkt ook op jonge leeftijd sprake van een kleine oversterfte bij zeer lage diastolische druk (<60 mm Hg), die in alle hogere leeftijdsgroepen blijft bestaan.

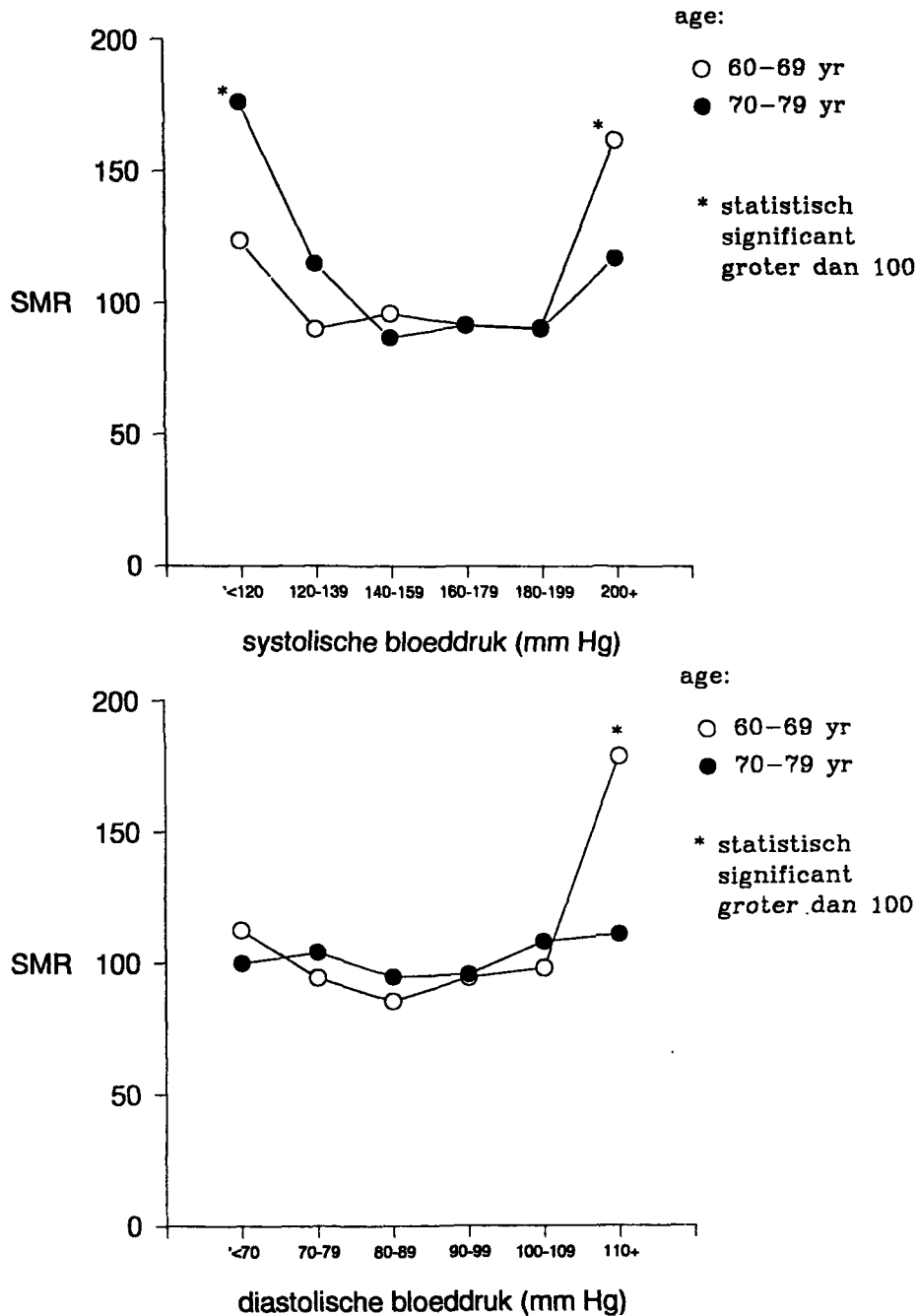
Figuur 2.3 geeft de resultaten van een Deense studie bij personen vanaf 20 jaar (n=14.000, 10-jaar follow-up; Clausen en Jensen 1992). Deze figuur laat zien dat zowel bij mannen als vrouwen boven de 70 jaar een duidelijk U-vormig verband bestaat tussen totale sterfte en systolische en diastolische druk. Voor diastolische bloeddruk worden geen gegevens gepresenteerd, maar uit de tekst blijkt dat ook hier een dergelijk effect optrad.

Figuur 2.3 Totale 10-jaars sterfte voor 4 leeftijdsgroepen voor mannen (links) en vrouwen (rechts) voor quintielen van systolische bloeddruk (Uit: Clausen en Jensen 1992).



Figuur 2.4 tot slot geeft de gegevens uit een Engelse studie bij personen van 60 tot 79 jaar (n=10.000, gemiddeld 2.6 jaar follow-up; Coope et al. 1988). Hier verdwijnt eveneens de oversterfte bij hoge bloeddruk (systolisch zowel als diastolisch) in de oudere leeftijdsgroep, terwijl de oversterfte bij lage systolische bloeddruk alleen in de oudere leeftijdsgroep aanwezig is.

Figuur 2.4 SMR voor totale sterfte naar systolische (boven) en diastolische bloeddruk (onder) voor twee leeftijdsgroepen. Bron: Coope et al. 1988.



De drie voorgaande figuren zijn moeilijk vergelijkbaar omdat de indelingen in bloeddruk categorieën verschillen. In figuur 2.3 verschillen die ook per leeftijdscategorie. Voor 60-69 jarigen, bijv. is het hoogste quintiel voor mannen ≥ 167 mm Hg, voor mannelijke 70-plussers is dat ≥ 177 mm Hg. Zij omvatten dus zowel de twee hoogste als een deel van de twee na hoogste categorie uit figuur 2.4. Dit is ook voor vrouwen het geval. Het laagste quintiel omvat de laagste en een deel van de één na laagste categorie uit figuur 2.4. Dit kan de verschillen in vorm tussen beide figuren goed verklaren. De duidelijke oversterfte voor vrouwen bij lage systolische bloeddruk in figuur 2.1

bevindt zich in de categorieën <110 mm Hg: In de andere figuren zijn deze bloeddrukken gecombineerd met iets hogere bloeddrukken, wat kan verklaren waarom dit verband daar niet zichtbaar is. Tot slot zijn de follow-up perioden verschillend. Een aantal onderzoeken suggereert dat de oversterfte bij lage bloeddrukken zich vooral voordoet in de eerste jaren na het vaststellen van de bloeddruk (Vatten et al. 1995, Glynn et al. 1995, Taylor et al. 1991), al zijn de resultaten van deze studies niet geheel eenduidig. Hierdoor zou bij korte follow-up de U-vorm duidelijker moeten zijn dan bij lange follow-up. Dat is hier echter niet het geval.

De bevinding uit de Noorse studie dat de U-vorm duidelijker is voor vrouwen dan voor mannen doet denken aan een soortgelijke bevinding over een sterkere relatie tussen lage bloeddruk en sterfte aan CVA's bij vrouwen (Palmer et al. 1992).

Hoewel deze gegevens geen echt duidelijk beeld laten zien, is er wel een tendens zichtbaar dat met het stijgen van de leeftijd de sterfteverschillen tussen groepen met een hoge en een normale bloeddruk verminderen, en die tussen een lage bloeddruk en een normale bloeddruk juist verschijnen.

2.2.3 Samenvatting van de epidemiologische gegevens

Samenvattend is de epidemiologische literatuur over het verband tussen bloeddruk en sterfte bij personen boven de 80 schaars:

Er zijn twee Finse studies, beiden qua aantallen onderzochte personen iets kleiner dan de Leidse 85-plus studie, die tegenstrijdige resultaten geven: De ene laat over de gehele range van bloeddrukken een duidelijk hogere sterfte zien bij lagere bloeddruk, zowel bij thuiswonenden als bij personen in instellingen. De andere, die vooral thuiswonenden omvatte, vindt daarentegen een U-vormig verband. In beide onderzoeken wordt niet gecorrigeerd voor mogelijke versturende factoren. Een Amerikaanse studie doet dit wel, maar de aantallen overledenen in dit onderzoek zijn dermate klein dat de resultaten weinig informatief zijn. Twee andere kleine studies geven tegenstrijdige resultaten: één vindt een hogere cardiovasculaire sterfte bij lage bloeddruk en de andere juist een hogere cardiovasculaire morbiditeit bij hoge (systolische) bloeddruk.

Onderzoek bij jongere groepen laat zien dat een verhoogde sterfte bij lage bloeddrukken ook op jongere leeftijden wordt aangetroffen, al is daarbij vaak sprake van een J-vormig verband (iets hogere sterfte bij lage bloeddruk t.o.v. gemiddelde bloeddruk, maar minder sterk verhoogd dan die bij hoge bloeddruk). Hierbij dient opgemerkt te worden dat de vorm van het verband afhangt van de indeling die voor de bloeddruk wordt gekozen: Door het samenvoegen van de twee laagste categorieën kan een J-vorm verdwijnen of een U-vorm een J-vorm worden. Verschillende onderzoeken

lijken er op te wijzen dat het J- of U-vormig verband verdwijnt of minder duidelijk wordt wanneer alleen naar gezonde personen of alleen naar mensen zonder hartproblemen wordt gekeken of wanneer de korte termijn sterfte (in de eerste jaren na het meten van die bloeddruk) niet wordt meegeteld. Dit wijst er op dat de oversterfte bij lage bloeddruk waarschijnlijk in ieder geval deels wordt veroorzaakt doordat de groep met een lage bloeddruk een hoog percentage ongezonde personen omvat. Omdat met het stijgen van de leeftijd het percentage ongezonden in de populatie toeneemt, kan dit ook verklaren waarom de J-vorm met het stijgen van de leeftijd sterker wordt.

Naast het te voorschijn komen van een oversterfte bij lage bloeddruk, lijkt met het stijgen van de leeftijd de toename van sterfte met toenemende bloeddruk te verdwijnen. Voor de vraag of een hoge bloeddruk behandeld moet worden, is dit mogelijk een belangrijker gegeven dan het feit dat er oversterfte plaats vindt bij zeer lage bloeddrukken.

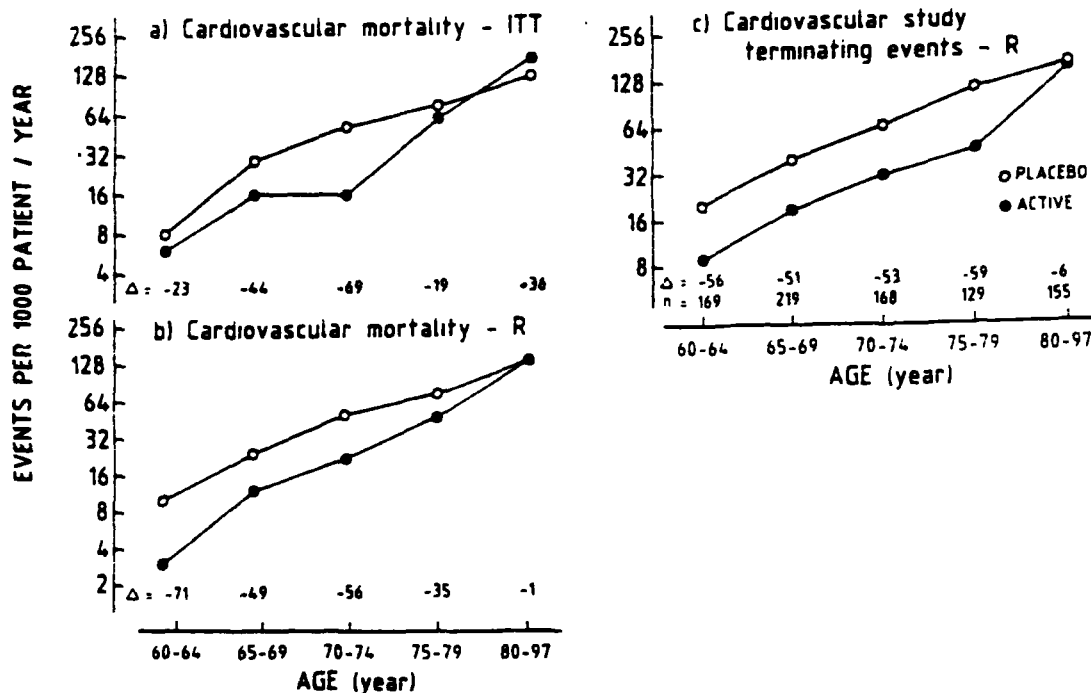
2.3 Gegevens uit clinical trials

In de afgelopen decennia zijn er verschillende clinical trials uitgevoerd bij ouderen met matig verhoogde bloeddruk. Veel trials hanteerden echter een bovengrens voor de deelnameleeftijd, waardoor 80- of 85-plussers werden uitgesloten van deelname. Maar ook wanneer dat niet het geval was, was het aantal 85- en ook 80-plussers beperkt doordat de onderzoeksgroepen de leeftijdsopbouw van de populatie weerspiegelen, waarin 80-plussers maar een klein deel van de ouderen vormen.

Recent werd een meta-analyse uitgevoerd van alle trials die sinds 1971 zijn uitgevoerd bij ouderen boven de 60 jaar (Thijs et al. 1994). Hieruit blijkt dat de totale sterfte bij behandeling met een bloeddrukverlagend middel in de 6 studies deze uitkomst rapporteren 9% (95% betrouwbaarheidsinterval -1% tot 18%) lager is dan bij degenen die behandeld werden met een placebomiddel. In 4 van de 6 studies was hierbij sprake van een verlaging van cardiovasculaire sterfte, maar een verhoging van sterfte door andere oorzaken. In één kleine trial werd gevonden dat beide waren verhoogd, maar in een veel grotere trial werd gevonden dat beide waren verlaagd. Gemiddeld over alle 6 trials was de cardiovasculaire sterfte met 22% [10%-32%] verlaagd en de overige sterfte met 11% [-6% - 31 %] verhoogd. Slechts 3 van deze trials omvatten personen boven de 80 jaar, waarbij het in één geval slechts om enkele personen ging. In één van de twee andere trials werd bovendien een bovengrens van 84 jaar gehanteerd. Van de overblijvende trial, die van de European Working Party on High blood pressure in the Elderly (EWPHE-trial) geeft figuur 2.5 de uitkomsten

naar leeftijd. In deze figuur is zowel de cardiovasculaire sterfte weergegeven, als het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen (fataal en niet-fataal samen).

Figuur 2.5 Cardiovasculaire sterfte en totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen per 1000 patiëntjaar in de EPWHE-trial voor degenen behandeld met een bloeddrukverlagend middel (gevulde symbolen) en met een placebo (open symbolen) naar leeftijd. ITT= Intention Tot Treat analyse, R= double blind study. Bron: Amery et al. 1986



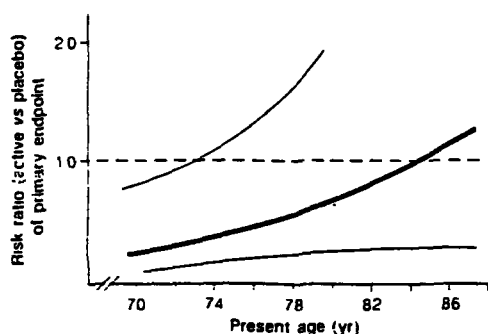
Bij de auteurs van deze trial werden de gegevens voor sterfte bij zowel 80-plussers als 85-plussers opgevraagd. Deze zijn in tabel 2.1 weergegeven en laten zien dat de sterfte in de groep die een bloeddrukverlagend middel kreeg eerder groter dan kleiner is dan de sterfte in de placebogroep. Gezien de kleine aantallen personen in deze leeftijdsgroepen zijn deze verschillen echter niet significant.

Tabel 2.1 Sterfte (per 100 persoonsjaar) bij 80-plussers en 85-plussers in de EPWHE-trial (met dank aan mevrouw L. Thijs van de K.U. Leuven)

Doodsoorzaak	80-plussers		85-plussers	
	Placebo	Behandeld	Placebo	Behandeld
Cardiovasculaire sterfte	12	17	17	19
Niet-cardiovasculaire sterfte	9	12	10	10
Totale sterfte	22	29	27	30

Ook in de studie met als bovengrens 84 jaar (Dahlöf et al. 1991) werd gevonden dat het gunstige effect van bloeddrukverlaging met leeftijd kleiner werd (figuur 2.6).

Figuur 2.6 Relatief risico op een cardiovasculaire aandoening van patiënten die met een bloeddrukverlagend middel waren behandeld ten opzichte van patiënten die een placebomiddel kregen in de STOP-studie. (Danl6f et al. 1991)



Boven de leeftijd van 72 is in deze figuur het effect van bloeddrukverlaging niet langer statistisch significant.

Naast de trials voor hoge bloeddruk is er ook één trial verricht waarin naar een specifieke variant van hoge bloeddruk werd gekeken, namelijk geïsoleerde systolische hypertensie (SHEP, 1991). Dit houdt in dat de systolische druk verhoogd is, maar de diastolische druk niet. In deze trial in personen van 60-96 jaar stond het effect van bloeddrukverlaging op het krijgen van een CVA centraal. In alle leeftijdsgroepen, ook die boven de 80, werd een gunstig effect van behandeling gevonden op het voorkomen van CVA's. De totale sterfte was in de behandelde groep (alle leeftijden samen) ook lager, maar het verschil was niet statistisch significant. Er wordt niet vermeld hoe het (niet significante) verband met sterfte over de verschillende leeftijdsgroepen is verdeeld. Een belangrijk punt van kritiek op deze laatste studie is dat de studiepopulatie sterk geselecteerd is op gezondheid, en het selectieproces niet duidelijk is beschreven. Het is daarom de vraag of deze resultaten wel toegepast mogen worden op een minder gezonde populatie.

Samenvattend wordt in de twee clinical trials bij hypertensieve 80-plussers gevonden dat het positieve effect van bloeddrukverlaging op het optreden van cardiovasculaire aandoeningen afneemt met leeftijd. Een derde trial betrof uitsluitend personen met geïsoleerde hypertensie en omvatte een sterk geselecteerde gezonde populatie. Deze studie vond bij personen boven de 80 wel een positief effect van bloeddrukverlaging op het voorkomen van CVA's. Een gunstig effect van bloeddrukverlaging op totale sterfte is ook voor jongere groepen ouderen al moeilijk aantoonbaar. Voor de oudere populatie (80-plus) zijn er op grond van de huidige gegevens zelfs geen aanwijzingen dat de sterfte verminderd bij het verlagen van de bloeddruk.

Te concluderen valt daarom dat de clinical trials weinig bewijs leveren dat het verlagen van bloeddruk in personen boven de 80 zinvol is, al blijft het mogelijk dat dit voor bepaalde (gezonde) subgroepen wel het geval is.

2.4 Mechanismen in het ontstaan van hypertensie bij ouderen

2.4.1 Inleiding

In deze paragraaf zullen we enkele verouderingsverschijnselen bespreken die samen kunnen hangen met het ontstaan van hypertensie. Het doel hiervan is meer licht werpen op de vraag of het stijgen van de bloeddruk met de leeftijd een fysiologisch verschijnsel is, dan wel een vorm van toenemende pathologie.

Bloeddruk is een functie van onder andere de weerstand van het vaatstelsel, bloedvolume en hartfunctie. De gemiddelde arteriële druk moet voldoende zijn om het bloed door het vaatstelsel te laten stromen. De druk die hiervoor nodig is hangt samen met de perifere weerstand. Weerstand, bloedvolume en hartfunctie zijn geen van alle statische parameters. De weerstand van het vaatsysteem is afhankelijk van de mate van vasodilatatie en -constrictie en wordt neuronaal en door uroactieve stoffen uit o.a. bijnier en nier geregeld. Bij een stijgende bloeddruk kan meer plasma uit de bloedvaten naar de interstitiële ruimten worden geperst en het circulerend bloedvolume daardoor afnemen. Hartfunctie staat eveneens onder invloed van neuronale en hormonale regelmechanismen. Het stijgen van de bloeddruk met leeftijd kan veroorzaakt worden door veranderingen op deze drie punten, inclusief veranderingen in de daarbij betrokken regelmechanismen. Daarbij is het, door het complexe samenspel van de betrokken regelmechanismen, niet eenvoudig de gevolgen van een bepaalde verandering te doorzien.

Hieronder zullen we de veranderingen die vaak worden genoemd als samenhangend met veroudering kort bespreken.

2.4.2 Het verstijven van de vaatwand

Een belangrijk verschijnsel bij het verouderen is het verstijven van de vaatwand (Arnett et al. 1994). De stijfheid van de vaatwand wordt bepaald door de intrinsieke elastische eigenschappen. De elastische elementen in de vaatwand zijn het endotheel, de elastine en collageen vezels in de intima media en de gladde spieren. Hierbij zorgen de elastine vezels voor elasticiteit bij lagere en middelhoge drukken, terwijl de collageen vezels dit doen bij hoge druk (>200 mm Hg), daarbij geholpen door de gladde spiercellen. Omdat collageen vezels minder elastisch zijn, bepaalt de

elastine/collageen ratio de stijfheid van de vaatwand. Daarnaast kan ook een verhoogde spanning van de gladde spieren en hypertrofie van de gladde spieren zorgen voor een stijvere vaatwand. Bij het ouder worden neemt de hoeveelheid collageen toe en de hoeveelheid elastine en gladde spieren af. Daarnaast wordt het vermogen van de gladde spiercellen om te spannen en te ontspannen minder (Cooper 1994). Dit alles resulteert in een verhoogde stijfheid van de vaatwand.

Ook veranderingen in de vaatwand die het gevolg zijn van atherosclerose verhogen de stijfheid. Dit is echter een pathologisch proces, dat weliswaar vaker voorkomt op hogere leeftijd, maar over het algemeen niet als verouderingsverschijnsel wordt beschouwd.

Een stijvere vaatwand gaat samen met een hogere systolische en een lagere diastolische bloeddruk, de zg. verminderde wandketelfunctie: Tijdens de systole stuwt het hart bloed in de aorta. De aorta zet daarbij uit om dit extra volume aan bloed op te vangen. Hierbij neemt de druk toe. De systolische druk wordt in de aorta nog extra verhoogd doordat de systolische drukgolf aan het einde van het arteriële systeem wordt teruggekaatst. (Shimada et al. 1994). De drukverhoging wordt tijdens de daaropvolgende diastole gedeeltelijk in stand gehouden doordat het terugveren van de aortawand het bloed in de slagaderen stuwt (Arnett et al. 1994).

Wanneer de aortawand stijver en dus minder veerkrachtig wordt, zal de systolische druk hoger worden. Allereerst omdat er een hogere druk nodig is om de aorta voldoende te laten uitzetten; daarnaast geldt voor de druk in de aorta ook dat de systolische drukgolf zich in een stijver vat sneller verplaatst en daardoor ook sneller wordt teruggekaatst. Bij een stijvere vaatwand wordt de diastolische druk lager omdat het 'terugveer' effect verdwijnt.

Een lage diastolische bloeddruk wordt ook wel gezien als een gevolg van atherosclerose (Sleight 1988). Witteman et al. (1994) vonden dat zowel bij vrouwen waarbij de diastolische bloeddruk na 9 jaar tijd sterk gedaald was als bij vrouwen waarbij deze juist sterk gestegen was, de atherosclerose in de aorta sterker was toegenomen dan bij vrouwen met een stabielere diastolische druk. De eerste bevinding, dat atherosclerose ook samengaat met een daling van de diastolische druk, is in overeenstemming met Sleights hypothese.

2.4.3 Veranderingen in regulatie

De neuronale regelmechanismen voor het hartvaatsysteem worden met het toenemen van de leeftijd minder effectief (Giannattasio et al. 1994): de baroreceptor reflex wordt langzamer, de invloed van de baroreceptoren op de hartslagfrequentie minder en de inhibitie van het sympathische systeem door rek-receptoren in het cardiopulmonaire gebied verminderd. Het gevolg van deze veranderingen in neuronale regelmechanismen is vooral een hogere variabiliteit van de bloeddruk bij ouderen en een grotere gevoeligheid voor orthostatische hypotensie. De veranderingen in regulatiemechanismen lijken echter niet direct het gemiddelde niveau van de bloeddruk te beïnvloeden.

De regulatie van de bloeddruk in de hersenvaten blijft met veroudering intact, maar wordt afgestemd op een hoger bloeddrukniveau (Morgenstern en Byyny 1992, Kim, 1981). Hier is waarschijnlijk vooral sprake van een aanpassing aan een veranderde situatie.

2.4.4 Veranderingen in nierfunctie

De nierfunctie neemt over het algemeen af met leeftijd (Franklin, 1983). Hierbij lijkt sprake van extra afname bij personen met hypertensie (Schmieder et al. 1994). De natriumretentie die het gevolg kan zijn van een verminderde nierfunctie kan een bijdrage leveren aan het ontstaan van hypertensie. Het feit dat bloeddruk met de leeftijd sterker stijgt in populaties met een hoge natriumconsumptie dan in volken met een lage consumptie (Rodriquez et al. 1994), wijst er op dat dit mechanisme een belangrijke rol kan spelen bij het stijgen van de bloeddruk met de leeftijd.

2.4.5 Veranderingen in de bloeddrukmeting

Door een stijvere vaatwand wordt de meting van de bloeddruk met een kwikmanometer beïnvloed: Door de stijfheid wordt een druk gemeten die hoger is dan de werkelijke intra-arteriële druk, doordat de manchet van de meter minder makkelijk de slagader comprimeert.

2.4.6 Samenvatting

De meest genoemde oorzaken voor de stijging van bloeddruk met leeftijd zijn de verstijving van de vaatwand (die samengaat met een hogere systolische maar een lagere diastolische druk) en een vermindering van de nierfunctie.

2.5 Theorieën over de rol van bloeddruk bij sterfte

2.5.1 Hoge bloeddruk en sterfte

Op jongere leeftijd gaat een hogere bloeddruk samen met hogere sterfte, met name aan cerebrovasculaire aandoeningen en ischemische hartziekten. Dit is zowel in epidemiologisch onderzoek als door klinisch onderzoek aangetoond. Daarnaast is hoge bloeddruk een risicofactor voor hartfalen (DiBianco 1994). De achterliggende mechanismen zijn echter maar gedeeltelijk ontrafeld. In het geval van ischemische hartziekten speelt een rol dat hypertensie het proces van atherosclerose kan versnellen (Schwartz et al. 1994) en kan leiden tot hypertrofie van de linkerventrikel; hierbij is meestal ook sprake van interactie tussen hypertensie en hyperlipidemie. Voor het ontstaan van cerebrovasculaire aandoeningen wordt eveneens aangenomen dat atherosclerose hierbij een rol speelt. Daarnaast is ook een direct effect van een te hoge druk in de vaten in de hersenen denkbaar. Op zich zijn er geen redenen om aan te nemen dat deze mechanismen op oudere leeftijd niet meer van belang zijn. Wel is het zo dat wanneer het pathologisch proces via atherosclerose verloopt, dit een lange termijn effect is. Naar mate de leeftijd stijgt en de levensverwachting korter is, is preventie gericht op lange termijn processen minder zinvol. Het stijgen van de bloeddruk met leeftijd is deels een aanpassing aan veranderingen in het lichaam als verstijving van de vaatwand en verminderde nierfunctie. De nierfunctie valt door therapie te beïnvloeden (dit is de basis voor veel antihypertensieve therapieën), de verstijving van de vaatwand niet. Het ligt voor de hand dat voor een goed functionerende bloedsomloop een bloeddruk nodig is die is aangepast aan de stijfheid van de vaten. Omdat hierbij ook een groot aantal regelmechanismen een rol spelen, is het echter niet duidelijk of en hoeveel extra druk nodig is om een bepaalde hoeveelheid stijfheid te compenseren. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat dit mede afhangt van de conditie van de overige delen van het hartvaatstelsel. In theorie is het dus mogelijk dat de ongunstige effecten van hoge bloeddruk (lange en korte termijn schade) op hogere leeftijd gaan wegvallen tegen de gunstige effecten (aan-

passing aan veranderingen in het vaatstelsel, zowel door veroudering als door bijv. arteriosclerose).

2.5.2 Lage bloeddruk en sterfte

In de literatuur worden ook enkele mechanismen genoemd voor het verband tussen lage bloeddruk en sterfte. Ten eerste is het mogelijk dat het verband niet causaal is, maar dat een lage bloeddruk een symptoom is van een slechte gezondheid, die tevens samengaat met meer sterfte. Coope et al. (1988) noemen in het bijzonder het doorgemaakt hebben van een myocard infarct, atriumfibrilleren en hartfalen als oorzaken van een lage bloeddruk die tevens de sterfte kunnen verhogen. Hierbij is van belang dat veel pathologie bij ouderen niet bekend is. Zo liet ondermeer de ERGO-studie uit Rotterdam zien dat meer dan de helft van de myocard infarcten in de oudere populatie niet herkend worden (Mosterd et al. 1994). Zowel hier als in de Framinghamstudie neemt het percentage stille infarcten toe met de leeftijd (Guzik et al. 1992). Het is daarom waarschijnlijk dat in een 'gezonde' oudere populatie veel onopgemerkte pathologie voorkomt.

Daarnaast worden echter ook causale mechanismen gepostuleerd. De zuurstofvoorziening van het hart geschiedt door het volstromen van de coronairvaten tijdens de diastole. Cruickhank (1988) veronderstelt dat bij een te lage diastolische druk de zuurstofvoorziening aan het hart in gevaar kan komen bij personen met ernstige coronairstenose. Dit geldt in het bijzonder voor personen met een hoge hartslagfrequentie en met hypertrofie van de linker ventrikel, omdat het hart dan een hogere zuurstofbehoefte heeft. Daarbij speelt een rol dat de hoeveelheid zuurstof die het hart aan het bloed onttrekt zich in rust al bijna op het maximale niveau bevindt, waardoor er nauwelijks compensatie mogelijkheden zijn voor een verlaagde bloedtoevoer. Dit in tegenstelling tot de hersenen, waar dat wel het geval is (Cruickhank 1988). Daarnaast zou een lagere stroomsnelheid van het bloed in de kransslagaderen (als gevolg van een lage diastolische druk) kunnen zorgen voor een hogere kans op trombusformatie. Ook zouden verschillen in doorbloeding tussen ischemische delen van het hart en delen die nog intact zijn kunnen leiden tot een gradiënt in metabolieten, die weer zouden kunnen resulteren in ventrikeldysritmieën (Farnett et al. 1991). Vooralsnog blijven dit hypothesen, zonder experimentele ondersteuning (Alderman 1989). Ook voor cerebrovasculaire aandoeningen wordt een soortgelijk mechanisme wel verondersteld, omdat de bloedstroom naar de hersenen ook afneemt met leeftijd (Palmer et al. 1992). Ten aanzien van schadelijke effecten van lage bloeddruk op andere, minder vitale organen is weinig bekend. Het is echter niet uit te sluiten dat ook hier een

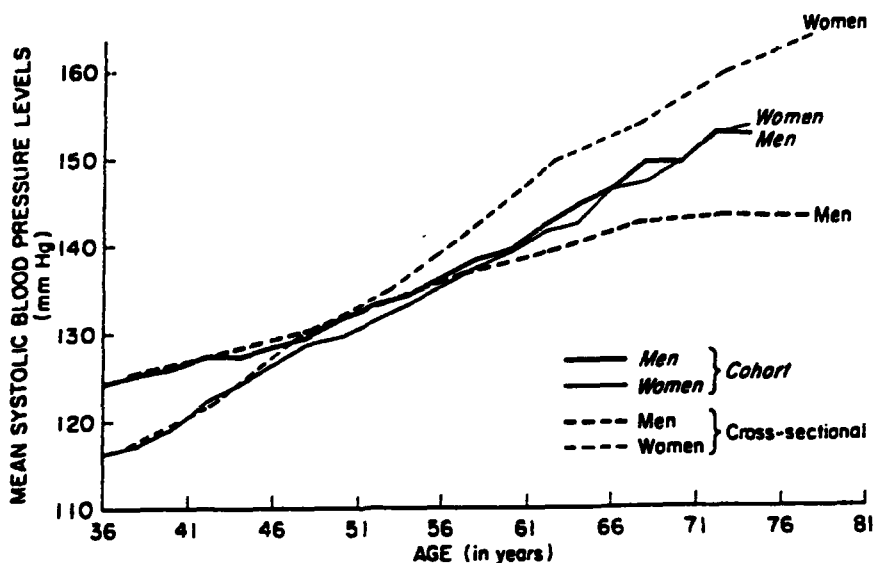
optimale zuurstofvoorziening in gevaar kan komen bij te lage bloeddruk. De vraag is nu in hoeverre veranderingen bij veroudering eveneens de reserve capaciteit van het hart aantasten.

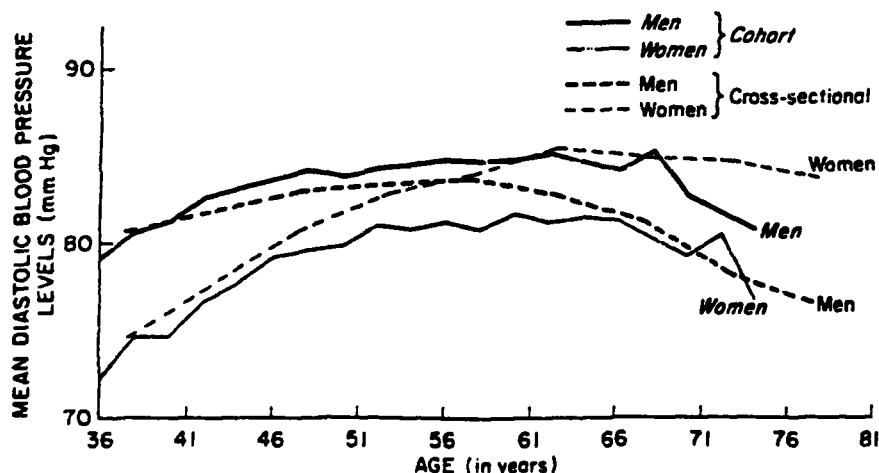
Een laatste hypothese is dat het hier een selectie-effect betreft. Deze hypothese stelt dat ouderen met een hoge bloeddruk die de 85 jaar halen sterker zijn geselecteerd op "overlevingskracht" dan ouderen met een lagere bloeddruk. Om zo oud te worden hebben zij immers meer ongunstige omstandigheden (namelijk de hoge bloeddruk) moeten overwinnen. Mogelijk betreft dit ook een subgroep met een hartvaatstelsel dat immuun is voor de effecten van hoge bloeddruk.

Een probleem met deze hypothese is dat bloeddruk geen constante eigenschap is. Dat een 90-jarige een hoge bloeddruk heeft, wil nog niet zeggen dat deze persoon ook op middelbare leeftijd al een hoge bloeddruk had. In de Honolulu hartstudie werd de bloeddruk van een groep 70 tot 90-jarigen vergeleken met hun bloeddruk van 25 jaar daarvoor (Benfante et al. 1994). De correlaties tussen de bloeddrukken op beide tijdstippen waren uiterst zwak.

Het selectie effect gaat verder uit van het idee dat de overleving beter is bij lage bloeddruk. Of dit juist is, zijn we nagegaan aan de hand van figuur 2.7 (overgenomen uit Kannel en Gordon 1978). Hierin staat de gemiddelde bloeddruk naar leeftijd zoals berekend uit ronden 3 tot en met 10 van de Framingham studie. Dit is op twee manieren berekend, longitudinaal en cross-sectioneel.

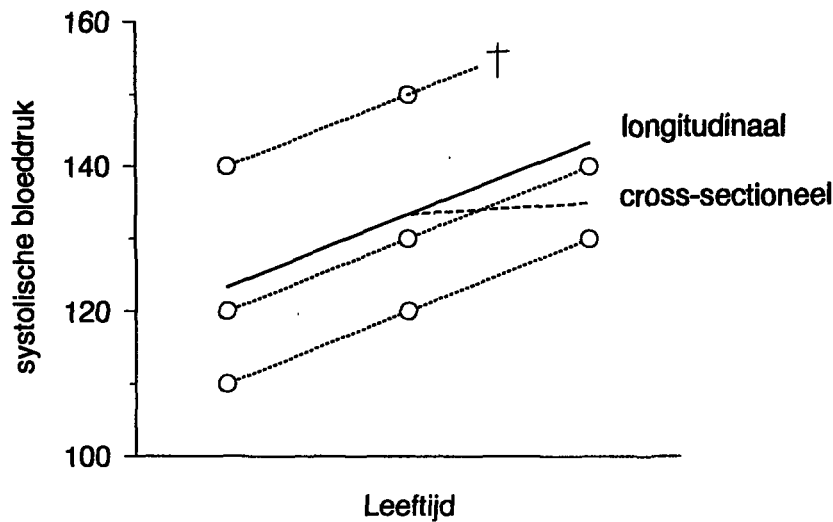
Figuur 2.7 Verloop van de bloeddruk met leeftijd op grond van longitudinale en cross-sectionele gegevens.





Deze twee berekeningen geven verschillende curven. Helaas wordt in het artikel niet uitgelegd hoe deze berekeningen precies zijn uitgevoerd. Aan te nemen is echter dat de gegevens waarop de longitudinale berekeningen zijn gebaseerd minder bloeddrukgegevens omvatten: Om een longitudinale berekening te kunnen maken tussen twee leeftijden moeten er op beide leeftijden bloeddrukken van een persoon bekend zijn. Daardoor ontbreken in de longitudinale curven de bloeddrukken van personen die op een eerdere leeftijd nog niet in het onderzoek zaten en van de personen die op latere leeftijd niet meer deelnamen. De eerste groep betreft de oudere geboortecohorten; de tweede zal vooral personen omvatten die overleden zijn. Wanneer we er van uit gaan dat er geen grote verschillen zullen zijn in het bloeddrukverloop met de leeftijd tussen de verschillende geboortecohorten in de Framingham studie, wordt het verschil in de curven gebaseerd op longitudinale en cross-sectionele gegevens vooral veroorzaakt doordat in de cross-sectionele curven de personen die inmiddels zijn overleden niet meer vertegenwoordigd zijn. Een lagere cross-sectionele curve moet dan het gevolg zijn van het vaker overlijden van personen met een hogere bloeddruk. Een voorbeeld moge dit verduidelijken:

Figuur 2.8: Bloeddrukverloop bij 3 hypothetische personen en de daaruit afgeleide gemiddelde curven door gebruik te maken van cross-sectionele (gestippeld lijn) en longitudinale (getrokken lijn) gegevens.



In figuur 2.8 wordt als voorbeeld de bloeddruk van 3 hypothetische personen gegeven. Deze personen hebben een verschillende bloeddruk, maar de stijging van de bloeddruk in de tijd is hetzelfde. De persoon met de hoogste bloeddruk overlijdt echter voor het einde van de studie, waardoor de bloeddruk curve berekend uit de cross-sectionele gegevens (gestippeld) lager uitvalt dan de curve uit een longitudinale analyse (getrokken lijn). De gegevens uit de Framinghamstudie lijken er dus op te wijzen dat mannen die overleden op het laatste meetpunt voor het overlijden een hoger dan gemiddelde bloeddruk hadden, terwijl overleden vrouwen dan juist een lager dan gemiddelde bloeddruk hadden. Deze conclusie gaat er vanuit dat er geen duidelijk cohort effecten bestaan en de uitval door het weigeren van deelname uit de studie onafhankelijk is van bloeddruk, dan wel veel kleiner is dan de uitval door sterfte. De hypothese dat personen met een hoge bloeddruk meer geselecteerd zijn kan dus alleen voor mannen en niet voor vrouwen opgaan. Aangezien vrouwen op 85-jarige leeftijd in de meerderheid zijn, lijkt de selectiehypothese minder plausibel.

Concluderend kan worden gesteld dat een directe schadelijke werking van een lage bloeddruk biologisch gezien mogelijk is, maar dat ook de hypothese dat de bloeddruk verlaagd is als gevolg van ziekten of aandoeningen die de hogere sterfte veroorzaken geloofwaardig is. De selectiehypothese is minder geloofwaardig.

3. MATERIAAL EN METHODE

3.1 Inleiding

De Leidse 85-plus studie betreft een cohort 85-plussers, waarvan bij het begin van de studie een groot aantal gegevens is verzameld en daarnaast op continue basis overlijdingsdata worden bijgehouden. In het eerste deel van dit hoofdstuk zullen we de opzet van dit onderzoek en de manier waarop de gegevens zijn verzameld beschrijven. In het tweede deel gaan we in op de gevolgen hiervoor voor de analyses en de interpretatie van de resultaten.

3.2 Samenstelling van het cohort

Het cohort van de Leidse 85 plus studie bestaat uit alle inwoners van Leiden die op 1 december 1986 85 jaar of ouder waren (n=1187), aangevuld met alle uit Leiden afkomstige bewoners van een vijftal verpleeghuizen in de buurt van Leiden (Katwijk, Warmond, Oegstgeest en Leiderdorp) (n=49). Tot deze aanvulling met verpleeghuisbewoners werd besloten om de representativiteit van het cohort te verhogen. Immers Leiden zelf kent slechts 2 verpleeghuizen, zodat in de Leidse populatie verpleeghuisbewoners ondervertegenwoordigd zijn.

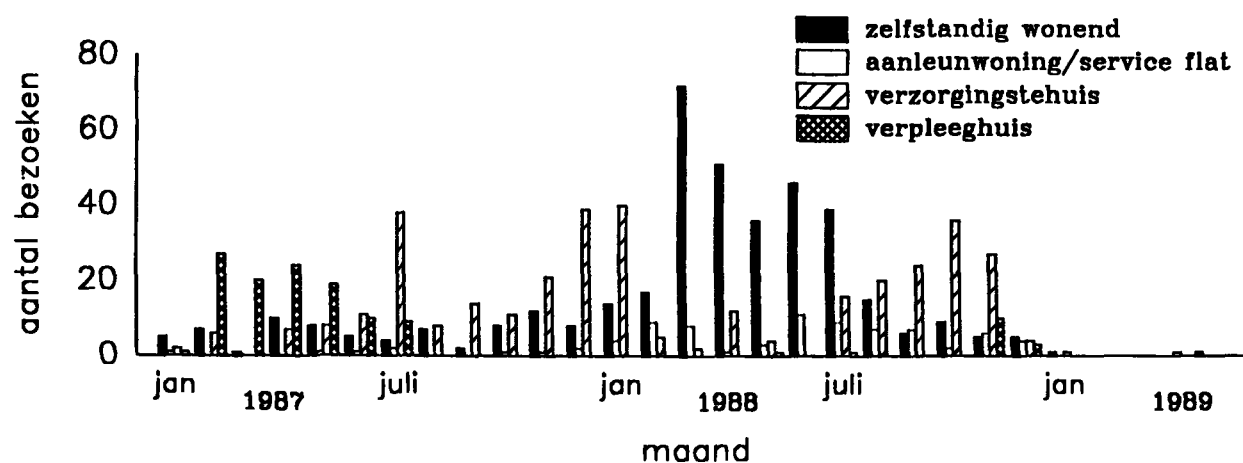
Deze personen werden door een van de twee artsen van het onderzoeksteam thuis bezocht in de periode januari 1987 tot en met mei 1989 (de overgrote meerderheid echter in 1987 en 1988; zie figuur 3.1). Bij dit bezoek werd een groot aantal zaken geregistreerd, onder andere medicijngebruik, medische voorgeschiedenis en actuele medische problemen. Tijdens dit bezoek werd ook de bloeddruk gemeten. Daarnaast werden de ouderen - wanneer zij daarin toestemden - een tweede maal bezocht waarbij bloed werd afgenomen, en in sommige gevallen ook om een urinemonster werd gevraagd. Verderop in dit hoofdstuk zullen we hierop dieper ingaan.

Van het oorspronkelijke cohort bleken 2 personen niet traceerbaar omdat zij inmiddels waren geëmigreerd. Deze personen konden uiteraard niet bezocht worden en van hen zijn eveneens geen sterftegegevens beschikbaar. Daarnaast overleden 219 personen voor zij bezocht konden worden en weigerden 59 medewerking (onder andere in verband met een slechte gezondheidstoestand), zodat in het totaal 956 personen bezocht werden.

Bij het plannen van de huisbezoeken werd prioriteit gegeven aan het bezoeken van groepen met een hoog overlijdensrisico: personen opgenomen in een ziekenhuis (in zoverre dit bekend was) of een verpleeghuis en personen geboren in 1891 of eerder. Van de personen die in 1891 of eerder waren geboren, werd 86% in de eerste 7 maanden van 1987 bezocht, terwijl het laatste huisbezoek aan een persoon uit deze groep plaatsvond in januari 1988. Zoals figuur 1 laat zien, werd 90% van de verpleeghuispatiënten bezocht in de eerste 7 maanden van 1987 terwijl de overige 10% bijna allen pas in de laatste 2 maanden van 1988 werden bezocht. Waarschijnlijk gaat het hierbij om personen die in de loop van de onderzoeksperiode in een tehuis werden opgenomen.

Tweederde van de zelfstandig wonende ouderen werd bezocht in de periode februari-juli 1988 (figuur 3.1). In de tussenliggende perioden lag het accent op het bezoeken van bewoners van verzorgingstehuizen. Om logistieke redenen werden bewoners van eenzelfde verpleeghuis of verzorgingstehuis aaneensluitend bezocht.

Figuur 3.1 Aantal huisbezoeken per maand, naar woonsituatie van de bezochte personen.



3.3 Verzamelde gegevens

3.3.1 Interviewgegevens

Bij het huisbezoek werd een groot aantal gegevens geregistreerd aan de hand van een vragenlijst (bijlage B). Wanneer de persoon niet in staat was zelf vragen te beantwoorden, werden zoveel mogelijk gegevens verzameld via een familielid of een verzorger. In de verpleeghuizen konden hierbij ook de medische dossiers worden geraadpleegd. De verzamelde gegevens over aanwezige medische aandoeningen werden in een validatiestudie vergeleken met de gegevens zoals die bekend waren bij de huisarts (Lagaay et al. 1991, 1992). Hierbij bleek de betrouwbaarheid van de medische gegevens redelijk tot heel goed, enigszins verschillend per diagnose. De gegevens van de huisarts leverden meer gevallen op van hartfalen, infecties en kanker dan de interviews. Voor kanker betrof dit gedeeltelijk gevallen van huidkanker en gedeeltelijk gevallen waar de patiënt (nog) niet op de hoogte was gesteld. De gemiste infecties betroffen vooral herpes zoster (blijkbaar door leken niet als infectieziekte beschouwd). In geval van hartfalen suggereren Lagaay et al. (1991) dat dit mede veroorzaakt kan worden door overdiagnostiek door de huisarts. Het huisbezoek leverde meer gevallen op van incontinentie, dementie en verminderd gehoor en gezichtsvermogen. Het is waarschijnlijk dat dit komt doordat deze aandoeningen niet altijd bekend zijn bij de huisarts.

Het medicijngebruik werd meestal geregistreerd aan de hand van de in de woning aanwezige (verpakkingen van) geneesmiddelen. Hierbij werd in een groot aantal gevallen niet alleen de merknaam geregistreerd, maar ook de voorgeschreven dosis. Cognitief vermogen werd gemeten met de MMSE (Mini Mental State Examination). Op deze test kan een score tussen 0 en 30 worden verkregen. Bij een goed cognitief vermogen zal de score in de buurt van de 30 liggen. Vaak wordt een score van 23 of minder gebruikt als indicatie voor een verminderd cognitief vermogen.

3.3.2 Laboratoriumgegevens

De centrale vraagstelling van Leidse 85-plus onderzoek was de betekenis van erfelijke kenmerken van het afweersysteem voor de overleving (met name de relatie tussen HLA-typen en overleving). De verzameling van laboratoriumgegevens draagt het stempel van deze vraagstelling.

Om de deelnemers niet op één moment te sterk te belasten, vond bloedafname voor het laboratoriumonderzoek doorgaans plaats op een andere datum dan het huisbezoek door de arts. Van een aan-

tal personen waren bij het onderzoeksinstituut al HLA bepalingen aanwezig uit een onderzoek dat enige tijd te voren had plaats gevonden. Deze personen zijn niet opnieuw geprikt omdat voor de HLA bepaling het tijdstip van afname niet relevant is. In dit onderzoek worden echter klinische laboratoriumbepalingen gebruikt. Wanneer maar een kleine hoeveelheid bloed kon worden afgenomen, werd prioriteit gegeven aan de HLA bepaling, zodat deze laboratoriumbepalingen relatief vaak ontbreken (tabel 3.1).

Omdat het interval tussen de datum van bloedafname en het huisbezoek van de arts soms groot was (tabel 3.1), besloten wij alleen laboratorium gegevens te gebruiken van personen waarbij het interval tussen huisbezoek (en dus bloeddruk meting) en bloedafname niet groter was dan 30 dagen.

Tabel 3.1 De lengte van het interval tussen het tijdstip van bloeddrukmeting (het huisbezoek) en de afname van bloed voor de laboratorium bepalingen.

intervallengte	aantal personen
0 (op zelfde dag)	1
1-7 dagen	326
8-14 dagen	153
15-30 dagen	133
31 tot 60 dagen	43
61-365 dagen	8
meer dan 365 dagen	6
geen bloed afgenomen	62
wel bloed afgenomen, maar onvoldoende voor de hier gebruikte bepalingen	103*

* inclusief 10 personen waarbij bloedmonsters uit een eerder onderzoek zijn gebruikt.

Een aantal laboratorium bepalingen werd slechts bij een beperkt aantal respondenten uitgevoerd. Het betreft het bepalen van de bezinkingssnelheid en de bepalingen in urine. Dit heeft de volgende achtergrond:

Een deelstudie van het oorspronkelijke onderzoek was er op gericht om de deelnemers in te delen in "(immuno)senieurs" en "non-(immuno)senieurs" volgens een eerder gepubliceerd protocol (Ligthart et al. 1984). Een immuno-senieur is een persoon die geen ziekten of aandoeningen heeft dan wel medicijnen slikt die van invloed kunnen zijn op het immuunsysteem. Er zijn twee typen criteria waaraan een immuno-senieur moet voldoen:

1. Er mogen geen actieve ziekten en aandoeningen dan wel medicijngebruik zijn die het functioneren van het immuunsysteem kunnen beïnvloeden.

2. De waarden van een groot aantal laboratorium-bepalingen moeten binnen bepaalde leeftijdsafhankelijke grenswaarden liggen. Hierbij behoren ook de bezinkingssnelheid en een aantal bepalingen in urine.

Op grond van het huisbezoek kon worden bepaald of iemand al dan niet aan het eerste criterium voldeed. Wanneer dit het geval was, spreken we van een "klinisch senieur". Wanneer iemand geen klinisch senieur is, kan hij of zij ook geen immuno-senieur zijn en zijn verdere laboratoriumbepalingen voor het maken van de indeling in senieur dan wel non-senieur niet nodig. Zowel het verkrijgen van een urinemonster, als het bepalen van de bezinkingssnelheid (hiervoor is een extra buisje bloed nodig) belast de deelnemers extra. Urinemonsters en extra bloed voor de bepaling van de bezinkingssnelheid zijn daarom in principe alleen verzameld bij klinisch seniours.

Voor 77% van de klinisch seniours is een urinemonster geanalyseerd en bij 80% de bezinkingssnelheid bepaald. In de gevallen dat geen urinemonster of extra bloed was verzameld of deze om andere redenen niet bepaald konden worden, konden personen niet als immunosenieur worden aangemerkt.

Hiernaast is een bezinkingssnelheid tijdens een deel van de onderzoeksperiode (1-10-1987 tot 15-4-1988) ook voor de klinische non-seniours bepaald. Voor driekwart van de klinisch non-seniours waarbij in deze periode bloed werd afgenomen, is de bezinkingssnelheid wel bepaald. Deze groep omvatte echter geen verpleeghuispatiënten, omdat dezen in deze periode niet werden bezocht (zie figuur 3.1).

3.3.3 Bloeddruk

Bij het eerste huisbezoek werd eveneens de bloeddruk gemeten. In de oorspronkelijke onderzoeksopzet diende dit niet een specifiek doel. Met uitzondering van een enkele bedlegerige persoon, zaten de respondenten hierbij rechtop. Het meten geschiedde meestal tegen het einde van het vraaggesprek zodat aangenomen mag worden dat de respondent zich doorgaans langer dan 10 minuten in een zittende houding bevond. Aangezien er echter geen duidelijk protocol bestond over de omstandigheden waarin en de wijze waarop de bloeddruk moest worden gemeten, kan dit echter niet meer worden nagegaan. De meting geschiedde met een kwikmanometer, waarbij de bloeddruk afgerond op 5 mm Hg werd geregistreerd.

Bij 121 huisbezoeken is de bloeddruk niet gemeten, vanwege tijdgebrek of om de respondent niet nog meer te belasten. In enkele gevallen gaat het om personen waarvan werd vermeld dat zij te ziek waren. Het niet meten van de bloeddruk hing duidelijk samen met een oudere leeftijd en een slechtere gezondheidstoestand (tabel 3.2). Daarnaast werd de bloeddruk ook relatief vaker gemeten bij personen waarvan het vermoeden bestond dat de bloeddruk te hoog was, bijv. omdat zij zelf aangaven een hoge bloeddruk te hebben, of omdat zij medicijnen gebruikten die daarop wezen.

3.3.4 Overlijdensgegevens

Voor deze analyse werden overlijdensgegevens gebruikt tot 1-3-1994. Daartoe werden allereerst via de bevolkingregistratie de overlijdensdata verkregen van alle inwoners van Leiden in de betreffende leeftijdscategorie in de periode 1-12-1986 - 1-3-1994. Ook werden overlijdensadvertenties in regionale bladen gebruikt om overlijdensdata te achterhalen. Daarnaast werd jaarlijks bekeken of de personen waarvan niet bekend was dat zij waren overleden, nog voorkwamen in het inwonersbestand van de gemeente Leiden. Dit gebeurde voor de laatste maal op 1-3-1994. Alle personen die op dat moment nog inwoner van de gemeente Leiden waren, worden in dit onderzoek beschouwd als "withdrawn alive" op 1-3-1994.

54 personen waarvan geen overlijdensdatum bekend was, waren op 1-3-1994 geen inwoner meer van Leiden. 43 van hen waren ook een jaar eerder al geen inwoner meer van Leiden. Van hen werd eerder vastgesteld dat zij op 1-9-1993 nog in leven waren. Deze 43 personen worden daarom beschouwd als "withdrawn alive" op 1-9-1993. Van de overige 11 personen is alleen bekend dat zij een jaar eerder nog leefden en in Leiden woonden. Zij zijn beschouwd als "withdrawn alive" op 1-3-1993.

Tabel 3.2 Enkele verschillen tussen personen waarbij op het huisbezoek wel en geen bloeddruk werd gemeten

	bloeddruk wel gemeten (N=835)	bloeddruk niet gemeten (N=121)
leeftijd	p<0.00001	
85-89	63%	48%
90-94	32%	34%
95+	6%	18%
woonsituatie	p=0.001	
zelfstandig wonend	43%	31%
woont in aanleunwoning	4%	2%
woont in service flat	5%	2%
woont in verzorgingshuis	35%	54%
woont in verpleeghuis	13%	12%
ADL-afhankelijk	p=0.0002	
ja	27%	46%
senieur-status	p=0.08	
geen klinisch senieur	73%	74%
klinisch senieur, maar geen (bijna) immunosenieur	15%	20%
bijna immunosenieur	6%	4%
immunosenieur	6%	2%
bekend met hypertensie	p=0.06	
ja	23%	15%
gebruikt diuretica of andere medicijnen tegen hypertensie	p=0.03	
ja	45%	33%

3.4 Bias als gevolg van de opgetreden selectie

Van het totale cohort van 1236 personen (inclusief degenen die niet werden bezocht) werd bij 835 personen de bloeddruk gemeten (68%). Uit het voorafgaande mag duidelijk zijn (zie bijv. tabel 3.2) dat deze groep niet geheel representatief is voor het totale cohort. Dit is aanleiding tot de volgende vragen:

- Beïnvloedt dit de resultaten van de analyse naar het verband tussen bloeddruk en sterfte, en zo ja in welke richting?
- Kan hiervoor in de analyse worden gecorrigeerd, en zo ja: hoe?

Om het verband tussen bloeddruk en sterfte te beïnvloeden (confounding te veroorzaken), moet gelden (Wickramatne en Holford 1987):

1. voor personen met eenzelfde bloeddruk is de kans op sterfte verschillend voor degenen die wel en die niet zijn geselecteerd, en
2. de kans om geselecteerd te worden is verschillend voor personen met verschillende bloeddruk.

Omdat er overlijdensgegevens bekend zijn van bijna het gehele cohort, kunnen we zien of de geselecteerde groep een andere sterfte heeft als de niet geselecteerde groep. Omdat de bloeddruk van de niet-geselecteerde groep (per definitie) onbekend is, kunnen we aan de hand van deze gegevens echter geen uitspraak doen over het al dan niet voldoen aan de bovenstaande voorwaarden voor confounding. Een voorbeeld: stel er is geen verband tussen bloeddruk en sterfte, dan zal een selectiemechanisme waardoor enerzijds personen met een lage bloeddruk en hoog sterfterisico, en anderzijds personen met een hoge bloeddruk en laag sterfterisico worden geselecteerd leiden tot een geselecteerde onderzoekspopulatie waarin wel een verband tussen lage bloeddruk en hogere sterfte wordt gevonden. Het is in theorie mogelijk dat de extra sterfte bij de te veel geselecteerde personen met lage bloeddruk hierbij geheel wordt gecompenseerd door ondersterfte in de te veel geselecteerde personen met een hoge bloeddruk, zodat de gemiddelde sterfte in de onderzoekspopulatie hetzelfde is als die in het oorspronkelijke cohort. (In de praktijk is zo'n exacte compensatie echter minder waarschijnlijk.) Omgekeerd is het goed mogelijk dat een onderzoekspopulatie wordt geselecteerd met een lagere of hogere sterfte dan het oorspronkelijke cohort, maar dat er geen sprake is van confounding omdat het selectie mechanisme niet voldoet aan één van bovengenoemde voorwaarden.

De waarschijnlijkheid van confounding kan daarom alleen beredeneerd worden met behulp van datgene dat bekend is over de achterliggende selectie mechanismen.

Aan het afwezig zijn van een bloeddrukmeting liggen verschillende selectiemechanismen ten grondslag. Dit zijn:

- a. persoon geëmigreerd (n=2)
- b. persoon overleden voor deze bezocht kon worden (n=219)
- c. persoon (of verzorgers) weigeren medewerking (n=59)
- d. bij het huisbezoek werd geen bloeddruk gemeten (n=121)

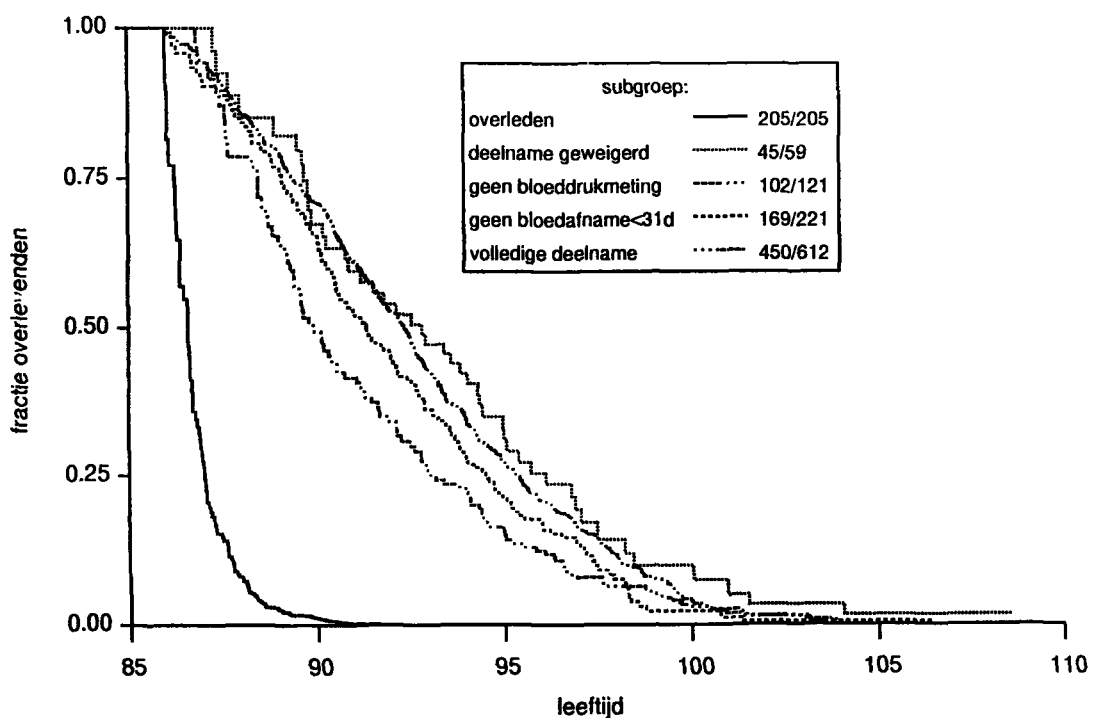
Voor de analyses waarbij laboratoriumbepalingen worden gebruikt ontbreken ook de personen waarvoor:

- e. geen laboratoriumwaarden beschikbaar zijn van een bloedmonster dat binnen een periode van 30 dagen voor of na de bloeddrukmeting werd afgenomen (n=222).

Punt a betreft slechts 2 personen en zal daarom de resultaten nauwelijks kunnen beïnvloeden. Hieraan wordt daarom geen aandacht besteed. Om na te gaan hoe representatief de overige 4 weggelecteerde groepen zijn voor de overgebleven groep, wordt in figuur 3.2 de overleving van de verschillende deelgroepen gegeven (zoals hierboven betoogd geeft dit geen zekerheid over het optreden van confounding). Om confounding door leeftijd te voorkomen, is leeftijd als tijdsas gebruikt. Dit houdt in dat voor iedere groep de overlevingscurve vanaf 86 jaar is berekend. Om de figuur leesbaar te houden, is niet gestratificeerd naar sexe. Sexe-specifieke analyses zijn wel uitgevoerd en geven geen wezenlijk ander beeld. De personen die niet bezocht konden worden omdat ze al overleden waren, overlijden - zoals te verwachten - aanzienlijk jonger dan de overigen. Personen die weigerden aan het onderzoek mee te doen, overlijden minder snel dan degenen die wel werden bezocht (zij het dat dit alleen voor vrouwen het geval was en dat dit bovendien niet statistisch significant is). Personen die wel werden bezocht, maar waarbij de bloeddruk niet werd gemeten overlijden daarentegen juist iets eerder dan degenen waarbij de bloeddruk wel werd gemeten (eveneens niet statistisch significant). Het niet beschikbaar zijn van laboratorium gegevens gaat eveneens samen met iets eerder overlijden, maar dit verschil is nog kleiner.

Hieronder zullen we nu zien of een selectiemechanisme dat confounding veroorzaakt voor deze 4 groepen mogelijk en waarschijnlijk is.

figuur 3.2 Overlevingscurven voor deelnemers en niet-deelnemers. Van boven naar beneden representeren de curven de overlevingscurven vanaf 86 jaar voor personen die: deelname weigerden; volledig deelnamen; wel bezocht zijn, maar zonder dat de bloeddruk werd gemeten; waarbij wel de bloeddruk is gemeten, maar geen resultaten van bloedonderzoek beschikbaar zijn; overleden voor zij bezocht konden worden. De cijfers in de legenda geven: het aantal personen dat (na het 86-ste) overleden is / het aantal personen waarop de curve is gebaseerd.



3.4.1 Selectie doordat de persoon is overleden voor dat deze bezocht kon worden

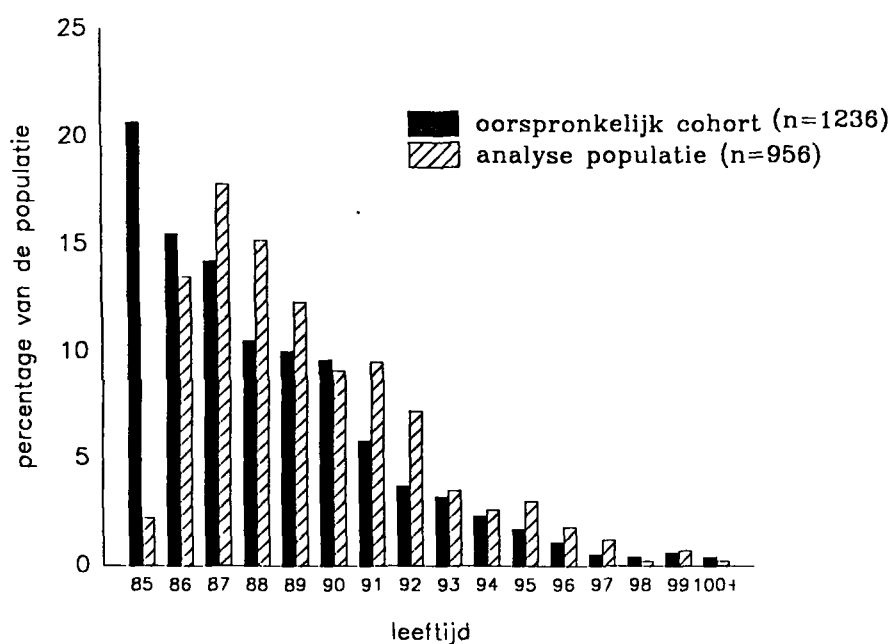
Het is evident dat dit selectiemechanisme samenhangt met de overlijdenskans. Wanneer de personen in willekeurige volgorde zouden zijn bezocht, zou deze selectie echter niet samenhangen met de bloeddruk (voorwaarde 2). Echter, personen in verpleeghuizen zijn met voorrang bezocht. Personen in een verpleeghuis bleken gemiddeld een lagere bloeddruk te hebben dan zelfstandig wonenden. Daarom is confounding mogelijk. Hieronder beschrijven we de mogelijk opgetreden confounding in meer detail, met als doel te zien hoe we hiervoor in de analyse kunnen corrigeren, en welke aannamen voor deze correctie moeten worden gemaakt.

Het bezoeken van het gehele cohort nam ruim 2 jaar in beslag. Dit betekent dat aan het einde van deze periode het cohort geen 85+ cohort meer is maar een 87+ cohort is geworden. In de populatie die voor de analyses werd gebruikt (waarin iemand is opgenomen met de leeftijd op het moment van het huisbezoek) is dan ook het aantal 85-jarigen en in mindere mate het aantal 86-jarigen sterk ondervertegenwoordigd t.o.v. de situatie aan het begin van de studie (figuur 3.3).

Door het besluit om de personen die in 1891 en eerder waren geboren als eerste te bezoeken, is een oververtegenwoordiging van 95- en 96-jarigen te verwachten: immers in de groepen zijn zowel de ouderen te vinden die aan het begin van de onderzoeksperiode deze leeftijd hadden en toen direct zijn bezocht, als degenen die toen 93 en 94 waren, maar pas bezocht werden toen zij de 95-jarige of zelfs 96-jarige leeftijd hadden bereikt.

De lange duur van de basismeting heeft dus gezorgd voor een verschuiving van de leeftijdsverdeling: bij de laatste huisbezoeken was het cohort van een 85-plus in een 87-plus cohort veranderd. De verschuiving rond 95 jaar treedt hierbij op in de hele populatie. Dit is niet het geval voor de verschuiving bij 85 jaar: omdat bewoners van verpleeghuizen sneller zijn bezocht, zal de verschuiving in deze groep veel minder zijn. Het gevolg is dat je kan verwachten dat in de analyse populatie het percentage verpleeghuisbewoners onder de 85-jarigen en in mindere mate ook onder de 86-jarigen te hoog zal zijn. Inderdaad blijkt het aantal verpleeghuisbewoners onder de 85-jarigen 52% te zijn, terwijl het in de totale populatie, die gemiddeld veel ouder is, slechts 13% bedraagt. Ook het percentage onder de 86-jarigen (14%) is hoog (hoger dan de percentages onder 87 tot en met 91 jarigen). Hierdoor zal de leeftijd van 85 en in mindere mate ook 86 jaar gecorreleerd zijn met het bewonen van een verpleeghuis, en met alle variabelen die hier weer mee geassocieerd zijn (waaronder het hebben van een lage bloeddruk).

figuur 3.3 Leeftijdsverdeling in het oorspronkelijke cohort (op 1-12-1986) en in de personen die thuis zijn bezocht.

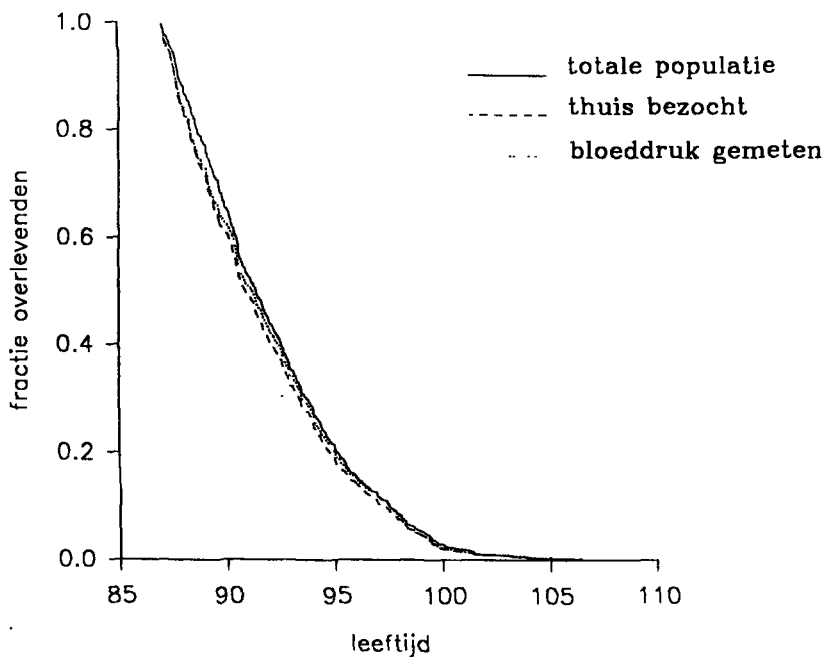
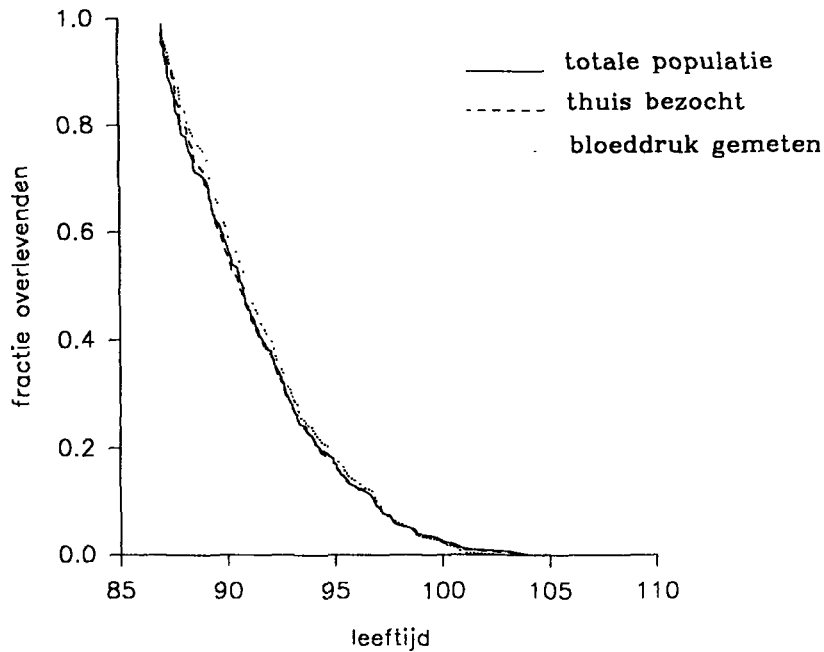


In principe kan hier in de analyses rekening mee worden gehouden door te stratificeren/corrigeren voor zowel leeftijd (op het moment van het huisbezoek) als het al dan niet in een verpleeghuis wonen. Hiervoor moet dan wel de aanname worden gemaakt, dat er geen cohort-effecten zijn, m.a.w. dat een 86-jarige die geboren is in 1901 niet wezenlijk verschilt van een 86-jarige geboren in 1900, dus dat beiden in de analyse als één groep kunnen worden beschouwd. Ook de verschuiving rond de 96 jaar is onder de aanname van geen cohort-effecten niet van belang voor de resultaten wanneer voor leeftijd wordt gecorrigeerd.

Als controle hierop worden in figuur 4 twee overlevingscurven vanaf 87 jaar gegeven (vanaf die leeftijd is geen groot "verpleeghuseffect" meer te verwachten): de eerste overlevingscurve is gebaseerd op de observaties omtrent het hele cohort vanaf 1-12-1986. De tweede is alleen gebaseerd op de personen die bezocht zijn, waarbij de curve is gebaseerd op de periode vanaf het moment dat deze zijn bezocht. De sterfte in de bezochte populatie is slechts weinig hoger en beide curven verschillen niet significant van elkaar.

Samenvattend: de effecten van het niet random bezoeken van de populatie zullen verdwijnen in analyses waarin voor leeftijd (op het moment van het huisbezoek) en woonvorm wordt gecorrigeerd.

Figuur 3.4 Overlevingscurven vanaf 87 jaar voor het totale cohort en voor de analyse-populatie (boven: mannen; onder: vrouwen).



3.4.2 Selectie doordat personen (of verzorgers) medewerking weigerden

Volgens de bezoekende arts was de reden hiervoor in een aantal gevallen dat deelname aan het onderzoek de persoon in kwestie te veel zou belasten; deze weigeringen kwamen vaak van verzorgers. In een groter aantal gevallen was het echter een weigering om andere redenen (Lagaay 1991). De enige gegevens die we verder over deze groep hebben, zijn de overlijdensgegevens. Zoals figuur 3.2 liet zien betreft dit een relatief gezonde groep. Uitsplitsing naar sexe liet zien dat de

mannen uit deze groep een wat grotere sterftekans hadden dan de personen die wel bezocht zijn en de vrouwen een kleinere sterftekans. Geen van beide verschillen zijn echter statistisch significant. Er zijn geen duidelijke redenen om aan te nemen dat deze groep afwijkt van de personen die wel zijn bezocht.

Samenvattend: het is niet aannemelijk dat de selectie die is opgetreden doordat een aantal ouderen hun medewerking weigerden tot een belangrijke vertekening van de resultaten zal leiden.

3.4.3 Selectie doordat bij het huisbezoek geen bloeddruk is gemeten

Uit tabel 3.2 bleek al dat het al dan niet meten van de bloeddruk niet random heeft plaatsgevonden. Het meten van de bloeddruk hangt samen met zowel gezondheidsgerelateerde variabelen (bijv. ADL-afhankelijkheid) als met het hebben van hoge bloeddruk in de anamnese. Tabel 3.3 geeft het percentage personen waarbij de bloeddruk niet is gemeten, gelijktijdig uitgesplitst naar zowel een variabele die met bloeddruk samenhangt, als naar een gezondheids- of sterftegerelateerde variabele. Wanneer het niet meten van de bloeddruk random zou zijn verdeeld, zouden alle percentages in deze tabel ongeveer even hoog moeten zijn. Tabel 3.3 laat echter zien dat personen die zeggen geen hoge bloeddruk te hebben (niet bekend met hypertensie) èn tevens ADL-afhankelijk zijn, in de onderzoekspopulatie (= de populatie waarvan bloeddruk bekend is) ondervertegenwoordigd zijn, terwijl personen met jonge leeftijd en hypertensie oververtegenwoordigd zijn. Dat betekent dat vooral de personen zonder hypertensie en een hoog sterfterisico in de populatie waarin de bloeddruk is gemeten ontbreken. Confounding is hier dus zeer waarschijnlijk en wel in de zin dat de sterfte bij personen met een lage/normale bloeddruk te laag zal worden geschat.

Tabel 3.3 Percentage bezochte personen waarbij geen bloeddruk is gemeten

	bekend met hypertensie		gebruikt antihypertensiva/diuretica	
	nee	ja	nee	ja
ADL onafhankelijk	10% (52/511)	8% (12/156)	11% (41/382)	8% (22/279)
ADL afhankelijk	21% (47/223)	12% (6/50)	21% (28/135)	10% (11/115)
85-89 jr	11% (50/439)	6% (8/143)	9% (31/331)	8% (18/236)
90-94 jr	13% (34/253)	14% (7/52)	15% (24/162)	8% (10/130)
95+	32% (18/56)	27% (3/11)	45% (14/31)	18% (6/33)

* : $p < 0,05$ (t.o.v. het percentage in de kolom links van dit percentage).

o : $0,05 < p < 0,10$ (t.o.v. het percentage in de kolom links van dit percentage).

Om voor deze confounding te corrigeren is in dit onderzoek gebruik gemaakt van multiple imputatie. Hierbij wordt voor de personen waarvoor de bloeddruk ontbreekt een waarde voor de bloeddruk gegenereerd met een proces dat enerzijds op toeval is gebaseerd, maar ook rekening houdt met een aantal gegevens die met bloeddruk samenhangen en die voor deze persoon wel bekend zijn. Dit gebeurt voor iedere ontbrekende bloeddruk niet één, maar vijf maal. Het resultaat is 5 verschillende 'geïmputeerde' bestanden, dat wil zeggen complete bestanden waarin voor de personen waarbij de bloeddruk niet was gemeten telkens een andere bloeddruk is ingevuld. Iedere analyse moet nu op elk bestand afzonderlijk worden uitgevoerd, wat telkens 5 enigszins verschillende resultaten zal opleveren. De mate waarin deze resultaten verschillen weerspiegelt de onzekerheid die ontstaat doordat de bloeddruk voor sommige personen niet echt bekend is, maar is afgeleid uit een aantal andere, wel bekende gegevens. Hieruit kan nu het eindresultaat worden berekend met een 95% betrouwbaarheidsinterval (waarin de onzekerheid is verwerkt die ontstaat door het onbekend zijn van de bloeddruk voor een deel van de personen). In bijlage C wordt de gebruikte multiple imputatie methode nader toegelicht. Aanname bij deze methode is dat het ontbreken van de bloeddruk alleen afhangt van de gegevens die gebruikt worden voor het imputeren van deze waarden en niet nog van andere (ongemeten) variabelen. Hoewel op deze aanname wel wat valt af te dingen, dient te worden opgemerkt dat deze aanname wel geloofwaardiger is dan de aanname dat niet meten van alle bloeddrukwaarden geen confounding veroorzaakt. Deze laatste aanname is nodig wanneer je de gebruikelijke analyse strategie zou willen volgen waarbij alleen de personen met complete gegevens in de analyse worden betrokken.

3.4.4 Selectie doordat geen bruikbare uitslagen van bloedonderzoek beschikbaar zijn.

Laboratoriumgegevens uit een periode van 30 dagen rond het meten van de bloeddruk zijn vaker dan gemiddeld aanwezig voor senioren, 90 tot 94 jarigen en personen in verpleeghuizen en minder vaak voor zelfstandig wonenden. Dus zowel de extra gezonde als de extra ongezonde personen lijken iets oververtegenwoordigd te zijn.

In dit geval is wel na te gaan of er sprake is van confounding: in dit geval zijn immers zowel gegevens over bloeddruk als sterfterisico bekend. Bloeddruk blijkt niet samen te hangen met het missen van laboratoriumwaarden. Tabel 3.4 laat dan ook zien dat er geen sprake is van confounding: in deze tabel staat de overlevingsduur voor de totale populatie en voor alleen die personen waarvoor bruikbare laboratoriumwaarden aanwezig zijn. De relatie bloeddruk-sterfte vertoont geen duidelijke verschillen tussen beide populaties.

Tabel 3.4 Mediane overlevingsduur naar bloeddruk voor de totale populatie (n=835) en alleen de personen waarvoor bruikbare laboratoriumgegevens aanwezig zijn uit een periode van 30 dagen rond het meten van de bloeddruk (n=613).

bloeddruk (mm Hg)	vrouwen		mannen	
	laboratorium gegevens aanwezig	totale populatie	laboratorium gegevens aanwezig	totale populatie
systolisch				
<=120	2,70 (1,72 - 3,52)	2,58 (1,23 - 3,07)	2,57 (1,35 - 5,41)	2,30 (1,34 - 4,04)
125-140	3,13 (2,73 - 3,54)	3,04 (2,65 - 3,48)	2,10 (1,48 - 3,57)	2,09 (1,48 - 3,46)
145-160	3,95 (3,33 - 4,47)	3,99 (3,27 - 4,58)	3,56 (2,82 - 5,40)	3,56 (2,97 - 4,96)
165-180	3,96 (3,36 - 4,83)	3,96 (3,36 - 4,47)	3,01 (1,03 - 4,01)	3,09 (1,32 - 4,02)
185-200	3,66 (2,90 - 4,89)	3,66 (3,07 - 4,85)	3,21 (1,85 - --)	3,28 (2,64 - 4,41)
>200	4,48 (3,01 - --)	3,83 (1,78 - --)	4,81 (0,77 - --)	4,81 (0,77 - --)
diastolisch				
<60	2,88 (1,17 - 3,35)	2,52 (0,83 - 3,08)	1,20 (0,37 - 3,27)	1,43 (0,57 - 2,70)
65-70	3,20 (2,15 - 3,80)	3,04 (2,05 - 3,87)	2,14 (1,30 - 4,36)	2,14 (1,30 - 4,10)
75-80	3,48 (2,92 - 4,03)	3,63 (3,06 - 4,06)	3,20 (2,14 - 4,90)	3,06 (2,12 - 4,36)
85-90	3,83 (3,33 - 4,21)	3,67 (3,23 - 4,05)	3,55 (2,43 - 5,25)	3,55 (2,78 - --)
95-100	3,73 (3,19 - 4,83)	3,83 (3,19 - 4,85)	2,90 (0,95 - 4,91)	3,41 (2,65 - 4,71)
>=105	4,48 (2,32 - --)	3,96 (2,18 - 5,02)	-	-

3.4.5 Samenvatting selectie-effecten

Hierboven constateerden we dat:

- Voor de selectie door sterfte voor dat iemand kon worden bezocht, kan worden gecorrigeerd door te corrigeren voor leeftijd en woonvorm.
- Het niet aannemelijk is dat de selectie die is opgetreden doordat een aantal ouderen hun medewerking weigerden tot een belangrijke vertekening van de resultaten zal leiden.
- Telkens kan worden nagegaan in hoeverre bias ontstaat doordat niet voor iedereen bruikbare bloedmonsters aanwezig zijn, omdat voor de personen waar resultaten van bloedonderzoek ontbreken, wel sterftegegevens en bloeddruk bekend zijn. Er zijn geen aanwijzingen dat deze selectie de resultaten erg beïnvloedt.
- De meest sterke vertekening is te verwachten van het ontbreken van bloeddrukwaarden bij ruim honderd personen. Door middel van zg. multiple imputatie wordt geprobeerd hier zicht op te krijgen.

3.5 Statistische analyse

Voor het analyseren van sterfte in longitudinaal onderzoek is een scala van zg. survival-analyse technieken ontwikkeld, zoals het berekenen van overlevingscurven volgens Kaplan-Meier en multiple regressie met een Cox proportional hazards model^{***}. Voor nadere toelichting verwijzen we de lezer naar bestaande handboeken op dit gebied (bijv. Cox en Oakes 1984; Kalbfleisch en Prentice 1980; Miller 1981; Breslow en Day 1987). Bij het toepassen van deze analyses wordt een aantal aannamen gemaakt. Hieronder zullen we de belangrijkste daarvan behandelen.

3.5.1 Random censurering

Een voorwaarde voor het doen van alle typen survival analyses die hier worden uitgevoerd is dat er sprake is van zg. random censoring. Censoring treedt op wanneer iemands overlevingsduur niet exact bekend is, maar men alleen weet dat deze langer is dan een bepaalde duur. In dit onderzoek komt dit voor bij de personen die aan het einde van de onderzoeksperiode nog in leven waren, en een (klein) aantal personen die een jaar eerder nog in leven waren, maar waarvan niet duidelijk is of ze op het einde van het onderzoek nog in leven zijn. We zeggen verder dat deze personen op het laatste moment waarvan wij weten dat ze nog in leven zijn, overgaan naar de categorie "withdrawn alive". Random censurering wil zeggen dat de kans op censurering, dat is de kans dat een persoon die nog in leven is op een bepaald moment, daarna naar de categorie "withdrawn alive" overgaat, onafhankelijk is van de kans dat hij of zij daarna komt te overlijden.

De tijdsperiode waarop de analyses zijn gebaseerd, is de resterende levensperiode na het huisbezoek waarbij de bloeddruk werd gemeten. Voor de personen die "withdrawn alive" zijn, hangt de lengte van deze periode niet alleen af van de datum waarop de persoon als "withdrawn alive" wordt beschouwd, maar ook van de begindatum (de datum van het huisbezoek).

^{***} Een alternatief voor survival analyse is de zg. persoonsjaren analyse met als bijbehorende multivariate techniek de Poisson-regressie. Om deze technieken toe te passen, worden de geobserveerde persoonsjaren en de geobserveerde sterfgevallen toegedeeld aan een beperkt aantal discrete strata (gekaracteriseerd door bijvoorbeeld leeftijdsgroep, sexe, bloeddrukcategory en nog een aantal andere covariaten). Hierbij wordt er van uitgegaan dat binnen deze strata het sterfecijfer constant is. Bij een dergelijke herschikking vindt reductie plaats van de aanwezige hoeveelheid informatie. Bij databestanden die grote hoeveelheden personen omvatten is dit ook noodzakelijk om de voor de berekeningen benodigde computertijd werkbaar te houden. In ons geval, met een kleine duizend personen, is dat echter niet aan de orde, en vormt de voor deze methoden noodzakelijk herschikking van data (die voor iedere nieuwe combinatie van covariaten moet worden herhaald) juist een extra belasting. Door sommige auteurs (Breslow and Day, 1987) worden deze methode niettemin ook meer algemeen aanbevolen omdat het onderzoekers aanmoedigt om de structuur van de onderliggende data te bestuderen en niet alleen af te gaan op de resultaten van een (multivariaat) model. Ons lijkt dit echter onvoldoende reden: voor het bestuderen van onderliggende data zijn voldoende andere middelen beschikbaar.

In dit onderzoek is de datum waarop mensen als "withdrawn alive" worden beschouwd afhankelijk van of iemand al dan niet in Leiden is blijven wonen. Omdat een belangrijke reden om uit Leiden te vertrekken is dat men wordt opgenomen in een verpleeghuis buiten Leiden, is het mogelijk dat censurering hierdoor niet random is.

Deze bias betreft echter slechts 4% van het totale cohort en 1% van de totale observatietijd (immers tot 1-3-1993 is nog geen sprake van enige bias). Het effect op de resultaten van de analyses zal daarom zeer klein zijn.

Een tweede mogelijke bias wordt veroorzaakt door verschillen in de datum van het huisbezoek. Doordat verpleeghuisbewoners selectief eerder zijn bezocht, zullen verpleeghuisbewoners die "withdrawn alive" zijn een langere tijd tot dat moment kennen dan andere onderzoeksdeelnemers. Omdat verpleeghuisbewoners een hogere overlijdenskans kennen, betekent dit dat de kans om gecensureerd te worden hierdoor negatief is gecorreleerd aan de overlijdenskans. Door in de analyse rekening te houden met woonvorm, zal de bias die hierdoor ontstaat echter worden ondervangen (zie ook paragraaf 3.4.1).

3.5.2 Lineariteitsassumptie

Als multivariate model is het Cox proportional hazards model gebruikt. In dit model wordt aangenomen dat er een lineair effect is van een variabele op de logaritme van de hazard. De hazard is de term die in dit model wordt gebruikt voor de (instantane) incidentie. Voor dichotome variabelen (variabelen die slechts 2 waarden aan kunnen nemen) zal de lineariteitsassumptie altijd kloppen (immers door twee punten kun je altijd een rechte lijn trekken). Dit betreft een groot deel van de in dit onderzoek gebruikte variabelen, o.a. alle variabelen die betrekking hebben op het aan- of afwezig zijn van een bepaalde aandoening, of het al dan niet gebruiken van een bepaald medicijn. Voor continue variabelen zal nagegaan moeten worden of de lineariteitsassumptie inderdaad klopt. Voor de laboratorium waarden en de MMSE-score zijn we dit globaal nagegaan door te zien of het toevoegen van een kwadratische term het model significant verbeterde. Dit bleek alleen voor de MMSE-score, hematocriet, de concentratie van natrium, glucose, creatinine, ureum en LDH in serum en de fractie monocytten het geval te zijn. Voor de MMSE-score kwam dit bijvoorbeeld doordat de MMSE-score alleen vanaf circa 20 punten een effect op sterfte had. Voor alle lagere scores bleef de sterfte globaal hetzelfde. Voor al deze variabelen werden de quadratische termen

gehandhaafd in het model. Voor een aantal belangrijke variabelen, te weten leeftijd en bloeddruk, is de vorm van het verband nader bestudeerd door deze op te splitsen in categorieën en het effect voor iedere categorie apart te berekenen. De aanname hierbij is dan dat binnen zo'n categorie het effect ongeveer hetzelfde is.

3.5.3 Proportional hazard assumptie

In de Cox regressie analyse moet voor iedere variabele de assumptie van proportional hazards (PH) worden gemaakt. Dit houdt in dat het effect van een variabele in dit model te beschrijven is door de hazard (=instantane incidentie) met een - over de hele studie periode - constante factor te vermenigvuldigen. Deze constante vermenigvuldigingsfactor wordt het relatieve risico genoemd. Of de PH-assumptie klopt valt grafisch te controleren door voor verschillende waarden van de variabele de Kaplan-Meier overlevingscurve te berekenen en dan de logaritme van de negatieve logaritme van de fractie overlevenden (= logaritme van de cumulatieve hazard) uit te zetten tegen de logaritme van de tijd (zie Miller 1981). We noemen deze figuren hier verder $\log(H)$ - $\log(t)$ plots. Wanneer de PH assumptie juist is, zijn de curven voor alle waarden van de variabelen gelijkvormig, maar met een constante waarde verschoven langs de $\log(H)$ -as.

In de praktijk zal zelden volledig aan de eis van PH worden voldaan. De vraag is daarom: wanneer is de afwijking zodanig dat het doen van een regressie gebaseerd op het PH principe niet meer verantwoord is? In de literatuur wordt meestal aanbevolen om te testen of de afwijking van de PH assumptie significant is door het toevoegen van een tijdsafhankelijke covariaat aan het PH model. De vorm van de curven in de $\log(h)$ - $\log(t)$ plots in dit onderzoek suggereerden het toevoegen van een term $x \cdot \log(t)$ aan het PH model. Hierin is x de covariaat waarvoor de PH assumptie moet worden nagegaan en t het tijdstip na het huisbezoek.

Voor veel variabelen in het 85-plus onderzoek blijkt de PH assumptie inderdaad niet op te gaan: dit is met name het geval voor leeftijd, voor bloeddruk en voor een aantal diagnose categorieën. Het relatief risico voor deze variabelen blijkt met het toenemen van de follow-up kleiner te worden. Op zich is dat niet bevreemdend: met het toenemen van de follow-up duur zal het tijdstip waarop de variabele werd gemeten ook verder in het verleden liggen. Het is op zich natuurlijk niet vreemd dat bijv. de gezondheidstoestand van twee jaar terug minder effect heeft op de sterfte dan de gezondheidstoestand van het moment zelf. Voor de variabele geslacht is de toegevoegde tijdsafhankelijke term afhankelijk van het gebruikte model net wel of net niet significant. Voor de variabele "woonvorm" blijkt de PH-assumptie wel op te gaan.

Wanneer de PH assumptie slechts voor een enkele variabele niet opgaat, dan kan de analyse ook gestratificeerd op deze variabele worden uitgevoerd. Dit is echter slechts voor een beperkt aantal variabelen mogelijk. Bovendien geeft een gestratificeerde analyse geen relatief risico voor de variabele waarop gestratificeerd wordt (dit is ook niet zinnig, want een relatief risico betekent alleen iets in het geval dat aan de PH assumptie wordt voldaan).

Hier is de oplossing van stratificeren gekozen voor de meest gebruikte variabelen, namelijk leeftijd en geslacht. Hiermee is het probleem van de niet kloppende PH assumptie voor de bloeddruk variabele echter nog niet opgelost. Dat betekent dat terwijl in werkelijkheid het verhoogd relatief risico op sterfte voor een bepaalde bloeddruk met het toenemen van de follow-up duur steeds kleiner wordt, een PH-model slechts één relatief risico geeft, dat een soort gemiddelde over de totale follow-up duur weergeeft.

Daarom is ook een model gebruikt waarin bloeddruk zowel als een tijdonafhankelijke als een tijdsafhankelijke variabele is opgenomen (de tijdsafhankelijke variabele was hierbij bloeddruk-categorie $\times \log(\text{follow-up duur})$) (zie ook Cox en Oakes, 1984). De coëfficiënt voor de niet-tijdsafhankelijke bloeddruk variabele levert de hoogte van het relatieve risico aan het begin van de follow-up. Deze duiden we in de volgende hoofdstukken aan met "relatief risico op $t=0$ ". De coëfficiënt voor de tijdsafhankelijke variabele geeft de mate van afname van het relatief risico in de tijd weer.

Hiernaast werd ook een klassiek PH-model, zonder tijdsafhankelijke variabelen gebruikt. In het hoofdstuk resultaten noemen we de relatieve risico's uit dit model "gemiddelde relatieve risico's".

4. RESULTATEN ANALYSE BLOEDDRUK EN STERFTE

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de analyse naar de relatie tussen bloeddruk en sterfte beschreven. In paragraaf 4.1 geven we allereerst een korte beschrijving van de onderzoekspopulatie. Daarna volgen de ruwe gegevens over het verband tussen bloeddruk en sterfte, apart voor vrouwen en mannen (§ 4.2). In de overige paragrafen geven we de resultaten van analyses waarin rekening is gehouden met verschillende versturende variabelen. We beginnen met de analyses waarin, naast met de invloed van sexe, rekening wordt gehouden met versturende variabelen die samenhangen met de manier waarop de gegevens in de Leidse 85-plus studie zijn verzameld (§4.3). Dergelijke verstoringen zijn specifiek voor de onderhavige studie en de verstoringen door deze variabelen kunnen daardoor ook specifiek zijn voor alleen deze studie. Uit een eventuele versturende werking van deze variabelen valt daarom weinig te concluderen over de rol die deze in het algemeen (in andere studies) zullen spelen. De volgende twee paragrafen gaan in op de overige potentieel versturende variabelen. Dit betreft vooral factoren die gecorreleerd zijn aan een slechte gezondheid. In de eerste paragraaf (§4.4) wordt dit voor een beperkt aantal factoren nagegaan door te stratificeren voor deze factoren en vervolgens het verband tussen bloeddruk en sterfte binnen ieder stratum te bekijken. In de volgende paragraaf, 4.5, wordt een multivariaat model gebruikt om van een groot aantal in het onderzoek gemeten variabelen gelijktijdig na te gaan of en zo ja welke vertekende invloed zij hebben op de relatie bloeddruk en sterfte. In paragraaf 4.6 worden ten slotte de bevindingen uit dit hoofdstuk kort samengevat.

4.2 Beschrijving van de onderzoekspopulatie

In tabel 4.1 wordt een aantal achtergrond kenmerken gegeven van de analysepopulatie (de personen bij wie bij het huisbezoek de bloeddruk is gemeten). De populatie blijkt grotendeels uit vrouwen te bestaan en de gemiddelde leeftijd ligt iets onder de 90 jaar. 27% van de populatie wordt als "klinisch senieur" aangemerkt (geen actieve ziekten of chronische aandoeningen die van invloed kunnen zijn op het immuunsysteem). Minder dan de helft van deze groep voldoet helemaal of bijna (bijna = slechts één laboratoriumwaarde wijkt licht af van de norm) aan het immuno-senieur protocol (Ligthart et al. 1984). 83% gebruikt één of meer geneesmiddelen. 27% is afhankelijk van dage-

lijkse hulp bij basale algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) (dit is gedefinieerd als zich niet zonder (dagelijkse) hulp kunnen wassen, kunnen aankleden en kunnen eten).

In bijlage E wordt een groter aantal kenmerken van de populatie gegeven, uitgesplitst naar bloeddruk categorie. Uit deze bijlage blijkt dat een groot aantal variabelen een verband met bloeddruk vertonen, en dus het verband met sterfte potentieel kunnen verstoren. Over het algemeen gaan eigenschappen die samenhangen met een slechte gezondheid daarbij samen met een lagere bloeddruk.

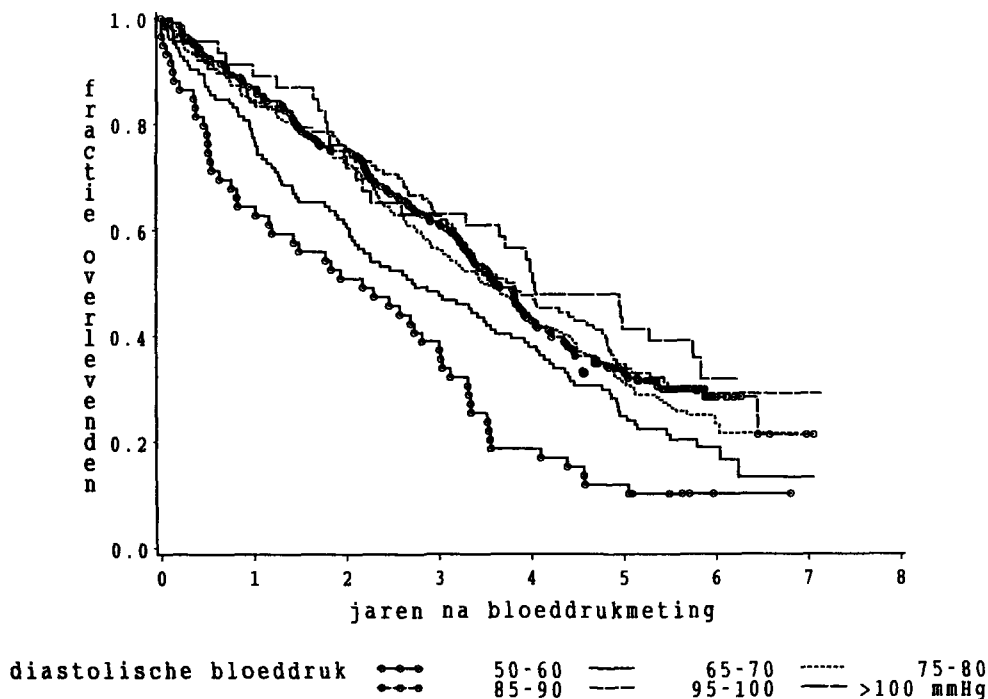
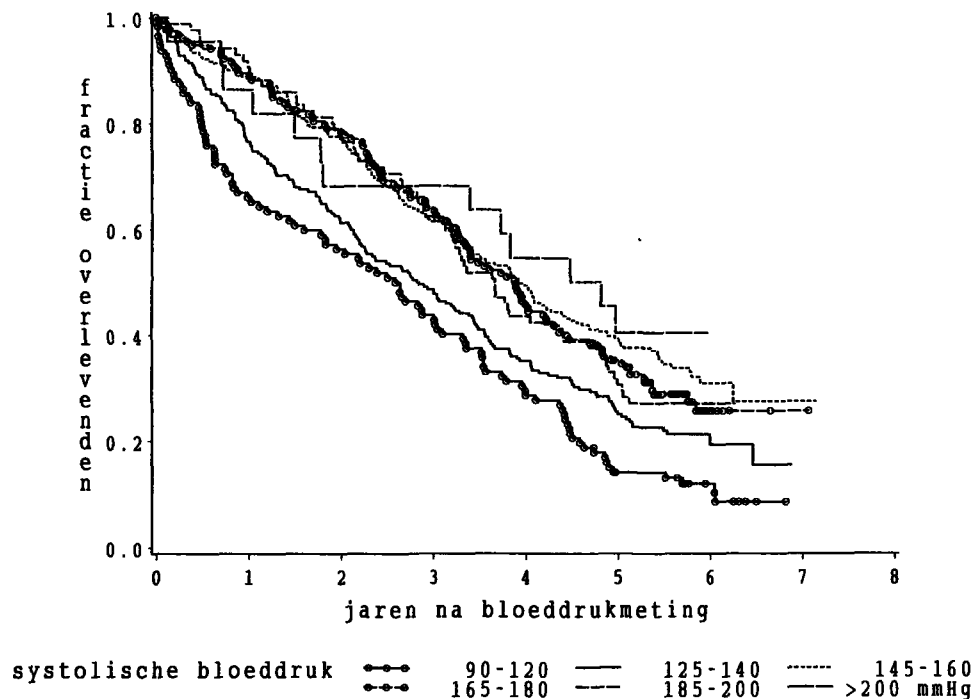
Tabel 4.1 Een aantal achtergrond kenmerken van de analyse-populatie (n=835)

	percentage (n)	gemiddelde (S.D.)
geslacht		
percentage vrouwen	74% (614)	
leeftijd		
gemiddelde leeftijd		89,6 (2,76)
hulpbehoevendheid		
ADL-afhankelijk	27% (220)	
senieur-status		
klinisch senieur (incl. immunosenieurs)	27% (224)	
(bijna) immuno-senieur	12% (103)	
medicijn gebruik		
gebruikt geneesmiddelen	83% (690)	
leefvorm		
(on)gehuwd samenwonend	14% (119)	
gehuwd, apart wonend	2% (15)	
gescheiden	2% (19)	
verweduwd	72% (595)	
nooit gehuwd, alleenwonend	10% (84)	
woonvorm		
zelfstandig wonend	43% (356)	
bewoner serviceflat/aanleunwoning	9% (76)	
bewoner verzorgingshuis	35% (292)	
bewoner verpleeghuis	13% (111)	

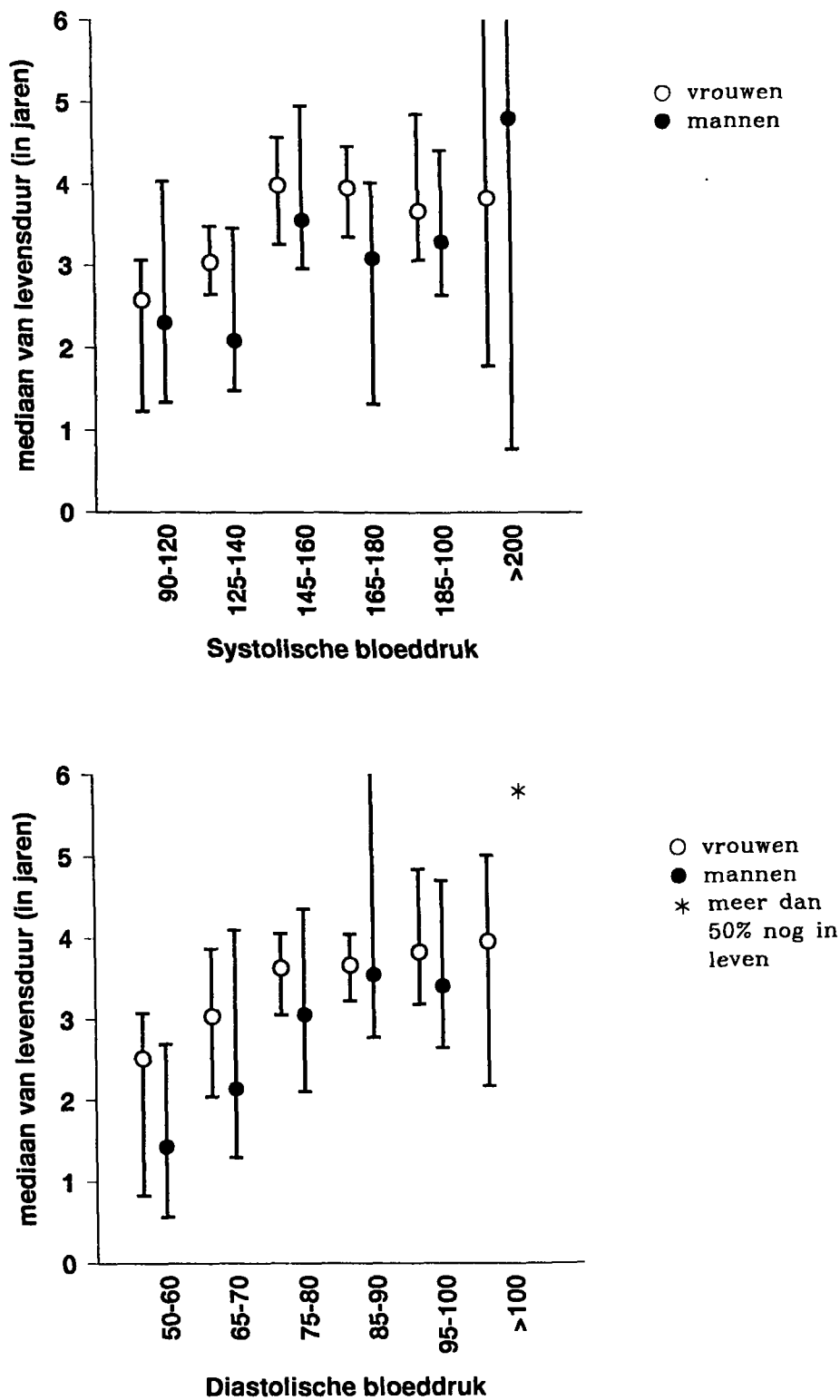
4.3 Ongecorrigeerd verband tussen bloeddruk en sterfte

Figuur 4.1 geeft de ongecorrigeerde (bruto) overlevingscurven voor groepen met resp. verschillende diastolische en systolische bloeddruk. Figuren 4.2 geeft de hieruit afgeleide mediane overlevingsduren (het aantal jaren, geteld vanaf het tijdstip waarop de bloeddruk is gemeten, waarin de helft van het aantal mensen in deze groep is overleden), in dit geval uitgesplitst naar geslacht.

Figuur 4.1 Overlevingscurven voor de totale populatie naar systolische (boven) en diastolische bloeddruk (onder).



Figuur 4.2 Mediane overlevingsduur (vanaf het huisbezoek) naar geslacht en systolische (boven) en diastolische bloeddruk (onder) met 95% betrouwbaarheidsinterval.



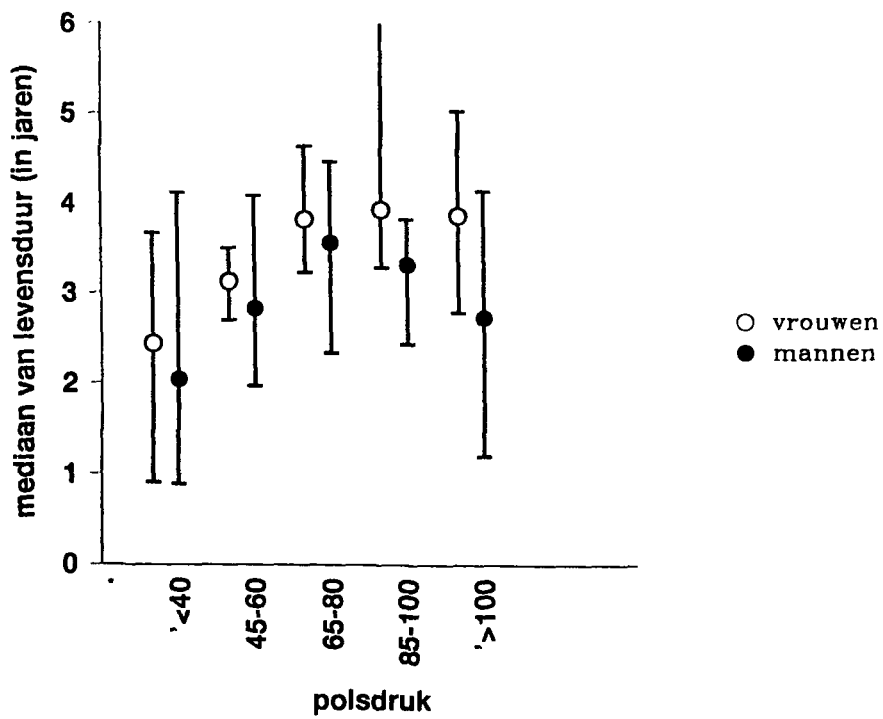
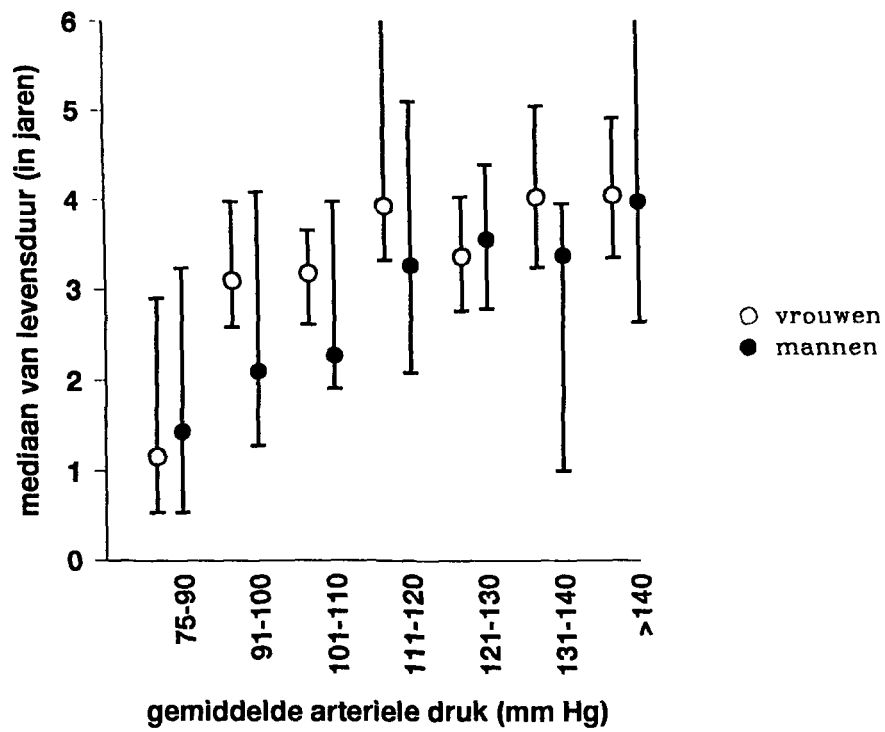
Uit deze figuren blijkt dat een hogere bloeddruk samengaat met een langere overlevingsduur. Bij vrouwen lijkt er sprake van een soort drempel effect: er is vooral verschil in overlevingsduur tussen de heel lage bloeddrukken en normale bloeddrukken. Verdere stijging van de bloeddruk lijkt weinig invloed meer te hebben op de sterfte, noch in positieve, noch in negatieve zin. Hierbij moet wel worden aangetekend dat personen met een echt hoge diastolische bloeddruk in deze populatie vrijwel ontbreken (slechts 12 personen met een diastolische bloeddruk van 115 en hoger, en 20 met een systolische bloeddruk boven de 200). Bij mannen lijkt het positieve effect van een hogere bloeddruk zich over een groter deel van de range voort te zetten. Systolische en diastolische bloeddruk zijn onderling gecorreleerd. Om meer inzicht te krijgen in het effect van bloeddruk als combinatie van systolische en diastolische druk wordt in figuur 4.3 daarom ook de mediane overlevingsduur voor verschillende polsdrukken (= systolische minus diastolische druk) en verschillende gemiddelde arteriële drukken (=gemiddelde van systolische en diastolische druk) gegeven. Dit levert ongeveer hetzelfde beeld op; alleen verschijnt voor de polsdruk nu bij mannen een u-vormig verband.

Tabel 4.2 Relatief risico [95% betrouwbaarheidsinterval] op sterfte per bloeddrukcategorie uit een Cox proportional hazards model zonder covariaten (het model voor de rechter kolom is wel gestratificeerd naar sexe)

	vrouwen	mannen	totaal
diastolische bloeddruk			
50-60	1,94 [1,35-2,80]	1,79 [1,02-3,14]	1,91 [1,41-2,61]
65-70	1,25 [0,92-1,68]	1,20 [0,79-1,82]	1,25 [0,98-1,59]
75-80 (referentiegroep)	1,00	1,00	1,00
85-90	0,99 [0,77-1,26]	0,75 [0,49-1,15]	0,92 [0,75-1,14]
95-100	0,88 [0,65-1,18]	0,90 [0,56-1,46]	0,88 [0,68-1,14]
>100	0,93 [0,63-1,39]	0*	0,77 [0,52-1,13]
systolische bloeddruk			
90-120	2,21 [1,65-2,97]	1,48 [0,92-2,37]	1,95 [1,52-2,51]
125-140	1,51 [1,17-1,95]	1,42 [0,96-2,11]	1,49 [1,20-1,84]
145-160 (referentiegroep)	1,00	1,00	1,00
165-180	1,05 [0,80-1,39]	1,40 [0,84-2,34]	1,09 [0,86-1,39]
185-200	1,13 [0,81-1,59]	1,16 [0,65-2,09]	1,13 [0,84-1,52]
>200	0,94 [0,50-1,74]	0,59 [0,14-2,43]	0,85 [0,48-1,50]
gemiddelde arteriele druk			
75-90	2,97 [1,99-4,42]	1,69 [0,92-3,11]	2,46 [1,76-3,44]
91-100	1,56 [1,10-2,21]	1,42 [0,85-2,39]	1,52 [1,14-2,03]
101-110	1,39 [1,02-1,88]	1,27 [0,80-1,99]	1,35 [1,05-1,74]
111-120 (referentiegroep)	1,00	1,00	1,00
121-130	1,15 [0,85-1,55]	1,05 [0,63-1,73]	1,11 [0,86-1,44]
131-140	0,96 [0,68-1,36]	1,19 [0,62-2,25]	0,98 [0,73-1,32]
>140	1,02 [0,70-1,49]	0,75 [0,36-1,56]	0,95 [0,68-1,32]
polsdruk			
- 40	1,84 [1,27-2,65]	1,40 [0,76-2,59]	1,71 [1,25-2,34]
45-60	1,39 [1,11-1,74]	1,13 [0,78-1,64]	1,31 [1,08-1,59]
65-80 (referentiegroep)	1,00	1,00	1,00
85-100	0,99 [0,75-1,30]	1,18 [0,73-1,89]	1,03 [0,81-1,31]
>100	0,93 [0,63-1,38]	1,55 [0,82-2,92]	1,05 [0,75-1,46]

* alle mannen in deze categorie waren aan het einde van de follow-up nog in leven.

Figuur 4.3 Mediane overlevingsduur (vanaf het huisbezoek) naar gemiddelde arteriele druk (boven) en polsdruk (onder).



Tabel 4.2 geeft de bij figuur 4.2 en 4.3 horende relatieve risico's op sterfte per bloeddruk categorie (berekend met een Cox proportional hazards model). Hierbij worden voor systolische en diastolische druk ongeveer even sterke verbanden gevonden. Het sterkste verband wordt gevonden voor het gemiddelde van beiden, de gemiddelde arteriële druk. Er is sprake van een duidelijke trend voor alle bloeddruk-variabelen: De p-waarde voor een lineair verband met sterfte is kleiner dan 0.0001 voor zowel de systolische druk, de diastolische druk als de gemiddelde arteriële druk. Voor de pols druk bedraagt deze p-waarde 0.002.

4.4 Invloed van vertekening door de onderzoeksopzet

Zoals in hoofdstuk 2 beschreven zou de manier waarop de gegevens zijn verzameld en met name de selectie veroorzaakt door de volgorde waarin de huisbezoeken zijn afgelegd (het eerste bezoeken van verpleeghuisbewoners) en het feit dat niet bij iedereen een bloeddruk werd gemeten, mogelijk kunnen leiden tot een vertekening van het resultaat. Correctie in de analyse voor leeftijd en woonvorm zou vertekening door de eerste vorm van selectie kunnen voorkomen. Tabel 4.3 geeft daarom de relatieve risico's die voor deze verschillen zijn gecorrigeerd. In deze analyses werd tevens gecorrigeerd voor geslacht. Het berekenen van deze relatieve risico's gebeurde met een Cox proportional hazards model. Voor woonvorm bleek de assumptie van constante proportionele hazard over de follow-up periode goed op te gaan; voor leeftijd, bloeddruk en geslacht was dit niet het geval. Voor leeftijd en geslacht werd dit opgelost door het model te stratificeren naar leeftijd en geslacht (in plaats van het modelleren van een constant relatief risico); Voor bloeddruk is deze aanpak niet zinvol, omdat het model dan geen schatting meer oplevert van het effect van bloeddruk. Daarom werd voor bloeddruk een hazard gemoduleerd dat afneemt met de tijd: dit komt wel redelijk goed overeen met de gegevens. Een dergelijk model levert 2 parameters voor iedere bloeddruk categorie: De eerste is het relatieve risico bij de aanvang van de studiekeerperiode; de tweede de snelheid van afname van dit relatieve risico in de tijd. Hier is gekozen voor presentatie van alleen de eerste parameter: het relatieve risico aan het begin van de studiekeerperiode (tabel 4.3, tweede kolom).

Tabel 4.3 Relatieve risico's [met 95% betrouwbaarheidsinterval]. Linker kolom: uit een klassiek proportional hazards model gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en woonvorm; midden kolom: uit een model met tijdsafhankelijke hazards voor bloeddruk, eveneens gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en woonvorm; rechter kolom: uit een klassiek proportional hazards model gestratificeerd naar sexe en zonder verder variabelen (identiek aan de rechterkolom uit tabel 4.2)

	gecorrigeerde gemiddelde RR	gecorrigeerde RR op t=0*	bruto (gemiddelde) RR
diastolische bloeddruk			
50-60	1,59 [1,16-2,18]	1,70 [1,23-2,35]	1,91 [1,41-2,61]
65-70	1,04 [0,81-1,33]	1,10 [0,84-1,43]	1,25 [0,98-1,59]
75-80 (referentiegroep)	1,00	1,00	1,00
85-90	0,92 [0,74-1,14]	0,88 [0,69-1,14]	0,92 [0,75-1,14]
95-100	0,93 [0,72-1,20]	0,94 [0,70-1,27]	0,88 [0,68-1,14]
>100	0,90 [0,61-1,32]	0,92 [0,57-1,47]	0,77 [0,52-1,13]
systolische bloeddruk			
90-120	1,39 [1,07-1,82]	1,55 [1,17-2,06]	1,95 [1,52-2,51]
125-140	1,36 [1,09-1,69]	1,43 [1,12-1,83]	1,49 [1,20-1,84]
145-160 (referentiegroep)	1,00	1,00	1,00
165-180	1,15 [0,90-1,47]	1,03 [0,75-1,41]	1,09 [0,86-1,39]
185-200	1,17 [0,87-1,58]	0,99 [0,66-1,48]	1,13 [0,84-1,52]
>200	0,92 [0,52-1,63]	1,00 [0,53-1,89]	0,85 [0,48-1,50]
gemiddelde arteriele druk			
75-90	1,65 [1,16-2,34]	1,74 [1,21-2,52]	2,46 [1,76-3,44]
91-100	1,17 [0,87-1,57]	1,22 [0,88-1,70]	1,52 [1,14-2,03]
101-110	1,28 [1,00-1,66]	1,30 [0,98-1,74]	1,35 [1,05-1,74]
111-120 (referentiegroep)	1,00	1,00	1,00
121-130	1,04 [0,80-1,35]	1,03 [0,76-1,40]	1,11 [0,86-1,44]
131-140	1,00 [0,74-1,35]	0,79 [0,52-1,20]	0,98 [0,73-1,32]
>140	1,04 [0,75-1,46]	0,93 [0,60-1,44]	0,95 [0,68-1,32]
polsdruk			
- 40	1,23 [0,89-1,71]	1,42 [1,01-1,99]	1,71 [1,25-2,34]
45-60	1,11 [0,91-1,35]	1,23 [0,99-1,54]	1,31 [1,08-1,59]
65-80 (referentiegroep)	1,00	1,00	1,00
85-100	1,04 [0,81-1,32]	0,89 [0,64-1,24]	1,03 [0,81-1,31]
>100	1,01 [0,72-1,41]	1,01 [0,68-1,51]	1,05 [0,75-1,46]

* aan het begin van de studieperiode

In plaats van het presenteren van de parameter die de afname in de tijd representeert, is gekozen voor het presenteren van het relatieve risico uit een model dat wel een constant relatief risico in de tijd veronderstelt (een klassieke proportional hazards model) (kolom 1). Dit laatste relatieve risico kan worden geïnterpreteerd als het gemiddelde relatieve risico over de studie periode. Vergelijking

kan worden geïnterpreteerd als het gemiddelde relatieve risico over de studie periode. Vergelijking van de tweede met de tweede kolom geeft eveneens een indicatie over de afname van het relatieve risico gedurende de studie. Zoals te verwachten is het relatieve risico aan het begin van de studie groter dan het gemiddelde relatieve risico in de studie. De verschillen tussen het klassieke proportional hazards model en het tijdsafhankelijke relatieve risico model blijken echter relatief klein. Daarom worden in de rest van dit hoofdstuk op de meeste plaatsen alleen de resultaten van het klassieke proportional hazards model vermeld. De invloed van bloeddruk op sterfte is na correctie voor leeftijd en woonvorm kleiner dan wanneer alleen voor sexe wordt gecorrigeerd (kolom 3). Bovendien wordt het verband nog minder lineair: er lijkt vooral sprake te zijn van verhoogde sterfte bij zeer lage bloeddrukken, in het bijzonder bij een diastolische druk <65 mm Hg), een systolische druk <145 mm Hg en een gemiddelde arteriële druk <90 mm Hg.

Een ander probleem van de onderzoeksgegevens is dat de bloeddruk niet voor iedereen is gemeten. Zoals in hoofdstuk 3 werd aangegeven, is de invloed hiervan nagegaan door de analyse ook uit te voeren voor de totale populatie die thuis bezocht is (n=956). Hierbij zijn de missende gegevens over bloeddruk (en andere gegevens die in de analyse worden gebruikt) geïmputeerd. Hierbij werd gebruik gemaakt van zg. multiple imputatie (zie hoofdstuk 3 en bijlage C). Tabel 4.4 geeft de resultaten van deze berekening. Vergelijking met tabel 4.3 laat zien dat de verschillen marginaal zijn. De selectie door het niet meten van bloeddruk bij sommige huisbezoeken heeft dus geen aantoonbare invloed op het verband tussen bloeddruk en sterfte. Daarom zijn de analyses in de rest van dit rapport gebaseerd op de 835 personen waarbij de bloeddruk wel gemeten is.

Tabel 4.4 Relatieve risico's [met 95% betrouwbaarheidsinterval] uit een Cox regressie model met multiple imputatie. Linker kolom: uit een klassiek proportional hazards model gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en woonvorm; rechter kolom: uit een model met tijdsafhankelijke hazards voor bloeddruk, eveneens gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en woonvorm

	gecorrigeerde gemiddelde RR	gecorrigeerde RR op t=0
diastolische bloeddruk		
50-60	1,53 [1,10-2,12]	1,60 [1,14-2,24]
65-70	1,06 [0,82-1,37]	1,10 [0,82-1,48]
75-80 (referentiegroep)	1,00	1,00
85-90	0,93 [0,75-1,14]	0,91 [0,70-1,17]
95-100	0,96 [0,75-1,23]	0,96 [0,72-1,28]
>100	0,87 [0,58-1,30]	0,88 [0,54-1,41]
systolische bloeddruk		
90-120	1,36 [1,05-1,76]	1,48 [1,13-1,94]
125-140	1,32 [1,08-1,63]	1,37 [1,09-1,72]
145-160 (referentiegroep)	1,00	1,00
165-180	1,13 [0,90-1,43]	1,05 [0,78-1,41]
185-200	1,18 [0,87-1,61]	1,05 [0,69-1,61]
>200	0,96 [0,53-1,72]	1,02 [0,54-1,92]
gemiddelde arteriele druk		
75-90	1,62 [1,18-2,23]	1,69 [1,21-2,35]
91-100	1,15 [0,88-1,52]	1,19 [0,87-1,62]
101-110	1,28 [1,00-1,66]	1,29 [0,97-1,71]
111-120 (referentiegroep)	1,00	1,00
121-130	1,05 [0,82-1,36]	1,04 [0,78-1,39]
131-140	1,01 [0,76-1,36]	0,85 [0,56-1,29]
>140	1,04 [0,74-1,46]	0,95 [0,62-1,44]
polsdruk		
- 40	1,21 [0,88-1,66]	1,34 [0,97-1,85]
45-60	1,08 [0,89-1,32]	1,17 [0,94-1,45]
65-80 (referentiegroep)	1,00	1,00
85-100	1,03 [0,81-1,32]	0,91 [0,68-1,22]
>100	1,00 [0,73-1,38]	0,99 [0,68-1,44]

4.5 Invloed van gezondheid: enkele stratum-specifieke resultaten

Paragraaf 4.3 liet zien dat het verband tussen bloeddruk en sterfte grotendeels veroorzaakt wordt door oversterfte in de groep met een lage bloeddruk. Een veel genoemde oorzaak voor een dergelijk verschil is dat lage bloeddruk een symptoom is van een slechte gezondheid. De hogere sterfte

in deze groep zou dan veroorzaakt worden door de slechte gezondheid in deze groep en niet door de lage bloeddruk op zich. Om de rol van een slechte gezondheid na te gaan wordt in deze paragraaf de populatie ingedeeld in een gezonde en een minder gezonde groep. Wanneer het inverse verband tussen bloeddruk en sterfte inderdaad wordt veroorzaakt door de slechte gezondheid van personen met een lage bloeddruk, verwacht je dat in de groep met een goede gezondheid het effect van hogere sterfte bij lagere bloeddruk niet direct zichtbaar is. Het is zelfs denkbaar dat in de gezonde groep het verband omkeert en dat in deze subgroep een hogere bloeddruk, net als in jongere populaties, wel een groter risico op sterfte geeft. Een dergelijke bevinding heeft belangrijke implicaties voor de praktijk: het zou een aanwijzing geven dat behandeling van hoge bloeddruk in deze gezonde subgroep wel van belang is.

In deze paragraaf wordt de populatie op een aantal verschillende manieren ingedeeld naar gezondheid. Voor deze subgroepen worden telkens de (voor leeftijd, sexe en woonvorm gecorrigeerde) relatieve risico's berekend voor verschillende bloeddrukken. De gebruikte indelingen naar gezondheid zijn:

1. Een indeling op de aanwezigheid van ziekten. Er zijn drie subgroepen gedefinieerd, gebaseerd op de aan- of afwezigheid van bepaalde ziekten. De meest ongezonde groep (verder 'ernstig zieken' genoemd) bestaat uit personen met een aandoening die (in deze leeftijdscategorie) samengaat met een sterk verhoogde kans op sterfte. Dit betreft de volgende aandoeningen: longontsteking, kanker, fractuur (meestal van de heup), cachexie en decubitus. Het betreft hier steeds actuele aandoeningen, dus personen die in het verleden aan deze aandoeningen leden maar daarvan genezen zijn, behoren niet tot deze groep.

De middelste groep (verder 'chronisch zieken' genoemd) bestaat uit personen met aandoeningen die de kans op sterfte enigszins verhogen: alle hartaandoeningen, chronische obstructieve longaandoeningen, diabetes, CVA, hepatitis en dementie.

Daarnaast worden tot deze groep ook de personen gerekend met een aandoening die van invloed kan zijn op de bloeddruk: nl. nierinsufficiëntie. Alle overige personen behoren tot de gezonde groep.

2. Een indeling volgens het senieur protocol (Ligthart et al. 1984).

Hierbij worden 2 groepen onderscheiden: de meeste ongezonde zijn de personen die geen klinisch senieur zijn, d.w.z. een actieve ziekte of aandoening hebben die het immuunsysteem negatief beïnvloedt. De andere groep bestaat uit personen die wel klinisch senieur zijn.

3. Een indeling op ADL-afhankelijkheid.

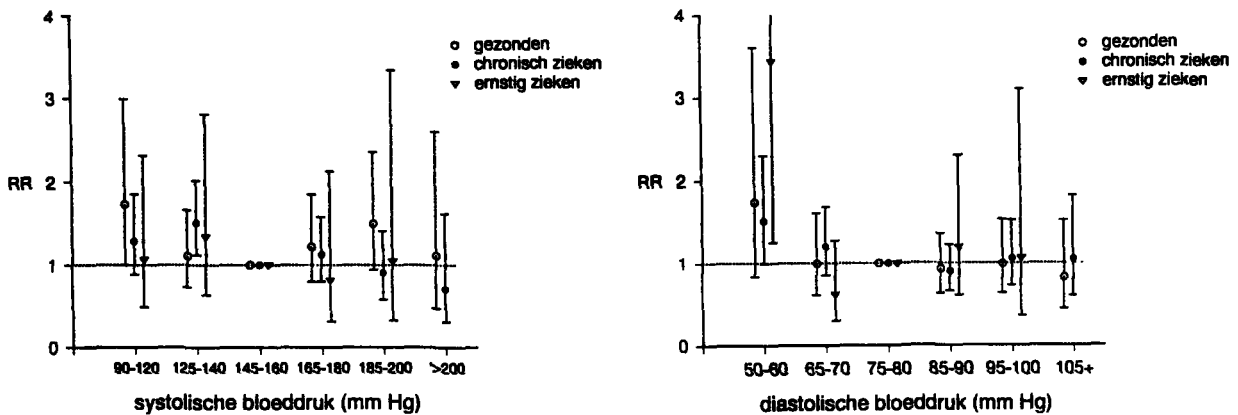
De ongezonde groep bestaat uit personen die vrijwel dagelijks hulp nodig hebben bij het zich wassen, aankleden en/of eten. De gezonde groep bestaat uit hen die daarbij geen hulp nodig hebben.

4. Een indeling naar een verminderde hartfunctie.

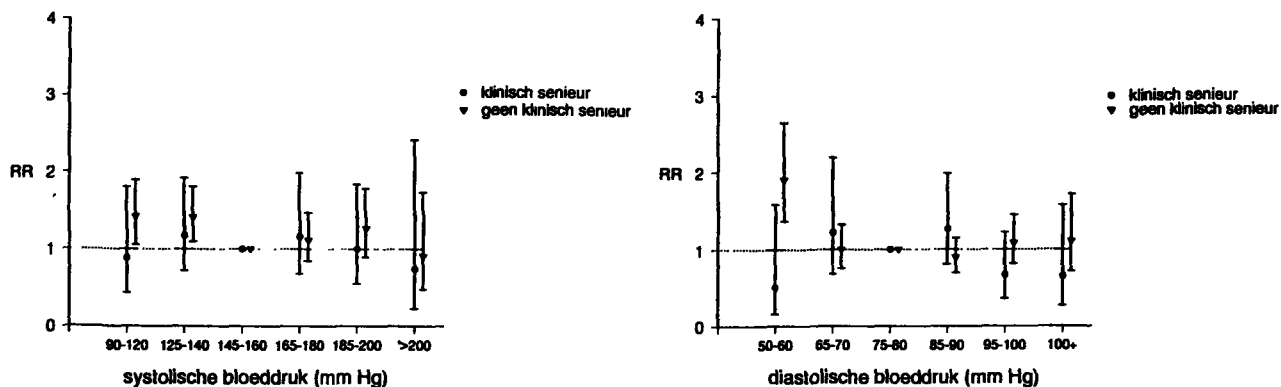
Voor deze indeling is gekozen om de hypothese van Cruickshank (1988) te toetsen dat een lage diastolische druk vooral gevaarlijk is voor personen met een verminderde hartfunctie. Als indicator voor een verminderde hartfunctie werd gebruikt: het geregistreerd zijn met de diagnose hartfalen, of het gebruik van hartglycosiden.

De figuren 4.4, 4.5, 4.6 en 4.7 geven voor deze vier indelingen de relatieve risico's (gecorrigeerd voor sexe, leeftijd en woonvorm) naar bloeddruk (steeds links de diastolische en rechts de systolische druk).

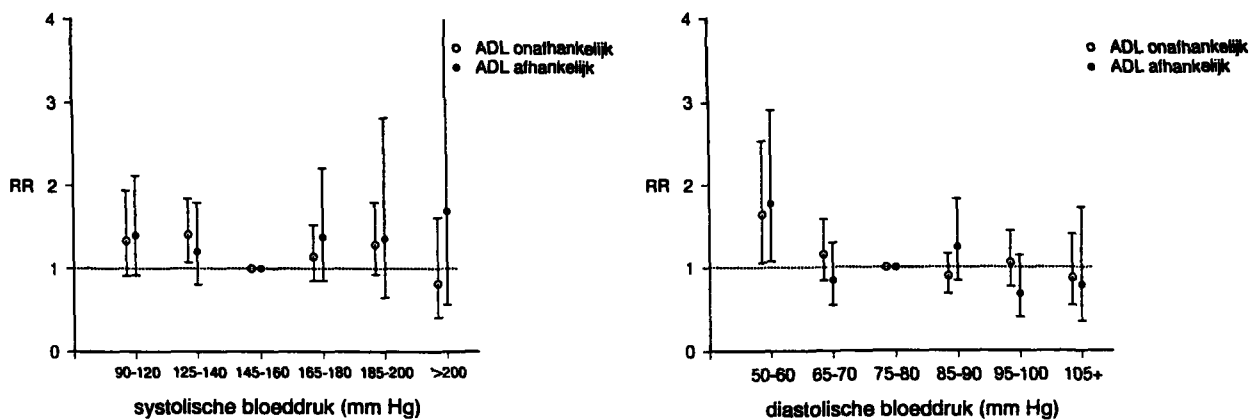
Figuur 4.4 Relatieve risico's voor sterfte (RR; gecorrigeerd voor leeftijd, sexe en woonvorm) naar systolische en diastolische druk voor subpopulaties gedefinieerd op grond van de aanwezigheid van bepaalde ziekten/aandoeningen



Figuur 4.5 Relatieve risico's voor sterfte (RR; gecorrigeerd voor leeftijd, sexe en woonvorm) naar systolische en diastolische druk voor subpopulaties gedefinieerd op grond van het senior-protocol

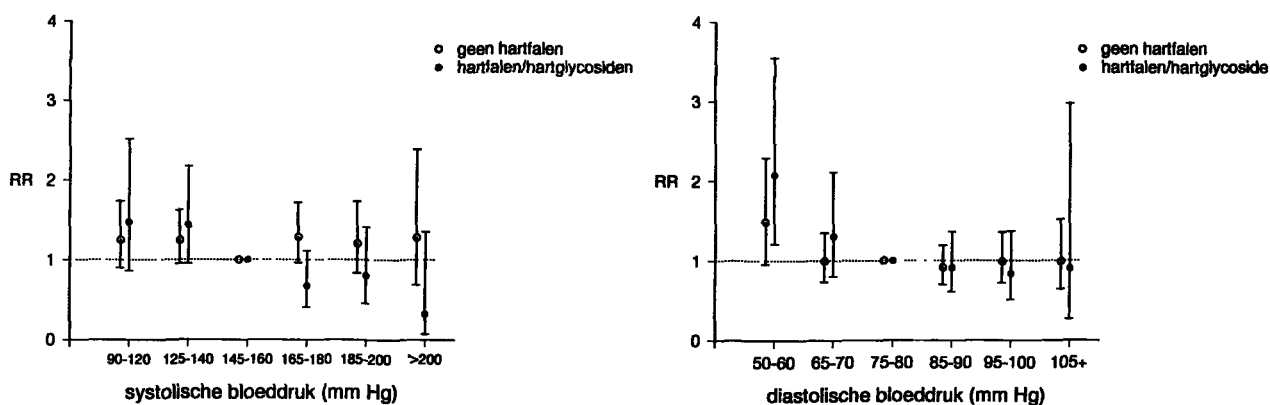


Figuur 4.6 Relatieve risico's voor sterfte (RR; gecorrigeerd voor leeftijd, sexe en woonvorm) naar systolische (links) en diastolische (rechts) druk voor subpopulaties gedefinieerd op grond van de afhankelijkheid in algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL)



Uit deze figuren komt geen duidelijk beeld naar voren over de rol die gezondheid speelt bij het ontstaan van een verband tussen bloeddruk en sterfte: de mate van ADL-afhankelijkheid lijkt weinig uit te maken voor de relatie bloeddruk-sterfte (figuur 4.6). In figuur 4.4 en 4.5 daarentegen lijkt de oversterfte bij lage diastolische bloeddruk sterker te zijn in de meest ongezonde groep. Voor de systolische bloeddruk is dat echter niet het geval, daar lijkt in figuur 4.4 zelfs eerder sprake te zijn van extra oversterfte in de meest gezonde groep. In de groep met een verminderde hartfunctie (figuur 4.7) is de sterfte zowel bij lage diastolische als bij lage systolische druk hoger dan in de rest van de populatie. Wel is in al deze figuren duidelijk dat ook in de gezonde groepen geen enkele aanwijzing bestaat voor een toenemende sterfte bij hogere bloeddruk, zoals dat in jongere populaties wordt gezien.

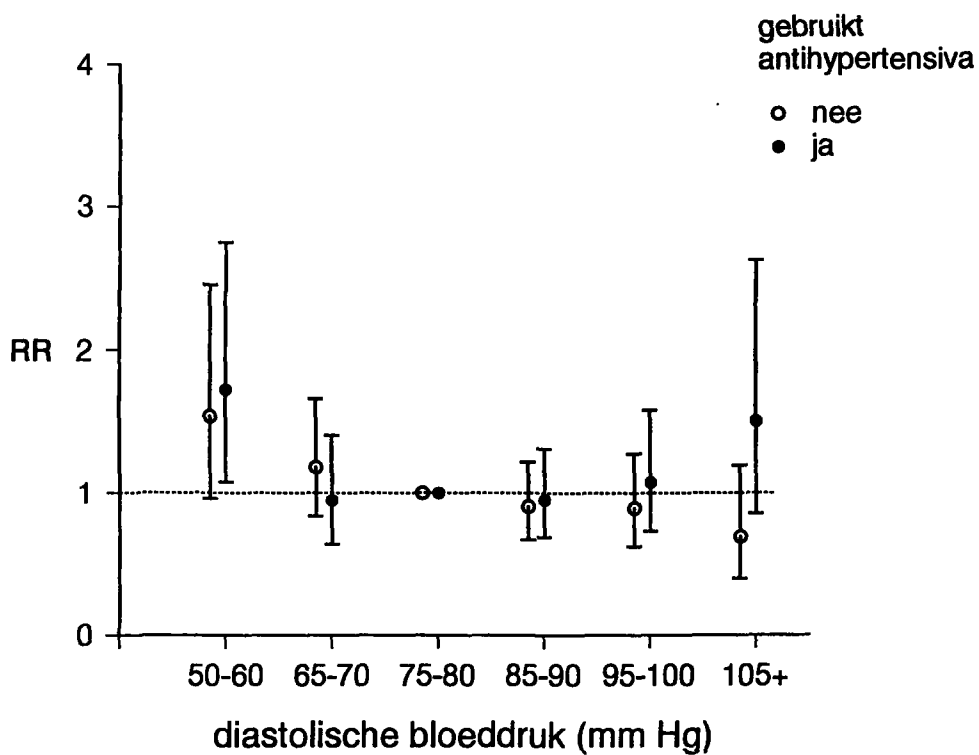
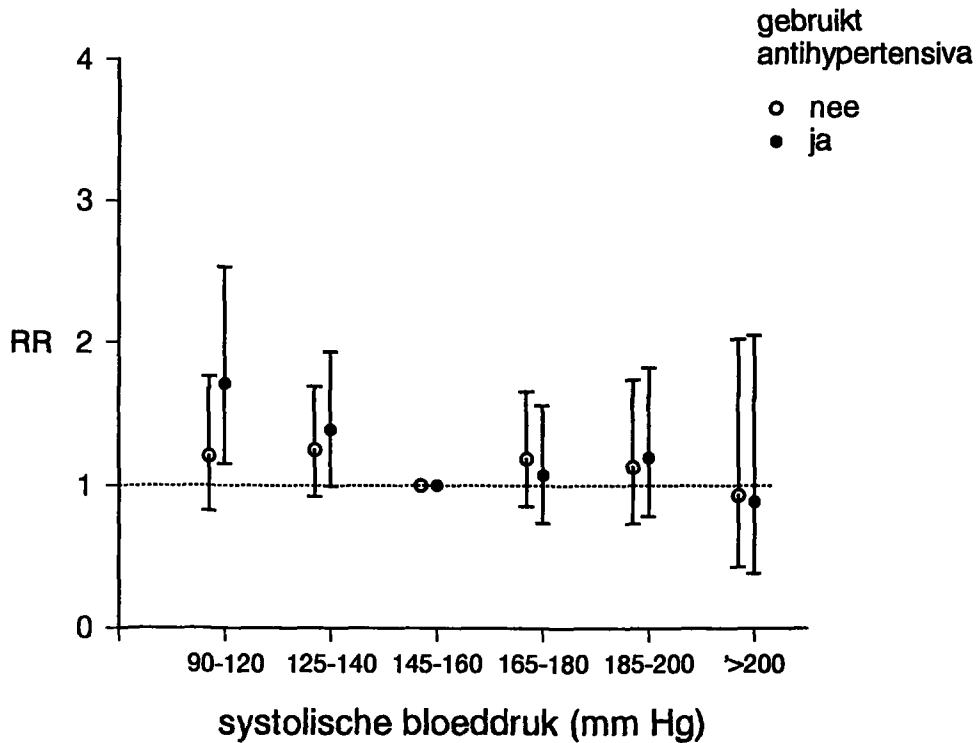
Figuur 4.7 Relatieve risico's voor sterfte (RR; gecorrigeerd voor leeftijd, sexe en woonvorm) naar systolische (links) en diastolische (rechts) druk voor subpopulaties gedefinieerd op grond van hartfunctie



Tot slot is gezien of het verband tussen bloeddruk en sterfte wordt beïnvloed door het gebruik van bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Figuur 4.8 geeft de relatieve risico's voor personen die dergelijke geneesmiddelen wel en niet gebruiken. Bloeddrukverlagende geneesmiddelen bestaan in deze populatie voor een groot deel uit diuretica (zie ook hoofdstuk 5). De extra sterfte bij lage diastolische bloeddruk blijkt in beide groepen te bestaan (al is het door de kleinere aantallen niet in

beide groepen statistisch significant). Het effect van een lage systolische bloeddruk is vooral zichtbaar in de groep die bloeddrukverlagende geneesmiddelen gebruikt.

Figuur 4.8 Relatieve risico's (RR; gecorrigeerd voor leeftijd, sexe en woonvorm) naar systolische (boven) en diastolische (onder) druk voor subpopulaties die wel en geen bloeddrukverlagende geneesmiddelen gebruiken.



4.6 Effect van versturende variabelen: resultaten van een multivariaat model

Een andere methode om na te gaan of het verband verstoord wordt, is te corrigeren voor dergelijke verstoringen in een multivariaat model, en te bekijken of het verband tussen bloeddruk en sterfte voor correctie anders is dan na correctie.

Hiervoor is Cox regressie gekozen. Tot nu toe hebben we steeds alle bloeddruk categorieën afzonderlijk in het model opgenomen. Omdat de meeste echter niet significant zijn, is dat niet de meest efficiënte methode. Daarom is gezocht naar een eenvoudiger model, dat de gegevens eveneens goed beschrijft. Het bleek dat een model met slechts twee variabelen de relatie tussen bloeddruk en sterfte even goed beschreef. Deze variabelen zijn:

1. Een variabele die we korthedshalve kwadratische lage diastolische druk (KLDD) zullen noemen, gedefinieerd als:

$KLDD = 0$ wanneer de diastolische druk ≥ 65 mm Hg

$KLDD = (65 - \text{diastolische druk})^2$ wanneer de diastolische druk < 65 mm Hg

2. Een variabele die we lage systolische druk (LSD) zullen noemen:

$LSD = 0$ wanneer de systolische druk > 140 mm Hg

$LSD = 1$ wanneer de systolische druk ≤ 140 mm Hg

Tabel 4.5 geeft de relatieve risico's voor dit model. Voor de variabele KLDD wordt het relatieve risico gegeven voor een diastolische druk van 60 mm Hg t.o.v. een druk van 65 mm Hg of hoger. Bij het bezien van deze relatieve risico's moet telkens wel bedacht worden dat het hier een kwadratische variabele betreft. Dit betekent dat de relatieve risico's met het kleiner worden van de bloeddruk snel toenemen. Om hier een indruk van te geven: model 1 levert als relatieve risico's voor een lage diastolische druk:

60 mm Hg t.o.v. 65 mm Hg en hoger: 1,25 [1,14-1,37]

55 mm Hg t.o.v. 65 mm Hg en hoger: 2,44 [1,69-3,52]

In de eerste rij van tabel 4.5 worden de relatieve risico's gegeven gecorrigeerd voor alleen leeftijd, geslacht en woonvorm (op een zelfde manier in het model opgenomen als in het model van tabel 4.3). Vervolgens werden verschillende extra covariaten in het model opgenomen:

Dit betrof (rij 2 t/m 5):

- een aantal globale indicatoren voor gezondheid en functioneren (ADL-afhankelijkheid, MMSE-score (kwadratische functie), cachexie en senior status).
- de aanwezigheid van een aantal belangrijke aandoeningen: Hartvaataandoeningen (exclusief hypertensie, gesplitst in ischemische hartaandoeningen, hartdecompensatie, oedeem van de benen/ hypostatisch oedeem en overige hartvaataandoeningen), kwaadaardige nieuwvormingen, diabetes mellitus, een nog niet genezen fractuur en de aanwezigheid van een infectieziekte. Voor de laatste twee aandoeningen werden twee relatief risico's berekend: Eén voor sterfte tijdens het eerste half jaar van het onderzoek en één voor sterfte in de daaropvolgende periode.
- het gebruik van bepaalde geneesmiddelen die verband houden met hartvaataandoeningen (en in het speciaal hypertensie): kaliumsparende diuretica (al dan niet in combinatie met niet-kaliumsparende diuretica), niet-kaliumsparende diuretica, overige bloeddruk verlagende geneesmiddelen, cardiaca (hartglycosiden en anti-aritmische stoffen) en nitraten/nitrieten (hoofdzakelijk nitroglycerine).
- laboratorium-uitslagen (Hematocriet (kwadratische vorm), het percentage lymfocyten en monocytten binnen de leucocyten (monocytten als kwadratische functie), en de serumconcentratie aan glucose, lactaat dehydrogenase, natrium, ureum, creatinine (alle vijf als kwadratische functie), albumine en chloride).

Deze covariaten werden enerzijds geselecteerd op grond van hun voorspellende waarde voor sterfte, en anderzijds op grond van a priori overwegingen. Zo bleek de bijdrage van de meeste hartvaataandoeningen aan het voorspellen van sterfte niet groot. Op grond van het belang van deze aandoeningen zijn deze wel in het model opgenomen. Hetzelfde geldt bijv. voor de overige bloeddrukverlagende geneesmiddelen: Deze werden slechts sporadisch gebruikt, en daarom heeft het opnemen van deze middelen in het model weinig invloed. Op grond van de vraagstelling vonden wij het belangrijk deze variabele toch in het model op te nemen. Bij het zoeken naar deze modellen werden soms variabelen samengevoegd wanneer dit inhoudelijk te verdedigen was en het effect van beide variabelen op sterfte ongeveer even groot was. Zo werden bijv. de variabelen hartinfarct en overige ischemische hartziekten samengevoegd tot één variabele ischemische hartziekten, en de variabelen hartglycosiden en anti-aritmische stoffen tot één variabele cardiaca.

Tot slot werden alle variabelen gelijktijdig in het model opgenomen (rij 6). Voor de lezers die geïnteresseerd zijn in de effecten van de afzonderlijke covariaten zijn in appendix E alle relatieve risico's uit deze modellen opgenomen.

Tabel 4.5 Relatieve risico's voor kwadratische lage diastolische bloeddruk en lage systolische bloeddruk (zie tekst voor definitie) in verschillende multivariate modellen

nr.	gecorrigeerd voor:	diastolische druk 60 t.o.v. ≥ 65 mm Hg	systolische druk ≤ 140 t.o.v. >140 mm Hg
1.	leeftijd, sex ^e , woonvorm (basismodel)	1,25 [1,14-1,37]	1,21 [1,02-1,44]
2.	basis + ADL, MMSE, MMSE-kwadraat, cachexie, senieur	1,18 [1,06-1,32]	1,05 [0,87-1,26]
3.	basis + hartvaataandoeningen, kanker, diabetes, fracturen, infecties, CARA ¹⁾	1,37 [1,21-1,55]	1,23 [1,03-1,47]
4.	basis + cardiaca, diuretica, overige antihypertensiva, nitraten	1,26 [1,15-1,39]	1,18 [0,99-1,40]
5.	basis + hematocriet, fractie monocyt ^e n, serum natrium, glucose, creatinine, ureum, LDH (allen + kwadraat), fractie lymfocyt ^e n, serum albumine en chloride	1,20 [0,98-1,48]	1,07 [0,87-1,32]
6.	Alle bovengenoemde variabelen	1,02 [0,82-1,28]	1,10 [0,86-1,39]
7.	Gereduceerde versie van model 6 ²⁾	1,13 [0,92-1,39]	1,06 [0,84-1,33]

1) alle chronische obstructieve longaandoeningen (ICD code 490.0-496.9)

2) covariaten in de model zijn (naast het basis model) MMSE (alleen kwadratische term), senieur, cachexie, heeft kanker, langer dan 6 maanden geleden aan een infectie geleden, langer dan 6 maanden geleden een fractuur gehad, gebruikt cardiaca, hematocriet, fractie monocyt^en, LDH (alle drie incl. kwadratische termen), chloride, albumine.

Tabel 4.5 laat zien dat wanneer zowel systolische als diastolische bloeddruk tegelijkertijd in één model worden opgenomen, het effect van een lage diastolische bloeddruk duidelijker is dan dat van een lage systolische bloeddruk: de invloed van lage systolische bloeddruk is maar net statistisch significant ($p=0,03$), terwijl de p -waarde voor de kwadratische lage diastolische bloeddruk $< 0,0001$ is. Het opnemen van voorgeschreven geneesmiddelen of aanwezige ziekten/aandoeningen heeft weinig invloed op het verband tussen bloeddruk en sterfte. In het model waarin de aanwezigheid van een aantal belangrijke ziekten en/of aandoeningen is opgenomen, wordt het effect van een lage diastolische bloeddruk sterker. In het model waarin medicijngebruik is opgenomen, is de invloed van lage systolische bloeddruk (toch al op het randje van statistische significantie) echter niet meer statistisch significant. Bij opname in het model van de algemene covariaten voor gezondheid, en bij het opnemen van de laboratoriumwaarden, wordt het effect van lage diastolische druk kleiner en verdwijnt het effect van de lage systolische bloeddruk. In het model waarin de algemene covariaten voor gezondheid zijn opgenomen is deze verminderde invloed vooral te danken aan het opnemen van de covariaat MMSE. Een model met alleen MMSE als covariaat levert een relatief risico van 1,20 [1,07 - 1,33] op voor een diastolische druk van 60 mm Hg t.o.v. een druk van 65 mm Hg of hoger. In model 5 (met laboratorium-waarden) wordt het effect vooral bereikt door het opnemen van de serum albumine concentratie: correctie van het basis model voor alleen deze variabele levert een relatief risico voor lage diastolische druk van 1,19 [0,98-1,45]. Daarnaast is dit model in vergelijking met de modellen 1 t/m 4 gebaseerd op aanzienlijk minder personen, omdat uitslagen van bloedtesten relatief vaker ontbreken dan andere gegevens.

Wanneer alle variabelen gelijktijdig in het model worden opgenomen, verdwijnt het effect van lage diastolische bloeddruk geheel. Een mogelijke oorzaak hiervan is dat dit model wel erg veel covariaten bevat: het opnemen van covariaten die niet wezenlijk bijdragen aan de fit van een model doet de precisie van de parameterschattingen afnemen. Daarom is tot slot een gereduceerde versie van dit model toegepast. De reductie vond plaats door voor alle mogelijke submodellen de loglikelihood te berekenen. Vervolgens werd telkens het beste model met een bepaald aantal parameters (het model met de hoogste log likelihood) vergeleken met het beste model met 1 parameter meer. Wanneer de loglikelihood tussen deze modellen meer dan 3,84 verschilden, werd het model met het grootste aantal parameters als het beste van deze 2 modellen beschouwd. Dit leverde als beste model een model op bestaande uit het basis model met 16 extra parameters (in plaats van de 38 uit model 6). Dit gereduceerde model levert een iets hogere puntschatting voor de invloed van lage diastolische druk op, echter eveneens niet statistisch significant.

Tot slot is model 6 nogmaals toegepast, maar nu met de systolische en diastolische bloeddruk weer ingedeeld in 6 categorieën (in plaats van de variabelen KLDD en LSD). Dit om te zien of het simpele model (ontwikkeld vanuit een situatie waarin alleen voor leeftijd, sexe en woonvorm werd gecorrigeerd), nog steeds geldig is. Tabel 4.6 geeft hiervoor de resultaten. In tegenstelling tot de modellen uit tabel 4.2 t/m 4.4, waar telkens òf de diastolische, òf de systolische druk zijn opgenomen, zijn hier de systolische en diastolische bloeddruk gelijktijdig in één model opgenomen. Voor de systolische bloeddruk blijft een verhoogde sterfte beperkt tot de groep met een systolische druk van 125-140 mm Hg. Doordat er geen sprake is van oversterfte bij nog lagere systolische drukken, is dit effect in model 6 van tabel 4.5 (waar alle drukken < 145 mm Hg immers zijn gecombineerd) niet zichtbaar. Voor systolische druk geeft het model uit tabel 4.6 daarom geen wezenlijk ander beeld.

Tabel 4.6 Resultaten model 6 met daarin (gelijktijdig) de diastolische en systolische bloeddruk opgenomen, beide ingedeeld in 6 categorieën.

Bloeddruk (mm Hg)	gecorrigeerd gemiddelde RR	gecorrigeerde RR op t=0
diastolische bloeddruk		
50-60	1,28 [0,77-2,12]	1,22 [0,66-2,25]
65-70	1,10 [0,77-1,58]	1,16 [0,75-1,78]
75-80 (referentiegroep)	1,00	1,00
85-90	1,13 [0,82-1,54]	1,26 [0,83-1,91]
95-100	1,46 [1,00-2,13]	1,79 [1,11-2,89]
>100	1,09 [0,57-2,09]	1,02 [0,32-3,29]
systolische bloeddruk		
90-120	0,96 [0,62-1,49]	1,24 [0,72-2,14]
125-140	1,44 [1,05-1,98]	1,63 [1,09-2,43]
145-160 (referentiegroep)	1,00	1,00
165-180	1,16 [0,83-1,63]	1,00 [0,62-1,63]
185-200	1,33 [0,90-1,99]	1,23 [0,69-2,19]
>200	0,86 [0,40-1,82]	0,92 [0,33-2,57]

Voor de diastolische druk daarentegen lijkt nu sprake te zijn van een enigszins U-vormig verband, zij het dat de hoogste categorie hierbij een uitbijter vormt. Dit U-vormig verband blijkt bij statistische toetsing (door een quadratische term in het model op te nemen) echter niet statistisch significant. Bovendien bleek bij bestudering van de gegevens dat het verschil in U-vorm tussen het basis model (cf. model 1, alleen gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en woonvorm) en het model uit tabel 4.6 grotendeels is terug te voeren tot het feit dat voor de analyse met het laatste model de gegevens van bijna 300 personen ontbreken (voornamelijk vanwege ontbrekende laboratoriumuitslagen), die wel bijdragen aan het basismodel. In de subgroep met een diastolische druk van 95-100 mm Hg blijkt de overleving van de personen met ontbrekende gegevens beter te zijn dan die van degenen waarbij deze gegevens wel aanwezig zijn. In de overige groepen is dit juist andersom. Het U-vormig verband is daarom vooral een artefact.

4.7 Samenvatting resultaten

De ruwe gegevens van het 85-plus onderzoek laten een verband zien tussen sterfte en systolische en diastolische druk, waarbij de hoogste sterfte wordt gezien in de groep met de laagste bloeddruk, en de laagste sterfte in die met de hoogste bloeddruk.

Wanneer gecorrigeerd wordt voor leeftijd, geslacht en woonvorm (zelfstandig, in een verzorgings-
tehuis of in een verpleeghuis), blijkt het effect kleiner te worden (tabel 4.2). Het effect is dan bo-
vendien nog alleen zichtbaar als een oversterfte bij lage bloeddrukken. Het effect van bloeddruk
lijkt dus vooral te bestaan uit een verhoogd risico voor personen met een lage diastolische (<65
mm Hg) en in mindere mate lage systolisch (<145 mm Hg) druk. Tussen personen met een gemid-
delde en een verhoogde bloeddruk lijkt geen verschil in sterfte te bestaan. Wanneer systolische en
diastolische bloeddruk samen in één statistisch model worden opgenomen (wederzijds voor elkaar
worden gecorrigeerd), blijkt het effect van lage diastolische bloeddruk duidelijker te zijn dan dat
van lage systolische bloeddruk.

Wanneer voor een groot aantal parameters die aan gezondheid zijn gecorreleerd wordt gecorrigeerd,
en tevens voor lage diastolische bloeddruk, blijkt het effect voor systolische bloeddruk te verdwij-
nen. Het effect van een lage diastolische bloeddruk houdt beter stand. Hoewel dit effect bij correc-
tie voor een groot aantal variabelen eveneens niet significant wordt, is er slechts één variabele, se-
rum albumine, die alleen in staat is het effect van lage diastolische bloeddruk tot een statistisch niet
significant effect te reduceren. In de discussie zullen we ingaan op de vraag welke betekenis hier-
aan moet worden gehecht.

5. DE ROL VAN GENEESMIDDELENGEBRUIK

5.1 Inleiding

Voor het kijken naar het effect van bloeddruk, is het van belang of het om de "natuurlijke" bloeddruk gaat, of dat deze bloeddruk mede door het gebruik van geneesmiddelen is ontstaan.

Daarom is in het vorige hoofdstuk ook medicijngebruik bekeken als potentiële confounder. Hierbij viel op dat er een hogere sterfte was in de groep die uitsluitend niet-kaliumsparende diuretica gebruikt (zie bijlage E). In dit hoofdstuk zullen we deze relatie verder bestuderen.

5.2 Beschrijving medicijngebruik

Tabel 5.1 laat zien welke bloeddrukverlagende geneesmiddelen werden geslikt. Uit deze tabel blijkt dat het hier vooral om diuretica gaat. Hierbij dient bedacht te worden dat deze gegevens hoofdzakelijk uit 1987 en 1988 stammen. In die tijd was het gebruik van ACE-remmers, calcium antagonisten en betablokkers minder gangbaar dan op dit moment het geval is. Van de personen die een diureticum gebruiken, kreeg 54% furosemide voorgeschreven en 49% een kaliumsparend preparaat (veelal een combinatie preparaat). Andere diuretica werden weinig frequent voorgeschreven. Door het weinig frequent voorkomen van andere preparaten is deze studie niet informatief over de effecten van deze preparaten.

Tabel 5.1 Type bloeddrukverlagende geneesmiddelen voorgeschreven aan het 85-plus cohort

medicijn	percentage (n)
diureticum, waarvan	39% (330)
furosemide, waarvan	21% (179)
uitsluitend furosemide	14% (115)
furosemide + kaliumsparend middel ¹⁾	5% (45)
furosemide + niet diureticum ²⁾	1% (10)
furosemide + kaliumsparend middel ¹⁾ + niet diureticum ²⁾	1% (9)
kaliumsparend middel ¹⁾ , waarvan	19% (161)
uitsluitend kaliumsparend middel ¹⁾	10% (80)
kaliumsparend middel ¹⁾ + niet-diureticum ²⁾	3% (27)
kaliumsparend middel ¹⁾ + furosemide	5% (45)
kaliumsparend middel ¹⁾ + furosemide + niet-diureticum	1% (9)
chloortalidon, waarvan	3% (25)
chloortalidon	2% (20)
chloortalidon + niet-diureticum ²⁾	1% (5)
bumetanide, waarvan	0% (2)
bumetanide + niet-diureticum ²⁾	0% (2)
hydrochloorthiazide	0% (2)
plaspil (zonder nadere omschrijving)	2% (15)
beta blokker, waarvan	2% (18)
uitsluitend betablokker	1% (11)
betablokker in combinatie met kaliumsparend diureticum ^{1) 3)}	1% (7)
overige niet-diuretica ²⁾ , waarvan	9% (70)
uitsluitend een niet-diureticum	3% (24)
in combinatie met een diureticum ³⁾	6% (46)
geen bloeddrukverlagende geneesmiddelen	54% (455)
geneesmiddelgebruik onbekend	2% (15)

1) triamteren/hydrochloorthiazide; triamteren/epitizide; amiloridehydrochloride/hydrochloorthiazide; triamteren ; sironolacton.

2) hydralazinehydrochloride; methyldopa; prazosinehydrochloride; betablokker; ace-remmer; ca-antagonist

3) 1 persoon combinatie van diureticum, betablokker en ander niet-diureticum

5.3 Diureticagebruik en sterfte

Tabel 5.2 geeft de relatieve risico's weer voor sterfte onder de gebruikers van verschillende groepen geneesmiddelen. De linker kolom geeft de relatieve risico's weer gecorrigeerd voor alleen leeftijd, geslacht, woonvorm, lage diastolische en systolische bloeddruk en andere antihypertensive

middelen. De middenkolom geeft de relatieve risico's die zijn gecorrigeerd voor alle belangrijke sterfterisico's (conform model 6 uit het vorige hoofdstuk). Het is echter mogelijk dat in dit laatste model overgecorrigeerd is: dat is het geval wanneer in het model ook variabelen worden opgenomen die het gevolg zijn van het gebruik van diuretica, en daarom intermediaire variabelen zijn. Dit is mogelijk het geval voor de serumconcentratie aan natrium, chloride en glucose: Sterke diurese zal immers de natrium en chloride concentratie doen afnemen, terwijl diuretica de glucosespiegel in het bloed kunnen verhogen. Bovendien kunnen, wanneer de diuretica (tijdelijk) sterke dehydratie tot gevolg hebben de albumine concentratie en hematocriet toenemen. In de rechterkolom worden daarom de relatieve risico's gegeven voor een model zonder deze vijf variabelen (maar met alle andere variabelen uit het volledige model).

Tabel 5.2 Relatieve risico's op sterfte voor gebruikers van bloeddrukverlagende geneesmiddelen (referentiegroep: niet-gebruikers). Linker kolom: gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, woonvorm, lage diastolische en systolische bloeddruk en gebruik andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Midden kolom: daarnaast nog gecorrigeerd voor alle andere variabelen die sterfte kunnen beïnvloeden (conform model 6 uit tabel 4.5). Rechterkolom: Als midden kolom, maar zonder de variabelen hematocriet en serum albumine en chloride concentratie.

	relatief risico t.o.v. niet gebruikers [95% betrouwbaarheidsinterval]		
	volgens basismodel	volgens uitgebreid model	idem minus hematocriet, serum albumine, chloride, natrium en glucose concentratie
Furosemide zonder gebruik kaliumsparend middel	1,48 [1,18 - 1,76]	1,36 [0,98 - 1,90]	1,54 [1,14 - 2,09]
Furosemide plus kaliumsparend middel	1,42 [1,02 - 1,98]	0,78 [0,46 - 1,32]	0,97 [0,60 - 1,58]
Kaliumsparend middel	0,99 [0,77 - 1,29]	0,76 [0,53 - 1,09]	0,91 [0,65 - 1,29]
Chloortalidon	0,86 [0,52 - 1,43]	1,06 [0,58 - 1,93]	1,40 [0,78 - 2,49]
Overige niet-kaliumsparende diuretica	2,05 [0,65 - 6,44]	13,3 [1,71 - 103]	18,4 [2,43 - 139]
Type diureticum onbekend	1,57 [0,89 - 2,76]	1,52 [0,73 - 3,13]	1,94 [0,96 - 3,90]
Niet diuretica	1,00 [0,76 - 1,31]	1,13 [0,79 - 1,63]	0,74 [0,48 - 1,14]

Uit deze tabel blijkt dat vooral de gebruikers van furosemide een extra sterfte kennen. In het basismodel (linker kolom) maakt het hierbij niet uit of furosemide gebruik wordt gecombineerd met het gebruik van kaliumsparende preparaten; in de modellen waarin voor meer variabelen wordt gecorrigeerd (midden- en rechterkolom) blijkt een verhoogd risico daarentegen alleen aanwezig in de gevallen waarin uitsluitend een niet-kaliumsparend middel wordt gebruikt. Uitzondering is chloortalidon, waarvoor geen statistisch significant verhoogd risico wordt gevonden. Een hoog relatief risico wordt gevonden voor overige niet-kaliumsparende diuretica (bumetanide en hydrochloorthiazide), maar dit relatief risico is slechts op enkele personen gebaseerd. Bij het huisbezoek werd in een groot aantal gevallen niet alleen het type medicatie geregistreerd, maar ook de voorgeschreven dosis. Voor furosemide is daarom ook gekeken naar het bestaan van een dosis-response relatie (tabel 5.3).

Tabel 5.3: Relatief risico op sterfte als functie van de voorgeschreven dosis furosemide (referentiegroep: gebruikt geen furosemide). Linker kolom: gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, woonvorm, lage diastolische en systolische bloeddruk en gebruik andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Midden kolom: daarnaast nog gecorrigeerd voor alle andere variabelen die sterfte kunnen beïnvloeden (conform model 6 uit tabel 4.5). Rechterkolom: Als midden kolom, maar zonder de variabelen hematocriet en serum albumine, natrium, chloride en glucose concentratie.

dosis furosemide	relatief risico [95% betrouwbaarheidsinterval]		
	basismodel (n=752)	volledig model (n=497)	idem, minus hematocriet, serum albumine, chloride, natrium en glucose concentratie (n=498)
≤ 20 mg per dag	1,12 [0,78 - 1,61]	0,98 [0,61 - 1,56]	1,16 [0,75 - 1,81]
40 mg per dag	1,82 [1,29 - 2,57]	1,61 [0,98 - 2,66]	1,78 [1,10 - 2,88]
≥ 60 mg per dag	2,08 [1,31 - 3,30]	1,33 [0,70 - 2,52]	1,60 [0,89 - 2,87]
p-waarde trend-toets:	0,0001	0,13	0,01

In het basismodel blijkt een dergelijke relatie inderdaad aanwezig, maar deze verdwijnt grotendeels in het model dat voor alle aan sterfte gerelateerde parameters is gecorrigeerd. In een model zonder hematocriet, serum natrium, chloride, glucose en albumine concentratie (maar met alle andere variabelen uit het volledige model) is de dosis-respons relatie wel statistisch significant (p-waarde 0,01).

Wanneer in een observationele studie negatieve effecten worden gevonden bij gebruik van een bepaald medicijn, kan er sprake zijn van zg. indicatie-bias. Dit houdt in dat het gevonden effect niet zozeer veroorzaakt wordt door het geneesmiddel dat wordt gebruikt, maar door de ziekten (indicaties) waarvoor dit geneesmiddel wordt voorgeschreven. Personen krijgen dit geneesmiddel immers juist voorgeschreven omdat zij aan deze ziekten lijden. Het feit dat de relatie deels verdwijnt bij correctie voor een groot aantal gezondheidsgerelateerde factoren wijst er op dat dit hier zeker een rol speelt.

Voor het interpreteren van de resultaten is het daarom nodig te weten voor welke indicaties furosemide in deze populatie in 1987/88 voorgeschreven werd. De eerstgenoemde indicatie in het farmaceutisch repertorium van 1989 is cardiaal oedeem waarvoor hartglycosiden alleen onvoldoende zijn. Daarnaast ook ascites (alleen de hogere doseringen), een aantal andere vormen van oedeem en lichte tot matige hypertensie als gevolg van een verstoorde nierfunctie. In de praktijk zal furosemide vooral zijn voorgeschreven bij cardiaal oedeem, en minder in verband met hypertensie. De NHG-standaard Hypertensie (Van Binsbergen et al. 1991) adviseert bij hypertensie thiaziden, met als relatieve contra-indicaties:

- gebruik van digitalis, bekend met coronair lijden, cardiomegalie en/of decompensatio cordis: Uitsluitend voor deze groep wordt een kaliumsparend combinatie-preparaat aanbevolen.

- diabetes mellites type 2, manifeste jicht en hypercholesterolemie.

Thiaziden worden in onze populatie echter nauwelijks gebruikt.

Tabel 5.4 Samenhang tussen type geneesmiddel en aanwezige indicaties /interacties

	furosemide (n=122)	furosemide + kaliumsparend* (n=52)	kaliumsparend* (n=103)	overige / onbekend (n=42)	geen diuretica (n=477)
indicaties of aandoeningen die daarmee kunnen samenhangen:					
hartdecompensatie	38%	58%	19%	17%	5%
oedeem benen	12%	8%	10%	10%	5%
trombose benen	6%	6%	6%	7%	4%
cor pulmonale	7%	2%	1%	0%	2%
hartinfarct	12%	14%	6%	7%	7%
overige ischemische hartaandoeningen	20%	23%	18%	21%	11%
hartaritmie	17%	33%	16%	5%	8%
pacemaker in situ	5%	14%	7%	2%	2%
hypertensie	24%	42%	43%	36%	16%
CVA	9%	17%	13%	12%	14%
overige hartvaataandoeningen	29%	27%	22%	17%	20%
longemfyseem	1%	4%	1%	0%	1%
alle chronische obstructieve longaandoening	12%	21%	12%	8%	11%
nierinsufficiëntie	2%	2%	1%	2%	0%
hartdecompensatie of hartaritmie of pacemaker of oedeem benen of trombose been of cor pulmonale of nierinsufficiëntie	63%	80%	46%	40%	23%
idem of een andere chronische obstructieve longaandoening of hypertensie	78%	94%	76%	63%	41%

* grotendeels combinatie-preparaten van een kaliumsparend en niet-kaliumsparend middel

Tabel 5.4 geeft de relevante aandoeningen waaraan personen die furosemide slikten leden vergeleken met andere groepen. Furosemide blijkt inderdaad vaker te zijn voorgeschreven aan personen met hartdecompensatie, en kaliumsparende diuretica aan personen die bekend zijn met een hoge bloeddruk. Deze tabel laat echter ook zien dat in een aantal gevallen deze middelen zijn voorgeschreven zonder dat één van deze diagnoses geregistreerd is. Een nadere (handmatige) inspectie van alle aandoeningen die wel bij deze personen waren geregistreerd leverde meestal geen duidelijke reden op voor het voorschrijven van deze geneesmiddelen. Hiervoor zijn twee verklaringen moge-

lijk: òf er heeft een onderregistratie plaats gevonden van relevante diagnoses, òf een deel van de populatie gebruikt geneesmiddelen die niet (langer) noodzakelijk zijn. In een kleine subgroep van het cohort zijn de geregistreerde gegevens vergeleken met de gegevens zoals aanwezig bij de huisarts (Lagaay, 1991). Hartfalen bleek inderdaad ondergeregistreerd te zijn in dit cohort: Van de 11 gevallen bekend bij de huisarts waren maar 7 in dit onderzoek geregistreerd. De auteurs van deze validatiestudie vermoeden dat dit personen betreft met oedeem in het onderbeen door hypostasis die door de onderzoekers niet als hartfalen zijn geregistreerd (Lagaay et al. 1991).

Om meer zicht te krijgen op mogelijke indicatiebias geeft tabel 5.5 de relatieve risico's volgens het basis model uitgesplitst voor mensen met en zonder verminderde hartfunctie (hier gedefinieerd als hartfalen en/of het gebruik van cardiaca). Inderdaad blijkt het effect van furosemide nu kleiner te zijn en - mede doordat beide groepen kleiner zijn - niet langer statistisch significant. Het effect van furosemide is eerder kleiner als groter in de groep met verminderde hartfunctie.

Tabel 5.5 Relatieve risico's op sterfte voor gebruikers van bloeddrukverlagende geneesmiddelen (referentiegroep: niet-gebruikers), uitgesplitst naar personen die lijden aan hartfalen en/of cardiaca gebruiken, en personen waarbij dat niet het geval is. De relatieve risico's zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, woonvorm, lage diastolische en systolische bloeddruk en gebruik andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen (zoals genoemd in deze tabel).

	relatief risico t.o.v. niet gebruikers [95% betrouwbaarheidsinterval]	
	personen met hartfalen en/of gebruik cardiaca (n=217)	personen zonder hartfalen en gebruik cardiaca (n=578)
Furosemide	1,10 [0,81 - 1,51]	1,27 [0,94 - 1,72]
Kaliumsparend middel	0,93 [0,67 - 1,30]	0,85 [0,62 - 1,16]
Chloortalidon	0,58 [0,23 - 1,50]	0,88 [0,48 - 1,64]
Overige niet-kaliumsparende diuretica	1,38 [0,18 - 10,5]	2,03 [0,50 - 8,22]
Type diureticum onbekend	1,84 [0,54 - 6,31]	1,39 [0,70 - 2,76]
Niet diuretica	1,19 [0,77 - 1,85]	0,88 [0,61 - 1,27]

Tot slot is ook bekeken of er verschil is tussen personen met en zonder diabetes. In eerder onderzoek is gevonden dat gebruik van diuretica bij diabetes patiënten een hoger risico op sterfte geeft (Warram et al. 1991). Tabel 5.6 laat zien dat het effect van furosemide bij diabetes patiënten inderdaad iets sterker lijkt te zijn, al is het verschil met niet diabetes patiënten niet significant, en verklaart dit evenmin het effect van furosemide in de totale populatie.

Tabel 5.6 Relatieve risico's op sterfte voor gebruikers van bloeddrukverlagende geneesmiddelen (referentiegroep: niet-gebruikers), uitgesplitst naar personen die lijden aan diabetes en personen waarbij dat niet het geval is. De relatieve risico's zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, woonvorm, lage diastolische en systolische bloeddruk en gebruik andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen (zoals genoemd in deze tabel).

	relatief risico t.o.v. niet gebruikers [95% betrouwbaarheidsinterval]	
	personen met diabetes (n=91)	personen zonder diabetes (n=701)
Furosemide	1,93 [1,08 - 3,46]	1,44 [1,16 - 1,78]
Kaliumsparend middel	0,61 [0,34 - 1,10]	1,05 [0,83 - 1,33]
Chloortalidon	2,57 [0,68 - 9,67]	0,79 [0,45 - 1,38]
Overige niet-kaliumsparende diuretica	–	2,27 [0,72 - 7,16]
Type diureticum onbekend	0,32 [0,03 - 2,89]	2,04 [1,07 - 3,90]
Niet diuretica	1,50 [0,72 - 3,12]	0,97 [0,71 - 1,31]

5.4 Andere effecten van diuretica

Naast sterfte bevat het onderzoeksmateriaal ook gegevens waarmee kan worden nagegaan of er ook een aantal andere nadelige effecten van diuretica optreden. Een belangrijk effect van furosemide en andere niet-kaliumsparende diuretica is de optredende kaliumdepletie. Dit is in het bijzonder gevaarlijk wanneer gelijktijdig digitalisglycosiden worden gebruikt. Het gebruik van laxeermiddelen kan deze kaliumdepletie nog verergeren. Zowel laxeermiddelen als digoxine worden regelmatig samen met diuretica gebruikt (tabel 5.7).

Tabel 5.7 Samenhang tussen type geneesmiddel en gebruik van laxeermiddelen en hartglycosiden

	furosemide (n=122)	furosemide + kaliumsparend (n=52)	kaliumsparend (n=103)	overige / onbekend (n=42)	geen diuretica (n=477)
gebruik laxeermiddelen	27%	24%	10%	11%	18%
gebruik hartglycosiden (digoxine)	31%	57%	21%	14%	8%

Zowel binnen de groep die hartglycosiden gebruikt, als binnen de groep die laxeermiddelen gebruikt, is de sterfte bij gebruik van niet-kaliumsparende diuretica echter niet anders dan in de groepen die deze middelen niet gebruiken.

Tabel 5.8 geeft de gemeten kaliumconcentratie in het serum bij het gebruik van de verschillende typen diuretica. De kaliumconcentratie is lager in het serum van personen die diuretica gebruiken. Deze verlaging is echter duidelijker bij de personen die een kaliumsparend diureticum gebruiken

dan bij degenen die furosemide gebruiken. Verder kan furosemide ook de Ca, Na en Cl spiegels verlagen, glucosespiegels verhogen en kan het urinezuurgehalte stijgen. Tabel 5.8 laat zien dat er inderdaad een effect op de chloride en urinezuurconcentratie is van diureticagebruik, maar niet specifiek van furosemide. De andere effecten zijn in dit cohort niet duidelijk zichtbaar.

Een mogelijke bijwerking van furosemide bij ouderen is het optreden (bij te hoge dosering) van hypovolemie (duizeligheid, orthostatische hypertensie en syncope). Tabel 5.9 laat zien dat verschijnselen die aan deze bijwerkingen zijn gerelateerd bij personen die diuretica slikken, niet vaker voorkomen dan in de rest van het cohort.

Tabel 5.8 Concentratie van enkele stoffen in het bloed die door furosemide worden beïnvloed

	concentratie in serum in mmol/l (tussen haakjes de standaarddeviatie)									
	furosemide (n=96)		furosemide + kalium- sparend (n=42)		kaliumsparend (n=89)		overige / onbekend (n=35)		geen diuretica (n=363)	
kalium ^{***}	4,3	(0,5)	4,2 ^{oo}	(0,5)	4,2 ^o	(0,5)	4,0 ^{ooo}	(0,6)	4,4	(0,4)
natrium ^{**}	141	(3)	139	(3)	140	(3)	140	(4)	141	(3)
chloride ^{***}	103 ^o	(4)	100 ^{ooo}	(5)	102 ^{oo}	(4)	101 ^o	(5)	105	(4)
calcium	2,35	(0,13)	2,36	(0,15)	2,36	(0,14)	2,35	(0,14)	2,34	(0,11)
glucose	7,2	(3,1)	7,0	(2,7)	7,7	(3,6)	7,3	(3,2)	6,9	(3,3)
urinezuur ^{***}	0,38 ^{ooo}	(0,11)	0,44 ^{ooo}	(0,12)	0,39 ^{ooo}	(0,10)	0,37	(0,11)	0,30	(0,07)

* p-waarde f-test: * = <0,05 ; ** = < 0,005; *** = < 0,0005

o p-waarde (t-test t.o.v. overige personen): o = < 0,05; oo = < 0,005; ooo = < 0,0005

Tabel 5.9 Samenhang tussen type geneesmiddel en enkele verschijnselen die optreden als bijwerking van furosemide

	furosemide (n=122)	furosemide + kalium- sparend (n=52)	kaliumsparend (n=103)	overige / onbekend (n=42)	geen diuretica (n=477)
duizeligheid	10%	4%	8%	5%	8%
valneiging/syncope	11%	6%	8%	5%	11%
orthostatische hypotensie	0%	0%	0%	2%	1%
Minimaal 1 van deze aandoeningen	19%	8%	16%	12%	19%

5.5 Samenvatting

In deze onderzoekspopulaties wordt een oversterfte gevonden bij personen die furosemide gebruiken. Ook wanneer de belangrijkste indicaties en contra-indicaties voor het gebruik van dit middel in de analyse worden betrokken blijft dit verband bestaan. Het effect lijkt zelfs iets sterker in de groep personen zonder hartfalen. Toch kan indicatiebias niet helemaal worden uitgesloten: juist in de groep zonder hartfalen is het voor een aantal personen uit de aanwezige gegevens niet duidelijk waarom dit middel is voorgeschreven. Het is mogelijk dat dit komt doordat de geregistreerde diagnoses in dit onderzoek niet volledig zijn. In dat geval is indicatiebias nog steeds mogelijk. Veranderingen in serumelectrolyten en urinezuurconcentraties blijken bij gebruik van furosemide op te treden, maar niet sterker dan bij gebruik van kaliumsparende diuretica. Ook verschijnselen die kunnen wijzen op het optreden van hypovolemie komen niet vaker voor dan bij personen die geen diuretica gebruiken.

6. DISCUSSIE

6.1 Inleiding

De vraagstelling van dit onderzoek was tweeledig. Het eerste deel van de vraagstelling betrof het verband tussen hoge bloeddruk en sterfte, de tweede die tussen het gebruik van niet-kaliumsparende diuretica en sterfte. In dit hoofdstuk zullen we allereerst ingaan op de eerste vraagstelling (§ 6.2). Daarna zal in § 6.3 de tweede vraagstelling worden besproken.

6.2 Bloeddruk en sterfte

De eerste vraagstelling luidde:

Is het verband tussen hoge bloeddruk en verminderde sterfte verklaren uit

- a) oversterfte in subgroepen met bepaalde comorbiditeit en/of bepaald medicijngebruik?
- b) uitkomsten van de aanwezige laboratoriumbepalingen?

Uit hoofdstuk 4 blijkt allereerst dat dit verband beter is te omschrijven als een oversterfte bij groepen met lage diastolische bloeddruk. Ook bij lage systolische bloeddruk is sprake van enige oversterfte, maar dit verband wordt minder duidelijk wanneer in de analyse ook rekening wordt gehouden met de hoogte van de diastolische bloeddruk. Wanneer in de analyse ook rekening wordt gehouden met comorbiditeit of medicijngebruik wordt het verband tussen diastolische bloeddruk en sterfte in sommige analyses minder sterk, maar verdwijnt niet. Pas wanneer ook resultaten van klinisch bloedonderzoek in de analyse worden opgenomen, is het effect van een lage diastolische bloeddruk - mede door het dalen van de aantallen personen die voor de analyse beschikbaar zijn - niet langer meer statistisch significant.

In de subgroep zonder relevante co-morbiditeit blijft het verband zichtbaar, al is het door de kleine aantallen in deze groep niet meer statistisch significant (zie figuur 4.4). Het effect van bloeddruk in de gezonde groep verschilt niet statistisch significant van het effect in de minder gezonde groepen. Alleen wanneer een gezonde groep wordt gedefinieerd aan de hand van het SENIEUR protocol (Ligthart et al. 1984) is er geen sprake meer van oversterfte in de groep klinische seniërs. Het verschil in effect met de klinische niet-seniërs is hier wel statistisch significant.

Deze analyses laten zien dat de oversterfte bij lage bloeddrukken in ieder geval deels veroorzaakt wordt door een slechtere gezondheid. Dat een slechte gezondheid in de meeste analyses echter niet het hele effect verklaart, kan twee oorzaken hebben. Ten eerste kan er inderdaad - naast een effect veroorzaakt door confounding door gezondheidstoestand - ook een onafhankelijk effect van lage bloeddruk bestaan. De tweede verklaring is dat met de aanwezige gegevens "gezondheid" niet volledig kan worden vastgesteld. Wanneer de groep "gezonde ouderen" zoals hier gedefinieerd in feite een mengeling is van gezonde en minder gezonde ouderen, zal in deze groep ook een (zwak) effect van lage bloeddruk zichtbaar zijn, ook al zou dit effect in 100% gezonde ouderen niet bestaan. Een belangrijke vraag is daarom hoe betrouwbaar de medische gegevens in het Leidse 85-plus onderzoek werkelijk zijn. Uit een validatiestudie van de medische gegevens bleek bijv. dat de aanwezigheid van kanker (nog) niet altijd bij de ouderen zelf bekend was, en daarom ook niet in het onderzoek werd geregistreerd. Ook waren er volgens de huisarts meer gevallen van hartfalen dan volgens de artsen die tijdens het huisbezoek de anamnese afnamen. Bovendien worden (zie hoofdstuk 2) hartinfarcten bij ouderen vaak niet herkend: in epidemiologisch onderzoek bij ouderen wordt op E.C.G.'s een groot aantal infarcten aangetroffen die onbekend waren (zg. stille infarcten), en dit percentage neemt toe met de leeftijd. Het is dus waarschijnlijk dat het aantal stille hartinfarcten in deze groep 85-plussers vrij hoog is. "Vervuiling" van de gezonde groep met ouderen die feitelijk in een minder gezonde groep zouden horen is daarom zeker mogelijk, en deze tweede verklaring is daarom niet onwaarschijnlijk.

Een tweede belangrijk resultaat van de analyses is dat ook in gezonde subgroepen geen sprake lijkt te zijn van een toenemend risico op sterfte bij een toenemende bloeddruk. Een oorzaak hiervan zou kunnen zijn dat de bloeddruk in dit onderzoek niet nauwkeurig genoeg is gemeten. Het meten geschiedde immers eenmalig en niet erg gestandaardiseerd. De verminderde nauwkeurigheid van de metingen wordt in dit onderzoek echter gecompenseerd door de relatief grote aantallen personen. Omdat het meten van de bloeddruk niet een duidelijke onderzoekshypothese diende, is het onwaarschijnlijk dat het gebrek aan standaardisatie tot een systematische bias van de resultaten zal hebben geleid. De bevindingen van dit onderzoek blijven daarom van waarde.

Dit betekent dat dit epidemiologische onderzoek geen aanleiding geeft om voor 85-plussers bloeddrukverlagende middelen voor te schrijven. Ook zijn er in dit onderzoek geen subgroepen naar voren gekomen waarbij dit wel nuttig zou kunnen zijn. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat de onderzoekspopulatie weinig mensen omvatte met een heel hoge bloeddruk. Deze conclusie is daarom alleen van toepassing voor bloeddrukken die in dit onderzoek voldoende vertegenwoordigd is.

De standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap (Binsbergen et al. 1981) spreekt zich niet uit over behandeling van nieuw ontdekte hoge bloeddruk bij ouderen boven de 80. In de praktijk zal het behandelen van hoge bloeddruk bij hoogbejaarden echter regelmatig voorkomen. Van het Leidse 85+ cohort was 23% bekend met een hoge bloeddruk. Hiervan werd driekwart behandeld met bloeddruk verlagende medicijn. Een kleine 20% hiervan betreft uitsluitend furosemide, en is het de vraag of dit geneesmiddel wel is voorgeschreven ter verlaging van de bloeddruk. In de overige 80% betreft het (ook) andere middelen, waarvoor hypertensie wel een belangrijke indicatie is. Dit betekent dat in 1987/88 naar schatting 1 op de 7 ouderen in dit cohort medicamenteus behandeld werd voor een hoge bloeddruk. Er zijn geen redenen om te veronderstellen dat de frequentie van behandelen van hoge bloeddruk bij hoogbejaarden sindsdien zal zijn afgenomen.

Op grond van zowel het in dit rapport beschreven onderzoek als gegevens uit de literatuur is het nut van het behandelen van een hoge bloeddruk bij 85-plussers op zijn minst dubieus. Daar komt nog bij dat het behandelen van hoge bloeddruk leidt tot extra kosten voor de gezondheidszorg en dat er bijwerkingen kunnen zijn zoals duizeligheid, verhoogde kans op valongevallen of (bij diuretica) het zo frequent moeten urineren dat men de uren na het innemen aan huis gebonden is. Dit alles maakt dat een terughoudend beleid ten aanzien van het behandelen van een hoge bloeddruk bij 85-plussers is geboden.

Een mogelijke verklaring voor het ontbreken van een ongunstig effect van hoge bloeddruk kan zijn dat het effect op hartvaatziekten vooral een effect op langere termijn is, mogelijk via atherosclerose. Het is echter de vraag of bij hoogbejaarden het lange termijn perspectief nog veel gewicht in de schaal zal leggen. Immers op 85-jarige leeftijd is de levensverwachting nog ongeveer vijftienhalf jaar, op 90-jarige leeftijd ruim drieënehalf jaar.

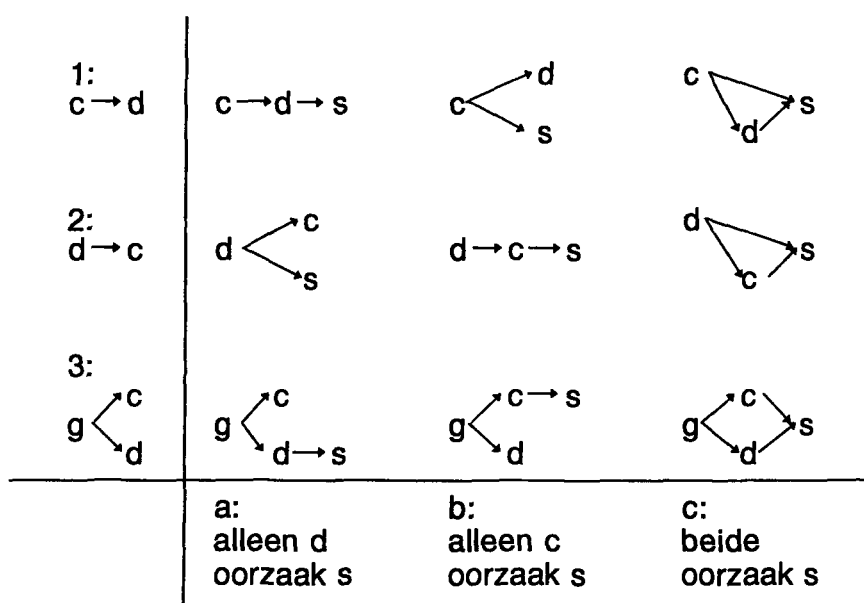
Het tweede deel van de vraagstelling betreft de invloed van laboratoriumvariabelen. Deze blijken het effect van een lage diastolische bloeddruk te verminderen. De belangrijkste rol wordt hierbij gespeeld door de albumineconcentratie in serum, die als enige variabele in staat bleek het effect van een lage diastolische bloeddruk zo te reduceren dat deze niet langer statistisch significant was. De serumconcentratie van albumine was in dit onderzoek één van de sterkste voorspellers van sterfte. Het voorspellend effect van albumine beperkte zich niet tot personen met een laag albuminegehalte (≤ 34 g/l), maar strekte zich uit over de gehele range. Dit is ook in eerder onderzoek wel gevonden (Herrmann et al. 1992, Phillips et al. 1989, Darne et al. 1990).

Hoe de verzwakking van het effect van lage diastolische bloeddruk door toevoeging van de variabele albumine aan het model moet worden geïnterpreteerd, hangt af van de veronderstellingen die

worden gemaakt over de verbanden tussen de determinant (lage bloeddruk), de covariaat (albumine) en het effect (sterfte). Daarbij gaat het met name om welke verbanden als causaal beschouwd kunnen worden.

Figuur 6.1 geeft enkele mogelijkheden voor deze verbanden.

Figuur 6.1 Theoretische verbanden tussen (potentiële) determinant (d), confounder (c) en sterfte (s). Hierbij staat g voor: gemeenschappelijke oorzaak en een pijl voor een causaal verband.



1. De lage albumineconcentratie is de oorzaak van de lage bloeddruk (bijv. omdat daardoor de osmotische druk in de bloedvaten zo laag is dat een hoge bloeddruk niet mogelijk is omdat dan vocht naar de interstitiële ruimten wordt geperst waardoor de bloeddruk zal afnemen). In dit geval is een lage bloeddruk hooguit een intermediaire factor in de relatie albumineconcentratie-sterfte (1a of 1c); het is echter ook mogelijk dat er inderdaad geen verband bestaat tussen bloeddruk en sterfte (1b).
2. Een lage bloeddruk is de oorzaak van een lage albumineconcentratie (bijv. omdat bij een lage bloeddruk een lage albumineconcentratie volstaat voor het handhaven van de osmotische druk). In dit geval is "correctie" voor albumineconcentratie onjuist: het is of een intermediaire factor (2b en 2c) (namelijk wanneer een lage bloeddruk leidt tot een lage albumineconcentratie, die weer leidt tot sterfte) of correctie is een vorm van "overmatching" (situatie 2a) (namelijk wanneer een lage albumineconcentratie niet tot sterfte leidt; het effect van een lage albuminecon-

centratie in het model is dan te danken aan het feit dat het lage albuminegehalte een betere weergave is van de gemiddelde bloeddruk dan de (op één moment) gemeten bloeddruk).

3. Een lage albumineconcentratie en een lage bloeddruk hebben dezelfde oorzaak (bijv. de aanwezigheid van een (mogelijk subklinische) aandoening). Wanneer de gemeenschappelijke oorzaak niet zelf een directe oorzaak van sterfte is, zal het statistisch model de onafhankelijk bijdrage van zowel determinant als covariaat juist weergeven wanneer beiden foutloos gemeten zijn. Wanneer een van beide echter veel slechter is gemeten dan de ander, en beide sterk zijn gecorreleerd, is het mogelijk dat het effect van de slecht gemeten variabele deels ook wordt weergegeven door de beter gemeten variabele. De correlatie tussen beide dient dan echter wel heel sterk te zijn. Wanneer de gemeenschappelijke oorzaak zelf direct (dus niet via één van beide variabelen in het model) tot sterfte leidt, is sprake van een situatie analoog aan 1b of 1c.

Het is dus van belang meer te weten over de waarschijnlijkheid van de diverse causale relaties tussen bloeddruk, albumineconcentratie en sterfte.

De theorieën over lage bloeddruk zijn in hoofdstuk 2 al aan de orde gekomen. Kort samengevat is een direct effect van een lage bloeddruk op sterfte mogelijk (vooral doordat de zuurstofvoorziening van het hart in gevaar komt), maar dit blijft speculeren.

Voor albumine geldt dat dit eiwit een grote rol speelt in het handhaven van de colloïd-osmotische zuigkracht van het plasma t.o.v. de interstitiële vloeistof. Dit maakt het mogelijk het bloed onder druk door de bloedvaten te persen. Daarnaast bindt albumine een groot aantal stoffen, o.a. geneesmiddelen en vrije radicalen. Een laag albuminegehalte verhoogt daarom de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen, wat in het bijzonder gevaarlijk kan zijn bij ouderen, voor wie de standaard doses vaak toch al aan de hoge kant zijn. Daarnaast is een laag albuminegehalte een symptoom van een groot aantal pathofysiologische processen, zoals ontstekingsprocessen en lever- en nieraandoeningen. Een laag albuminegehalte gaat bovendien vaak samen met een verlaagde immunologische functie (Soeters et al. 1990). Ook kan het een uiting zijn van een tekort aan eiwit in de voeding (Phillips et al. 1989). Voor de gevonden relatie tussen sterfte en albumine zijn daarom vele verschillende interpretaties denkbaar (Stevens en Blumberg 1990).

Samenvattend kan zowel de causale relatie tussen lage bloeddruk en sterfte als over die tussen albumineconcentratie en sterfte alleen maar worden gespeculeerd. Van alle mogelijke verbanden uit figuur 6.1 is op grond van de empirische resultaten van dit onderzoek alleen 3a uit te sluiten. Gezien de directe relatie tussen albumine, het handhaven van de colloïd-osmotische druk in de bloedvaten en de bloeddruk, is het echter niet onwaarschijnlijk dat "correctie" van het verband tussen

lage bloeddruk en sterfte voor albumineconcentratie een vorm van over-correctie is. Dat het albuminegehalte het effect van een lage bloeddruk verklaart, is daarom een te vergaande conclusie.

6.3 Geneesmiddelengebruik en sterfte

Het gebruik van niet-kaliumsparende bloeddrukverlagende middelen gaat in deze populatie samen met een hogere sterfte. De tweede vraagstelling van dit onderzoek was daarom:

Is het verband tussen niet-kaliumsparende bloeddrukverlagende diuretica en sterfte te verklaren uit

a) oversterfte in subgroepen met bepaalde comorbiditeit en/of bepaald medicijngebruik?

b) uitkomsten van de aanwezige laboratoriumbepalingen.

De oversterfte bleek met name het gevolg van een hogere sterfte bij ouderen die furosemide kregen voorgeschreven. Dit doet de vraag rijzen in hoeverre hier sprake is van zg. indicatie bias. Mensen die een bepaald geneesmiddel gebruiken, doen dat vanwege een bepaalde aandoening, en zullen daarom een andere kans hebben om te overlijden dan personen die dit geneesmiddel niet gebruiken omdat ze deze aandoening niet hebben. Om een zuivere vergelijking te maken zou je mensen die furosemide gebruiken moeten vergelijken met personen in dezelfde gezondheidstoestand, maar die geen of andere geneesmiddelen kregen voorgeschreven. Een vergelijking tussen personen die furosemide kregen voorgeschreven, en zij die kaliumsparende diuretica gebruiken voldoet hier niet aan: Furosemide is vooral geïndiceerd bij oedemen door hartfalen, en niet zo zeer vanwege hypertensie. Voor kalium-sparende diuretica is hypertensie (naast cardiaal oedeem) wel een belangrijke indicatie. Deze twee groepen personen zijn daarom qua gezondheid niet vergelijkbaar. Er is geprobeerd hier zicht op te krijgen door te onderzoeken welke diagnoses in het onderzoek zijn geregistreerd bij personen die de verschillende middelen (furosemide, kaliumsparende diuretica) kregen voorgeschreven. Hierbij viel op dat in een aantal gevallen uit de geregistreerde diagnoses niet goed valt op te maken waarom dit middel werd voorgeschreven. Hiervoor zijn twee verklaringen denkbaar: ten eerste zouden de in dit onderzoek geregistreerde diagnoses mogelijk niet volledig kunnen zijn; Uit het validatieonderzoek bleek inderdaad dat er meer gevallen van hartfalen bij de huisarts bekend waren dan in dit onderzoek werden geregistreerd. Door de onderzoekers werd daarbij als mogelijke verklaring genoemd dat er sprake zou kunnen zijn van overdiagnose van deze aandoening door de huisarts (Lagaay 1991). Daarnaast is het mogelijk dat een aantal personen deze geneesmiddelen gebruikt terwijl daar medisch gezien geen goede reden (meer) voor is. De

indruk bestaat dat in de betreffende periode (1987-1988) furosemide vrij snel werd voorgeschreven bij eerste tekenen van oedeem (bijv. dikke enkels).

De geregistreeerde gegevens in dit onderzoek geven geen duidelijke aanwijzingen voor indicatiebias: correctie voor hartfalen doet het verband niet verdwijnen, al wordt het wel zwakker. Het nadelige effect van furosemide blijkt het sterkst te zijn in de groep waarbij geen hartfalen is geregistreeerd, wat er op wijst dat vooral in deze groep een terughoudender voorschrijfgedrag zinvol zou kunnen zijn. Voor het definitief uitsluiten van indicatiebias is echter meer inzicht nodig in het voorschrijfgedrag van (huis)artsen.

In de literatuur zijn echter meer aanwijzingen voor een mogelijk verband tussen furosemide en sterfte. Furosemide behoort tot de zg. lisdiuretica, die net zoals de thiazide diuretica werkzaam zijn doordat zij de terugresorptie van natriumchloride in de nieren blokkeren. Hierbij hebben lisdiuretica een sterk, maar kortdurend effect, en thiazide diuretica een meer gematigd, langduriger effect. Een bijeffect van deze middelen is dat ook meer excretie van kalium en magnesium optreedt. Zowel een lage kalium- als magnesiumconcentratie worden in verband gebracht met het ontstaan van hartaritmieën, al zijn de aanwijzingen hiervoor niet eenduidig (Hoes, 1992). Hartaritmie kan een oorzaak zijn van plotseling dood (sudden death). Clinical trials waarin niet-kaliumsparende diuretica werden gebruikt om de bloeddruk te verlagen gaven geen vermindering te zien in de incidentie van plotselinge hartdood, terwijl die waar kaliumsparende diuretica werden gebruikt dat wel deden. Er waren echter, behalve het type diuretica, ook belangrijke verschillen in de leeftijd van de deelnemers tussen deze twee groepen trials, die dit verschil in principe ook zouden kunnen verklaren (Hoes, 1992). In deze trials ging het echter niet om lisdiuretica. In twee case-control studies naar plotselinge hartdood werd gevonden dat dit vaker optrad bij gebruik van niet-kaliumsparende diuretica (in één studie zowel thiazides als lisdiuretica (Hoes 1992), in één uitsluitend thiazides (Siscovich et al. 1994)) dan bij gebruik van kaliumsparende diuretica.

Naast effecten op het hart, zijn ook effecten op de hersenen mogelijk. Een plotselinge bloeddrukverlaging kan leiden tot ischemie van de hersenen, in het bijzonder bij ouderen, bij wie zowel de baroreflex langzamer is, als bij wie vaker de autoregulatie in de hersenen niet meer volledig functioneert (Jansen, 1986). Lisdiuretica als furosemide, met een snelle, krachtige werking zijn in dit opzicht gevaarlijker dan de langzamer werkende thiazide diuretica. Ook in onderzoek bij diabetes patiënten is gevonden dat gebruik van diuretica (voornamelijk thiazides) een hoger risico op sterfte en op hartvaatziekten gaf (Warram et al. 1991, Klein et al. 1989).

Alles te samen geeft dit onderzoek geen 100% overtuigend bewijs dat het voorschrijven van furosemide schadelijk is: indicatiebias kan niet met zekerheid worden uitgesloten. Wel suggereren de resultaten dat ten aanzien van het voorschrijven van furosemide bij hoogbejaarden beter een terug-

houdend beleid gevoerd kan worden, en dat nader onderzoek naar deze problematiek, liefst in de vorm van *clinical trials* nodig is. In het Academisch Ziekenhuis Nijmegen wordt momenteel gewerkt aan het opzetten van een trial, waarbij de behandeling met furosemide wordt stopgezet bij ouderen die dit middel nu gebruiken (Nestor, 1995). De motivatie voor het opzetten van deze trial is dat uit pathofysiologische overwegingen het gebruik van furosemide bij personen met hoofdzakelijk een diastolische dysfunctie van de linker ventrikel geen aanbeveling verdient. Deze vorm van hartfalen vormt de meerderheid van het hartfalen bij geriatrische patiënten. De ondervulling van de bloedvaten die kort na het innemen van dit middel kan ontstaan, kan bij deze groep patiënten juist bijdragen aan een verergering van het hartfalen (Nestor, 1995). In het licht van onze resultaten lijkt een dergelijke trial dan ook zeer zinvol.

7. CONCLUSIES

Dit onderzoek laat zien dat er in de 85-plus populatie geen verband is tussen hoge bloeddruk en sterfte. Ook de schaarse gegevens uit clinical trials wijzen niet op een gunstig effect van behandeling van hoge bloeddruk in personen boven de 80 jaar. Slechts één trial vond een gunstig effect van het behandelen van geïsoleerde hypertensie op het voorkomen van CVA's, maar ook deze trial liet geen duidelijk effect op sterfte zien. Op grond van deze gegevens kan het behandelen van hypertensie in deze leeftijdsgroep dan ook niet worden aangeraden. Een mogelijke uitzondering zijn mensen met zeer hoge bloeddruk; deze komen in ons onderzoek nauwelijks voor en hierover kunnen daarom ook geen uitspraken worden gedaan.

In dit onderzoek is wel sprake van extra sterfte in de groep met een lage bloeddruk, met name met een lage diastolische bloeddruk (< 65 mm Hg). Nadere analyses lieten zien dat dit in ieder geval deels, en mogelijk zelfs geheel een effect is van de slechtere gezondheidstoestand in deze groep.

In het onderzoek is ook de rol van bloeddrukverlagende geneesmiddelen bestudeerd. In deze onderzoekspopulatie betrof dit vooral diuretica. Personen die furosemide voorgeschreven kregen, bleken een hogere kans te hebben om te overlijden. Dit verschil bleef bestaan wanneer werd gecorrigeerd voor aandoeningen die samenhangen met het voorschrijven van furosemide. Toch kan in dit epidemiologisch onderzoek niet geheel worden uitgesloten dat het verschil te danken is aan verschillen in de onderliggende gezondheidstoestand, en niet aan het gebruik van furosemide. Deze bevinding vraagt echter wel om nader onderzoek, liefst in de vorm van een randomized trial.

LITERATUURLIJST

ALDERMAN MH, OOI WL, MADHAVEN S, et al. Treatment-induced blood pressure reduction and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1989;262:920-4.

AMERY A, BIRKENHÄGER W, BRIKKO R, et al. Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60. *Lancet* 1986(2):589-92.

ANDERSON F, COWAN NR. Survival of healthy older people. *Br J Prev Soc Med* 1976;30:231-2.

ANDERSON TW. Re-examination of some of the framingham blood-pressure data. *Lancet* 1978(ii):november 25:1139-41.

ARNETT DK, EVANS GW, RILEY WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 1994;140:669-82.

BENFANTE R, HWANG L-J, MASAKI K, et al. To what extent do cardiovascular risk factor values measured in elderly men represent their midlife values measured 25 years earlier? A preliminary report and commentary from the Honolulu heart program. *Am J Epidemiol* 1994;140:206-16.

BERGLUND G. Goals of antihypertensive therapy: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *Am J Hypertens* 1989;2:586-93.

BINSBERGEN JJ van, GRUNDMEYER HGLM, HOOGEN JPH van den, et al. NHG-standaard Hypertensie. *Huisarts Wet* 1991;34(8):389-95.

BRESLOW NE, DAY NE. Statistical methods in cancer research. Volume II - the design and analysis of cohort studies. IARC scientific publication no. 82. Lyon, international agency for research on cancer, 1987

BUUREN S van, RIJCKEVORSEL JLA van, RUBIN DB. Multiple imputation by splines. *Bulletin of the International Statistical Institute* 1993, Contributed Papers II, 503-504.

BUUREN S van, MULLIGEN EM van, BRAND JPL. Omgaan met ontbrekende gegevens in statistische databases: multiple imputatie in Hermes. *Kwantitatieve Methoden* 1995;50. (In druk)

CLAUSEN J, JENSEN G. Blood pressure and mortality: an epidemiological survey with 10 years follow-up. *J Hum Hypertens* 1992;6:53-9.

COOPE J, WARRENDER TS, McPHERSON K. The prognostic significance of blood pressure in the elderly. *J Hum Hypertens* 1988;2:79-88.

COOPER LT, COOKE JP, DZAU VJ. The vasculopathy of aging. *J Gerontol* 1994;49:B191-6.

COX DR, OAKES D. Analysis of survival data. London, Chapman and Hall, 1984.

CRUICKSHANK JM, THORP JM, ZACHARIAS FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987(i);8533:581-4.

CRUICKSHANK JM. Coronary flow reserve and the J-curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *BMJ* 1988;297:1227-30.

DAHLÖF B, LINDHOLM LH, HANSSON L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.

D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ, KANNEL WB, et al. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham study. *BMJ* 1991;303:385-9.

DARNE B, DUCIMETIÈRE P, GUIZE L. Serum albumin and mortality (letter). *Lancet* 1990;335:350-1.

DIBIANCO R. The changing syndrome of heart failure: an annotated review as we approach the 21st century. *J. Hypertension* 1994;12(suppl 4):S73-87.

EKBOM T, LINDHOLM L, ODÉN A, DAHLÖF B et al. Blood pressure does not predict mortality in the elderly. *J Hypertension* 1988;6 (suppl 4):S626-S628.

FARNETT L, MULROW CD, LINN WD, et al. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991;265:489-95.

FLETCHER AE, BEEVERS DG, BULPITT CJ, et al. The relationship between a low treated blood pressure and IHD mortality: a report from the DHSS Hypertension care computing project (DHCCP). *J Human Hypertens* 1988;2:11-5.

FORETTE F, FUENTE X de la, GOLMARD J-L, et al. The prognostic significance of isolated systolic hypertension in the elderly: results of a ten year longitudinal survey. *Clin Exp Hypertens [A]* 1982;A4/7:1177-91.

FRANKLIN SS. Geriatric hypertension. *Med Clin North Am* 1983;67(2):395-417.

FRY J. Natural history of hypertension: a case for selective non-treatment. *Lancet (ii)* 1974;431-3.

GELFAND, AE, SMITH AFM. Sampling-based approaches to calculating marginal densities. *J Am Stat Assoc* 1990;85:398-409.

GIANNATTASIO C, FERRARI AU, MANCIA G. Alterations in neural cardiovascular control mechanisms with aging. *J Hypertens* 1994;12(suppl 6):S13-7.

GLYNN RJ, FIELD TS, ROSNER B, et al. Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. *Lancet* 1995(i);345:825-9.

GUZIK HJ, OOI WL, FRISCHMAN WH, et al. Hypertension: cardiocascular implications in a cohort of old old. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:348-53.

HASTIE T, TIBSHIRANI R. Non-parametric logistic and proportional odds regression. *Appl Statist* 1987;342; 36(2):260-76.

HEIKINHEIMO RJ, HAAVISTO MV, KAARELA RH, et al. Blood pressure in the very old. *J Hypertens* 1990;8:363-7.

HERRMANN FR, SAFRAN C, LEVKOFF SE, et al. Serum level on admission as a predictor of death, length of stay and readmission. *Arch Intern Med* 1992;152:125-30.

HOES AW. Non-potassium sparing diuretics and sudden cardiac death in hypertensive patients: a pharmacoepidemiologic approach. proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam 1992.

HOLME I, WAALER HT. Five-year mortality in the city of Bergen, Norway, according to age, sexe and blood pressure. *Acta Med Scand* 1976;200:229-39.

JANSEN PAF. Antihypertensive treatment as a possible cause of stroke in the elderly. Proefschrift Katholieke Universiteit Nijmegen, 1986.

KALBFLEISCH JD, PRENTICE RL. The statistical analysis of failure time data. New York, Wiley, 1980.

KANNEL WB, GORDON T, SCHWARTZ MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1971;27:335-45.

KANNEL WB, GORDON T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study. *Bull N Y Acad Med* 1978;54:573-91.

KANNEL WB. Hypertension as a risk factor for cardiac events: epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21(suppl 2):S27-37.

KIM EK. Pathophysiology and management of hypertension in the elderly. In: Onesti G, Kim KE, eds. Hypertension in the young and the very old. The 6th Hahnemann International Symposium on Hypertension. New York, Grune & Stratton, 1981:335-41.

- KLEIN R, MOSS SE, KLEIN BEK, et al. Relation of ocular and systemic factors to survival in diabetes. *Arch Intern Med* 1989;149:266-72.
- KOCEMBA JW, GRODZICKI TK, GRYGLEWSKA BI, et al. A. Relationship between blood pressure and mortality in the elderly. *J Hypertension* 1991;9(suppl 6):S286-7.
- LAGAAY AM, MEIJ JC van der, HIJMANS W. Validation of medical history taking as part of a population based survey in subjects aged 85 and over. *BMJ* 1992;304:1091-2.
- LAGAAY AM, MEIJ JC van der, HIJMANS W. Validation of medical history taking as part of a population based survey in the oldest old, aged 85 and over. In: Lagaay AM. *The Leiden 85-plus study: a population based comprehensive investigation of the Oldest Old*. Academisch Proefschrift Rijksuniversiteit te Leiden, 1991.
- LAGAAY AM. *The Leiden 85-plus study: a population based comprehensive investigation of the Oldest Old*. Academisch Proefschrift Rijksuniversiteit te Leiden, 1991.
- LANGER RD, CRIQUI MH, BARRET-CONNOR EL, et al. Blood pressure change and survival after age 75. *Hypertension* 1993;22:551-9.
- LANGER RD, GANIATS TG, BARRET-CONNOR EL. Factors associated with paradoxical survival at higher blood pressure in the very old. *Am J Epidemiol* 1991;134(1):29-38.
- LANGER RD, GANIATS TG, BARRET-CONNOR EL. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ* 1989;298:1356-7.
- LIGHTHART GJ, CORBERAND JX, FOURNIER C, et al. Admissions criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol. *Mech Ageing Dev* 1984;28:47-55.
- LINDBLAD U, RÅSTAM L, REYDÉN L, et al. Control of blood pressure and risk of first acute myocardial infarction: Skaraborg hypertension project. *BMJ* 1994;308:681-6.
- McMAHON S, PETO R, CUTLER J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- MATTILA K. et al. Blood pressure and five year survival in the very old. *BMJ* 1988;296:887-9.
- MIALL WE, BRENNAN PJ. Hypertension in the elderly: the South Wales Study. In: Onesti G, Kim KE, eds. *Hypertension in the young and the very old*. The 6th Hahnemann International Symposium on Hypertension. New York, Grune & Stratton, 1981:277-83.
- MILLER RG. *Survival analysis*. New York, Wiley, 1981.
- MORGENSTERN N, BYYNY RL. Epidemiology of hypertension in the elderly. *Drugs Aging* 1992;2(3):222-42.
- MOSTERD A, HOES AW, HOOGERVORST HJ, et al. Stille myocarinfarcten bij ouderen. Abstract voor de 20-ste WEON. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1994;72(4)(suppl):S60.
- NESTOR (ed.). *Five years NESTOR: a progress report on The Netherlands Programme for Research on Ageing*. Utrecht, Netherlands Institute of Gerontology (NIG), 1995. pp 73-74.
- PALMER AJ, BULPITT CJ, FLETCHER AE et al. Relation between blood pressure and stroke mortality. *Hypertension* 1992;20:601-5.
- PHILLIPS A, SHAPER AG, WHINCUP PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet* 1989(2):1434-6.
- RAJALA S, HAAVISTO M, HEIKINHEIMO R, et al. Blood pressure and mortality in the very old. *Lancet* 1983(ii):520-1.
- RODRIGUES BL, LABARTHE DR, HUANG B, et al. Rise of blood pressure with age: new evidence of population differences. *Hypertension* 1994;24:779-85.

- RUBIN DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York: Wiley, 1987.
- SAMUELSSON MO, WILHELMSEN L, ANDERSSON OK, et al. Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. *JAMA* 1987;258:1768-76.
- SCHWARTZ CJ, VALENTE AJ, HILDEBRANDT EF. Prevention of atherosclerosis and end-organ damage: a basis for antihypertensive interventional strategies.
- SHEP Cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *J Am Med Assoc* 1991;265:3255-64.
- SHIMADA K, MIYASHITA H, KAWAMOTO A, et al. Pathophysiology and end-organ damage in elderly hypertensives. *J Hypertension* 1994;12(suppl 6):S7-12.
- SISCOVICH DS, RAGHUNATHAN TE, PSATY BM, et al. diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *New Engl J Med* 1994;330:1852-7.
- SCHMIEDER RE, SCHÄCHINGER H, MESSERLI FH. Accelerated decline in renal perfusion with aging in essential hypertension. *Hypertension* 1994;23:351-7.
- SLEIGHT P. Blood pressure, hearts, and U-shaped curves (letter). *Lancet* 1988(1):235.
- SOETERS PB, MEYENFELDT MF von, MEIJERING WJHJ, et al. Serum albumin and mortality (letter). *Lancet* 1990;335:348.
- SPACKLING ME, MITCHELL JRA, SHORT AH, et al. Blood pressure reduction in the elderly: a randomised controlled trial of methyldopa. *BMJ* 1981;283:1151-3.
- STEVENS RG, BLUMBERG BS. Serum albumin and mortality (letter). *Lancet* 1990;335:351.
- STEWARD IMG. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979(i):861-5.
- TANNER MA. Tools for statistical inference: observed data augmentation methods. New York: Springer, 1991.
- TAYLOR JO, CORNONI-HUNTLEY J, CURB JD, et al. Blood pressure and mortality risk in the elderly. *Am J Epidemiol* 1991;134:489-501.
- THIJS L, FAGARD R, LIJNEN P, et al. Why is antihypertensive drug therapy needed in elderly patients with systolodiastolic hypertension? *J Hypertens* 1994;12(suppl 6):S25-34.
- VATTEN LJ, HOLMEN J, KRÜGER Ø, et al. Low blood pressure and mortality in the elderly: a 6-year follow-up of 18,022 Norwegian Men and Women age 65 years and older. *Epidemiology* 1995;6:70-73.
- VOKONAS PS, KANNEL WB, CUPPLES LA. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham study. *J Hypert* 1988; 6 (suppl 1):S3-S9.
- WALLER PC, ISLES CG, LEVER AF, et al. Does therapeutic reduction of diastolic blood pressure cause death from coronary heart disease? 1988. *J Human Hypertension*;2:7-10.
- WARRAM JH, LAFFEL LMB, VALSANIA P, et al. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch intern med* 1991;151:1350-6
- WICKRAMATNE PJ, HOLFORD TR. Confounding in epidemiologic studies: the adequacy of the control group as a measure of confounding. *Biometrics* 1987;43:751-65.
- WITTEMAN JCM, GROBBEE DE, VALKENBURG HA, et al. J-shaped relation between change in diastolic blood pressure and progression of aortic atherosclerosis. *Lancet* 1994;343:504-7.
- ZANINELLI A, FARIELLO R, BONI E, et al. Elevata mortalità cardiovascolare in soggetti ultrasettantacinquenni con bassi valori di pressione arteriosa. *G Ital Cardiol* 1993;23:153-8.

BIJLAGEN

BIJLAGE 1	Vergelijking van de gegevens uit de Finse en uit Leidse 85-plus studies	93
BIJLAGE 2	Omschrijving van variabelen	99
BIJLAGE 3	Beschrijving van de methode van multiple imputatie	107
BIJLAGE 4	Beschrijving 85-plus populatie	113
BIJLAGE 5	Parameter schattingen voor de gebruikte covariaten in model 2 t/m 6 uit tabel 4	127

BIJLAGE 1

Vergelijking van de gegevens uit de Finse en uit Leidse 85-plus studies

Tabel A.1 Vergelijking van de populaties in de Finse (F) en Nederlandse (N) 85-plus studies naar systolische bloeddruk.

		<120	120-139	140-159	160-179	180-199	>200
woonvorm	N						
zelfstandig	F	18	27	49	59	64	75
	N	33	37	54	56	62	69
verzorgingshuis	F	32	31	30	30	25	15
	N	39	43	35	32	30	20
verpleeghuis	F	50	43	21	12	10	10
	N	28	20	11	12	8	2
ziekten							
dementie/ verward	F	68	43	30	21	21	20
dement	N	20	14	9	6	6	5
hartfalen	F	47	56	47	47	51	50
	N	23	21	18	12	13	5
coronaire hartziekten	F	11	19	15	15	15	15
	N	15	20	17	17	15	15
boezemfibrileren	F	24	20	16	17	16	15
ritmestoomis	N	19	13	9	9	13	14
hypertensie	F	0	2	3	9	15	25
	N	4	17	18	30	33	45
diabetes	F	3	17	20	17	17	20
	N	11	10	13	10	12	12
geslacht							
mannen	F	18	23	25	13	6	0
	N	30	33	31	19	21	21

Tabel A.2 Vergelijking van de populaties in de Finse (F) en Nederlandse (N) 85-plus studies naar diastolische bloeddruk.

		<70	70-79	80-89	90-99	100-109	>110
woonvorm	N						
zelfstandig	F	21	33	51	55	59	74
	N	39	48	52	54	63	71
verzorgingshuis	F	19	31	31	31	28	17
	N	42	37	35	35	25	26
verpleeghuis	F	60	35	18	14	14	9
	N	18	15	13	12	12	3
ziekten							
dementie	F	60	33	32	25	22	17
	N	19	9	9	5	12	0
hartfalen	F	52	53	56	43	47	26
	N	27	17	15	15	11	3
coronaire hartziekten	F	23	17	15	18	7	13
	N	17	18	18	18	15	13
boezemfibrileren	F	17	13	22	13	25	4
ritmestoornis	N	15	12	13	11	5	3
hypertensie	F	0	0	3	8	17	35
	N	12	16	23	30	28	47
diabetes	F	8	14	16	22	21	22
	N	12	10	13	12	9	7
geslacht							
mannen	F	15	21	21	14	18	4
	N	33	31	26	23	25	10

Tabel A.3 5-jaaroverleving in de Finse en Leidse zelfstandig wonende 85 plussers naar bloeddruk categorie (zelfstandig wonende in de Leidse studie inclusief bewoners in aanleunwoningen en serviceflats). 5-jaaroverleving in de Leidse studie berekend op grond van de Kaplan-Meier overlevingscurve.

bloeddruk	Finse 85+ studie		Leidse 85+ studie	
	N	5 jaars overleving (SD)	N	5 jaar overleving (SD)
systolisch				
<120	7	14 (13)	19	5 (5)
120-139	25	24 (9)	61	33 (6)
140-159	87	43 (5)	137	50 (4)
160-179	95	49 (5)	110	45 (5)
180-199	43	50 (8)	76	43 (6)
>=200	15	40 (13)	29	44 (9)
diastolisch				
<70	10	20 (13)	36	28 (7)
70-79	30	39 (9)	89	47 (5)
80-89	95	42 (5)	127	43 (4)
90-99	86	48 (5)	108	46 (5)
100-109	34	45 (9)	48	42 (7)
>=110	17	47 (12)	22	41 (10)

Tabel A.4 5-jaaroverleving in de Finse en Leidse 85+ bewoners van instellingen naar bloeddruk categorie. 5-jaaroverleving in de Leidse studie berekend op grond van de Kaplan-Meier overlevingscurve.

bloeddruk	Finse 85+ studie		Leidse 85+ studie	
	N	5 jaars overleving (SD)	N	5 jaar overleving (SD)
systolisch				
<120	31	3 (3)	18	13 (5)
120-139	66	10 (4)	103	11 (3)
140-159	91	15 (4)	115	19 (4)
160-179	68	28 (6)	87	22 (4)
180-199	24	17 (8)	47	19 (6)
>=200	5	60 (22)	13	23 (11)
diastolisch				
<70	37	4 (3)	56	11 (4)
70-79	59	8 (4)	97	12 (3)
80-89	90	18 (4)	118	19 (4)
90-99	68	26 (6)	92	17 (4)
100-109	25	20 (9)	28	31 (9)
>=110	6	40 (24)	9	44 (16)

BIJLAGE 2

Omschrijving van variabelen

UITDRAAI oude uitdraai = 0
 gemeente-uitdraai van dec 86 = ①
 dec 87 = 2
 dec 88 = 3
 niet op uitdraai, leids, VPhuis = 8

DATANAM ____/____/____
 datum anamnese (mm/dd/jj)

DATPRIK1 ____/____/____
 datum 1e bloedonderzoek (mm/dd/jj)

DATPRIK2 ____/____/____
 datum 2e bloedonderzoek (mm/dd/jj)

MOEGEB nederland = ①
 buitenland = 1
 onbekend = 9

VAGEB nederland = ①
 buitenland = 1
 onbekend = 9

BURG burgerlijke staat
 gehuwd en samenwonend = 0
 gehuwd apart wonend = 1
 gescheiden = 2
 weduwe/weduwnaar = ③
 ongehuwd, alleenstaand = 4
 ongehuwd, samenwonend = 5
 onbekend = 9

WOON: woonomstandigheden
 zelfstandig = 0
 aanleunwoning = 1
 bejaardenhuis = ②
 verzorgingshuis = 3
 verpleeghuis = 4
 serviceflat = 5
 onbekend = 9

BER beroep, gecodeerd:
 geen = 0
 huisvrouw/man = ①
 ongeschoold arbeider = 2
 geschoold arbeider = 3
 hooggeschoold arbeider = 4
 zelfstandig ondernemer = 5
 vrij beroep = 6
 onbekend = 9

POP.MERK

opmerkingen blok persoon

BLOK KLINIEK

VOORGES

opnames _____
 operaties _____
 tbc _____
 diabetes _____
 infecties _____
 kanker _____
 arteriosclerose _____
 myocardinfarct _____
 decompensatie _____
 hypertensie _____
 tia's, cva's _____
 angina pectoris _____
 claudicatie _____
 traplopen _____
 familie _____
 andere _____

SCHILDKL

schildklier anamnese:

normaal =
 hyper = 1
 hypo = 2

vragen:

hartkloppingen
 transpireren
 warm/koud
 diarree/obstipatie
 gewicht omhoog/laag
 tremor
 hees

bekend: ja/nee

RAHAND reumatoide arthritis tekenen aan handen
 nee = 0
 ja = 1

RAVOET reumatoide arthritis aan voeten
 nee = 0
 ja = 1

gezwollen gewrichten _____

ochtendstijfheid _____

pijnlijke andere gewrichten _____

DIAGN

voorgeschiedenis, diagnoses gecodeerd
 volgens International Classification of
 Diseases (ICD) (zie aparte lijst Ernestine)

diagnoses (ICD codering, max 8)

DIAGCODE

ziektegroep: geen = 0
 arteriosclerose = ~~a~~
 dementie = 1
 maligniteit = ~~m~~
 reumatoide arthritis = ~~r~~
 senieur = 5
 onbekend = 9

SPECIALIST

onder behandeling van specialist?
 (meerdere tegelijk is mogelijk, geen spaties)
 geen = 0
 geriater = 1
 internist = 2
 ps/chiater = 3
 ander = 4
 onbekend = 9

TRANS

transfusies gehad? nee = 0
 ja = 1
 onbekend = 9

GRAVI graviditeiten? nee = 0
een = 1
twee = 2 etc.
onbekend = 9

KIND aantal kinderen nee = 0
een = 1 etc.
onbekend = 9

ROOK roken nee = 0
ja = 1
onbekend = 9
(ook ja indien <10 jaar gestopt)

ALC alcohol nee = 0
ja = 1
onbekend = 9

MEDIC medicatie, gecodeerd volgens lijst

RRSYST bloeddruk systolisch) _____ / _____
RFDIAST bloeddruk diastolisch)

POSTUUR postuur normaal = 0
adipositas = 1
cachexie = 2
mager = 3

GEBIT gebitsprothese = 0
eigen gebit = 1
geen gebit = 2

VISUS visus:
ongestoord = 0
gestoord = 1

HOOR gehoor:
ongestoord = 0
gestoord = 1

INCONTFE	incontinentie voor faeces nee = <u>0</u> ja = 1
INCONTUR	incontinentie voor urine nee = <u>0</u> ja = 1
OPVANG	opvang voor incontinentie: nee = <u>0</u> luijer = 1 catheter = 2
ADL	ADL (kleden, wassen, eten) onafhankelijk = 0 afhankelijk = <u>1</u>
HETAN	<hr/> <hr/>
PROFHULP	professionele hulp, gecodeerd: (meerdere tegelijk kan, geen spaties tussen de cijfers) geen = 0 gezinshulp = 1 alpha-nulp = 2 wijkverpleging = 3 SPV'er = 4 vrijwilliger = 5 tafeltje dekje = 6
MMS	<hr/> <u>30</u> score Mini Mental State examination
GHQ	<hr/> <hr/> score General Health Questionnaire
GESPREK	opinie persoon over gesprek goed = <u>0</u> slecht = 1
ONDFRZOE	opinie persoon over onderzoek goed = <u>0</u> slecht = 1
OPNIEUW	bereid opnieuw mee te doen? natuurlijk = <u>0</u> nee = 1
KLOPNERK BLOK CHEMIE	<hr/> opmerkingen blok kliniek
Variabele	betekenis en codering

BIJLAGE 3

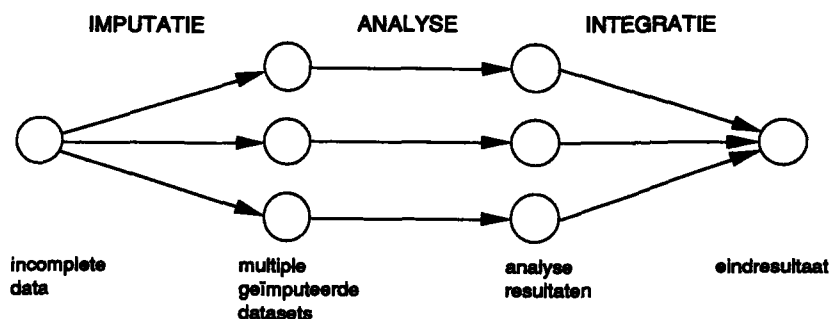
Beschrijving van de methode van multiple imputatie

Zoals in dit rapport is aangegeven is bij 121 van de 956 personen in de steekproef de bloeddruk niet gemeten. De groep waarvan de bloeddruk ontbreekt wijkt op een aantal punten systematisch af van de groep waarbij de bloeddruk wel gemeten is. De eerstgenoemde groep is ouder, woont minder zelfstandig en heeft meer beperkingen. Indien, zoals gebruikelijk is, deze groep buiten de analyse wordt gelaten zal de werkelijke overlevingsduur van het cohort worden overschat. Ook is het mogelijk dat de parameterschattingen van het Cox model worden vertekend.

Multiple imputatie (Rubin, 1987) is een methode voor analyseren van incomplete gegevensbestanden. De methode maakt het mogelijk, onder enkele aannames omtrent het proces dat het ontbreken van bloeddrukmetingen veroorzaakt, valide effectschattingen te maken van de relatie tussen bloeddruk en mortaliteit. Door deze schattingen te vergelijken met degene die verkregen zijn onder weglating van incomplete cases krijgt men een indruk van de fout die met de analyse van complete cases wordt gemaakt.

Multiple imputatie bestaat uit drie stappen. De eerste, en moeilijkste, stap bestaat uit het vinden van plausibele vervangende waarden (= imputaties) voor de ontbrekende bloeddrukdata. Meestal gebeurt dit aan de hand van gegevens die wél bekend zijn. Omdat de 'echte' bloeddrukmeting nooit met zekerheid is te reconstrueren, wordt per ontbrekende waarde naar meerdere vervangers gezocht. Meestal zijn 3 à 5 (= m) imputaties voldoende. De variatie tussen deze vervangers geeft aan hoe zeker de ingevulde waarde is. Stap 1 levert zodoende enkele gecompleteerde datasets op. De tweede stap bestaat uit het herhaald uitvoeren van de geplande complete-data analyse, hier een survival analyse op ieder bestand. Dit leidt niet tot één, maar tot meerdere analysesresultaten. De verschillen tussen deze analyses worden veroorzaakt door de onzekerheid die het gevolg is van het ontbreken van informatie. Met behulp van eenvoudige combinatieregels aggregereert stap 3 de herhaalde analyses tot een enkel eindresultaat. De betrouwbaarheidsintervallen rond de schattingen die hierbij worden berekend geven niet alleen de variatie weer die het gevolg is van steekproeftrekking, maar ook de extra onzekerheid als gevolg van het ontbreken van de bloeddrukmetingen. Figuur C.1 is een schematisch overzicht van de stappen in multiple imputatie.

Figuur C.1: Schematische weergave van multiple imputatie met $m = 3$



Zoals gezegd worden bij het vinden van vervangers enkele aannames gemaakt. De belangrijkste aanname is dat ontbrekende metingen al dan niet Missing at Random (MAR) zijn. Dit houdt in dat wordt verondersteld dat twee personen van gelijke leeftijd, van hetzelfde geslacht, met een overeenkomstige woonsituatie etc. dezelfde kans hebben op het ontbreken van de bloeddrukmeting. Indien deze assumptie opgaat dan bevatten de geobserveerde gegevens voldoende informatie om voor eventuele vertekingen te corrigeren. De hoogte van de bloeddruk zelf speelt, gegeven dergelijke kenmerken, geen rol. Deze aanname is aanzienlijk ruimer dan die gedaan wordt bij de analyse van complete cases. Hierbij neemt men, al dan niet impliciet, aan dat de kans op een ontbrekende meting voor iedereen gelijk is, en daarbij niet afhangt van enig geobserveerd kenmerk. Deze aanname is veel strenger, en bijvoorbeeld voor leeftijd aantoonbaar onjuist.

Voor het genereren van imputaties onder een MAR missing data mechanisme is het nodig aan te geven welke geobserveerde kenmerken van invloed zijn op de kans dat de bloeddruk bekend is. Deze kenmerken moeten betrokken worden in de constructie van imputaties. Daarnaast zijn er kenmerken die weliswaar geen invloed hebben op de observatiekans, maar die wel sterk met bloeddruk samenhangen. Het is nuttig ook deze kenmerken te gebruiken.

In het kader van deze studie heeft de selectie van kenmerken op de volgende wijze plaatsgevonden. Allereerst zijn alle kenmerken gekozen die een absolute correlatie groter dan 0.10 met bloeddruk hebben. Vervolgens is deze set van kenmerken ingedikt door het toepassen van backward lineaire regressie analyse voor de complete cases met bloeddruk als uitkomstvariabele. Voor systolische bloeddruk zijn zodoende de volgende predictoren gevonden: geslacht, ADL-afhankelijkheid, MMSE-score, hartfalen, hoge bloeddruk volgens medische anamnese, totaal aantal voorgeschreven geneesmiddelen, en het al dan niet onder behandeling zijn van een internist ($r^2 = 0.16$, $n = 746$). Voor diastolische bloeddruk is geselecteerd: geslacht, MMSE-score, hartfalen, had vroeger hoge bloeddruk volgens medische anamnese, idem nu, en het totaal aantal voorgeschreven medicijnen (r^2

= 0.10, $n = 737$). Zoals uit de geringe proporties verklaarde variantie valt af te leiden is de bloeddruk voor de complete cases slecht voorspelbaar. Het is dus belangrijk rekening te houden met de onzekerheid rondom de imputaties. Bij multiple imputatie is dat het geval.

Het probleem is nu om, gegeven de predictors, de bloeddruk te schatten voor 121 van de 956 personen. Indien wordt aangenomen dat de relaties beschreven kunnen worden met een lineair regressiemodel en indien alle predictors volledig bekend zijn dan kan dit geschieden met de volgende procedure (Rubin, 1987, p. 167-168):

- 1 schat aan de hand van de 835 complete gevallen de regressiegewichten plus hun verdeling,
- 2 trek voor elke predictor een regressiegewicht uit de verdelingen uit stap 1,
- 3 bepaal voor elke ontbrekende waarde de beste voorspelling, daarbij gebruikmakend van de gewichten uit stap 2,
- 4 rond de voorspelling af op de dichtsbijzijnde waarde uit de geobserveerde data.

Substappen 2 t/m 4 worden m maal herhaald. Dit levert per ontbrekende bloeddruk m imputaties op.

Een praktische moeilijkheid met de bovenstaande procedure is dat ook in de predictors ontbrekende waarden kunnen voorkomen. Dit blijkt inderdaad het geval bij 89 van de 835 personen waarvan de systolische bloeddruk gemeten is. Het weglaten van deze groep is ongewenst en inefficiënt. De Vakgroep Statistiek van TNO-PG heeft een methode ontwikkeld die heeft mogelijk maakt datasets te imputeren met vrijwel arbitraire patronen van ontbrekende gegevens. De gedachte achter deze methode is dat substappen 1 t/m 4 op iteratieve wijze ook wordt toegepast op elke predictor apart. Als dit volgens de regels van de Gibbs sampler (Gelfand en Smith, 1990) geschiedt dan levert een dergelijke procedure simultaan multiple imputaties voor ontbrekende waarden in de rest van de data. Voor verdere details zie Tanner (1991) en Van Buuren et al (1993, 1995).

Vervolgens wordt de te gebruiken statistische analyse (hier: Cox regressie) uitgevoerd op elk van de m gecompleteerde datasets afzonderlijk. Dit levert m verschillende parameterschattingen op die kunnen worden gecombineerd tot een eindresultaat. Stel dat de parameterschattingen en varianties worden gemiddeld tot respectievelijk Q en U , en stel dat B de variantie tussen de m parameterschattingen is. De totale variantie van Q wordt dan gevormd door $T = U + (1 + 1/m) B$. Het 95% betrouwbaarheidsinterval voor Q is bij benadering gelijk aan $Q \pm 1.96 \sqrt{T}$.

BIJLAGE 4

Beschrijving 85-plus populatie

Tabel D.1 Sociaal-demografische gegevens naar systolische bloeddruk

syst. druk: (mm Hg)	90-120 (n=112)	125-140 (n=222)	145-160 (n=241)	165-180 (n=153)	185-200 (n=85)	>200 (n=22)
% mannen ^{***}	30	32	27	18	24	18
leeftijd ^{***} (gemiddelde)	90,8	89,7	89,2	89,5	89,8	89,1
leeftijd (SD)	3,3	2,8	2,5	2,5	2,8	2,6
Woonvorm (%)						
zelfstandig ^{***}	29	32	49	48	58	55
aanleunwoning /serviceflat	5	11	8	14	5	9
verzorgingshuis ^o	42	39	33	29	33	32
verpleeghuis ^{ooo}	24	18	10	9	5	5
Ouder(s) niet Nederlands	6	3	4	3	7	5
Leefvorm						
(on)gehuwd samenwonend	12	15	17	12	14	9
gehuwd, apart wonend	3	4	1	1	0	5
gescheiden	2	2	2	3	4	5
verweduwd	74	73	71	74	66	59
nooit gehuwd	10	7	10	10	16	23
beroep ¹⁾						
huisvrouw	42	45	42	49	51	55
huisvrouw en ongeschoold werk	11	8	12	16	8	0
huisvrouw en geschoold werk	4	7	9	7	6	14
ongeschoold werk	16	14	14	9	9	9
geschoold werk	16	15	12	7	9	5
zelfstandig	7	6	4	1	9	0
hooggeschoold /vrij beroep	5	6	6	9	7	18

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005

o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

1) p trend-test binnen de groep ongeschoold, geschoold, hooggeschoold (excl. huisvrouwen) < 0.05.

Tabel D.2 Risicofactoren naar systolische bloeddruk

syst. druk (mm HG)	90-120 (N=112)	125-140 (n=222)	145-160 (n=241)	165-180 (n=153)	185-200 (n=153)	>200 (n=22)
rookt (%) ^{oo}	24	21	18	11	11	18
gebruikt alcohol (%)	29	26	28	18	36	29
postuur ¹⁾ :						
% adipositas	20	23	20	24	15	36
% cachexie	1	2	1	2	1	0
% mager ^o	23	13	10	9	13	9

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005

o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

1) getoest ten opzichte van normaal postuur

Tabel D.3 Hartklachten naar systolisch bloeddruk

syst. druk	90-120 (n=121)	125-140 (n=222)	145-160 (n=241)	165-180 (n=153)	185-200 (n=85)	>200 (n=22)
% met hartvaat aandoeningen	44	46	45	51	50	68
% met hartaandoening	35	28	23	25	27	18
% onder behandeling cardioloog ^o	3	2	2	0	0	0
% met ischaemische hartaandoening	21	18	16	18	16	9
% met hartinfarct	10	8	9	5	7	5
% met hartdecompensatie ^{oo}	21	20	14	11	13	5
% met oedeem benen	3	8	8	6	6	14
% met hartarythmie	16	13	8	13	10	18
% met CVA	16	13	13	13	7	14
% antithrombotica ^o	12	8	7	6	6	0
% antihypertensiva ^o	7	7	9	13	12	18
% diuretica	44	41	40	36	45	36
% betablokkers	3	1	1	0	4	0
% hartglycosiden	20	22	12	16	15	14
% theophylene	5	2	3	1	1	0
% nitraten en nitrieten	11	11	10	7	11	9
% anti-aritmische stoffen ^o	1	3	0	6	2	0

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005
o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

Tabel D.4 Gezondheid algemeen naar systolische bloeddruk

syst. druk: (mm Hg)	90-120 (n=112)	125-140 (n=222)	145-160 (n=241)	165-180 (n=153)	185-200 (n=85)	>200 (n=22)
% ADL afhankelijk ^{***,ooo}	51	32	21	19	11	18
% kan trap lopen ^{***,ooo}	27	27	46	56	58	67
% kan zonder hulp(middelen) binnenshuis lopen ^o	36	57	54	63	60	67
% kan zonder hulp(middelen) buitenshuis lopen ^o	30	31	44	44	49	44
% (bijna) senior ^{oo}	5	14	13	14	24	25
Score GHQ ^{o 1)} (gemiddelde)	1,04	0,87	0,58	0,62	0,50	0,29
Score GHQ (SD)	1,80	1,60	1,39	1,21	1,14	1,21
% bij internist ^{***,ooo}	13	7	6	3	0	5
% zonder medicijnen	13	19	16	19	19	23
% 4 of meer medicijnen ^{***,ooo}	25	26	17	16	15	0
% gestoorde visus	55	50	53	46	45	50
% gestoord gehoor	46	45	43	46	39	27
% met diabetes	13	11	14	8	12	14
% met CARA	15	9	11	9	4	9
% met kanker ^o	11	7	4	4	5	5
% met infectieziekte ^{***,ooo}	8	4	1	2	1	0
% met longontsteking ^o	2	1	0	0	0	0
% met fractuur ^{oo}	6	4	2	2	0	0
% nierinsufficiëntie ^o	2	2	0	1	0	0
% dement ^{***,ooo}	19	13	6	5	5	5
MMSE score ^{***,ooo} (gemiddelde)	20,6	22,5	24,6	25,1	25,8	25,0
MMSE score (SD)	7,1	7,0	5,6	5,8	5,2	7,0

1) Alleen afgenomen bij personen met MMSE score > 23

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005

o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

Tabel D.5 Medicijngebruik naar systolische bloeddruk

syst. druk: (mm Hg)	90-120 (n=122)	125-140 (n=222)	145-160 (n=241)	165-180 (n=153)	185-200 (n=85)	>200 (n=22)
Aantal medicijnen ^{oo} (gemiddelde)	2,4	2,2	2,0	1,9	2,0	1,5
Aantal medicijnen (SD)	1,7	1,8	1,6	1,6	1,6	1,1
% antihistaminica	9	11	10	8	9	9
% antibiotica en andere chemotherapeutica ^o	7	7	3	5	2	0
ijzerpreparaten ^o	7	7	3	3	4	0
hypnotica en sedativa	19	21	27	20	27	18
orale antidiabetica	4	3	5	5	6	9
laxantia ^{ooo}	28	23	15	14	14	0
neuroleptica ^{ooo}	9	7	4	2	0	5
antidepressiva ^o	7	3	5	2	1	0
antiparkinsonmiddelen	3	1	1	1	1	0

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005
o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

Tabel D.6 Gemiddelde laboratoriumwaarden naar systolische bloeddruk

syst. druk (mm Hg)	90-120 (n=77)	125-140 (n=160)	145-160 (n=184)	165-180 (n=107)	185-200 (n=66)	>200 (n=18)
HB ^{***ooo} (mmol/l)	7,96	8,35	8,37	8,25	8,59	8,60
Hematocrit ^{oo} (fractie)	0,394	0,406	0,408	0,404	0,415	0,425
Erythrocyten ^{***ooo} (per 10 ¹² l)	4,29	4,46	4,524	4,487	4,66	4,70
MCV ^{oo} (fl)	91,8	91,5	90,4	90,0	89,6	90,5
MCH (fmol/l)	1,86	1,88	1,85	1,84	1,85	1,87
MCHC ^{oo} (mmol/l)	20,4	20,6	20,5	20,5	20,7	20,7
Leucocyten ^{oo} (per 10 ⁹ l)	7,03	6,44	6,32	6,65	6,47	5,34
% neutrocyten	62,6	63,9	62,0	62,7	61,2	59,9
% lymphocyten ^o	24,0	24,1	25,2	24,8	26,2	28,1
% monocyten	7,6	7,3	7,9	7,3	7,5	7,0
glucose (mmol/l)	7,17	7,14	7,30	6,99	6,83	6,67
ureum ^o (mmol/l)	9,36	8,89	8,58	8,66	8,15	7,52
creatinine (μmol/l)	104,0	100,7	99,9	98,4	95,0	94,5
natrium ^o (mmol/l)	139,8	140,3	140,7	140,3	140,8	141,3
kalium (mmol/l)	4,38	4,26	4,37	4,32	4,32	4,24
chlor (mmol/l)	103,2	103,1	103,9	103,9	103,3	104,4
calcium ^{***ooo} (mmol/l)	2,32	2,33	2,36	2,34	2,39	2,41
fosfaat ⁱ (mmol/l)	1,05	1,04	1,03	1,06	1,09	0,98
urinezuur (mmol/l)	0,345	0,340	0,335	0,333	0,334	0,346
cholesterol ^{***ooo} (mmol/l)	5,57	5,45	5,87	5,85	6,06	6,48
Billirubine totaal (μmol/l)	9,0	9,4	11,0	8,6	9,3	10,1
GGT ¹⁾ (U/l)	22,5	12,2	14,7	14,6	12,3	9,9
totaal eiwit (g/l)	68,9	69,2	70,1	69,6	70,7	67,8
albumine ^{***ooo} (g/l)	38,8	40,2	41,3	40,9	42,7	42,3

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005

o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

1) GGT = Gamma-glutamyl transferase

Tabel D.7 Sociaal-demografische gegevens naar diastolische bloeddruk

diast. druk: (mm Hg)	50-60 (n=59)	65-70 (n=124)	75-80 (n=251)	85-90 (n=224)	95-100 (n=126)	105-140 (n=46)
% mannen ^{oo}	31	35	27	23	25	9
leeftijd ^{oo} (gemiddelde)	90,0	90,1	89,8	89,2	89,5	89,0
leeftijd (SD)	2,9	3,0	2,8	2,4	2,9	2,5
Woonvorm (%)						
zelfstandig ^{ooo}	37	31	42	42	52	63
aanleunwoning /serviceflat	7	7	9	9	12	9
verzorgingshuis ^o	39	40	35	37	26	26
verpleeghuis ^{oo}	17	22	13	12	10	2
Ouder(s) niet Nederlands	4	4	3	5	6	4
Leefvorm						
(on)gehuwd samenwonend	12	16	16	13	16	4
gehuwd, apart wonend	3	1	2	1	2	2
gescheiden	0	2	2	3	2	4
verweduwd	72	71	73	73	67	72
nooit gehuwd	12	10	7	9	13	17
beroep						
huisvrouw	35	42	44	50	43	59
huisvrouw en ongeschoold werk	15	9	13	11	10	7
huisvrouw en geschoold werk	5	3	8	8	9	11
ongeschoold werk	13	21	11	11	12	9
geschoold werk	18	14	14	8	11	7
zelfstandig	11	5	4	5	4	0
hooggeschoold /vrij beroep	4	8	5	6	11	9

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005

o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

Tabel D.8 Risicofactoren naar diastolische bloeddruk

diast. druk (mm Hg)	50-60 (n=59)	65-70 (n=124)	70-75 (n=251)	80-85 (n=224)	90-95 (n=126)	>100 (n=46)
rookt (%) ^o	26	22	17	16	14	9
gebruikt alcohol (%)	31	32	27	24	25	22
postuur ¹⁾ :						
% adipositas	19	18	24	20	22	26
% cachexie	2	2	1	3	0	0
% mager ^o	23	14	12	9	14	2

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005

o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

1) getoetst t.o.v. normaal postuur

Tabel D.9 Hartklachten naar diastolisch bloeddruk

diast. druk: (mm Hg)	50-60 (n=59)	65-70 (n=124)	75-80 (n=251)	85-90 (n=224)	95-100 (n=126)	>100 (n=46)
% met hartvaat aandoeningen	46	43	49	44	51	56
% met hartaandoening	41	26	31	24	23	13
% onder behandeling cardioloog	3	2	1	2	0	0
% met ischaemische hartaandoening	22	15	21	13	18	16
% met hartinfarct	7	8	12	4	9	4
% met hartdecompensatie ^{oo}	30	18	17	16	12	4
% met oedeem benen	6	7	8	5	7	16
% met hartarythmie ^o	22	11	13	12	7	4
% met CVA	7	15	13	12	16	7
% antithrombotica	9	7	8	8	5	4
% antihypertensiva	9	11	6	10	14	9
% diuretica	50	34	43	41	36	37
% betablokkers	2	2	2	0	2	0
% hartglycosiden ^o	28	17	17	17	15	4
% anti-aritmische stoffen	2	2	3	2	4	0
% theophyline	3	1	2	3	1	2
% nitraten en nitrieten	17	7	13	6	10	7

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005

o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

Tabel D.10 Gezondheid algemeen naar diastolische bloeddruk

diast. druk (mm Hg)	50-60 (n=59)	65-70 (n=124)	75-80 (n=251)	85-90 (n=224)	95-100 (n=126)	>100 (n=46)
% ADL afhankelijk ^{***ooo}	42	32	29	22	19	20
% kan trap lopen ^o	41	32	42	47	47	67
% kan binnenshuis lopen ^o	43	36	60	60	61	67
% kan buitenshuis lopen	39	32	40	42	37	61
% (bijna) senieur	3	11	12	14	14	15
Score GHQ ¹⁾ (gemiddelde)	0,59	0,83	0,59	0,68	0,65	0,78
Score GHQ (SD)	1,22	1,39	1,26	1,50	1,53	1,58
% bij internist ^{***ooo}	17	10	6	2	4	2
% zonder medicijnen ^{**o}	3	11	20	23	12	26
% 4 of meer medicijnen ^{**oo}	34	19	22	19	13	11
% gestoorde visus ^o	58	53	52	44	54	35
% gestoord gehoor	49	48	45	40	48	26
% met diabetes	17	11	12	12	9	9
% met CARA	15	4	12	10	9	7
% met kanker ^{**oo}	7	10	8	4	2	2
% met infectieziekte ^{**o}	11	4	2	1	3	2
% met longontsteking	0	1	1	0	0	0
% met fractuur	2	7	2	2	2	0
% nierinsufficiëntie ^{**o}	6	2	1	0	0	2
% dement ^{***ooo}	22	12	8	7	7	2
MMSE score ^{***ooo} (gemiddeld)	20,2	22,8	23,5	24,6	24,8	26,6
MMSE score (SD)	7,2	6,8	6,5	5,7	6,0	4,9

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005
 o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

1) Alleen afgenomen bij personen met een MMSE score >23

Tabel D.11 Medicijngebruik naar diastolische bloeddruk

diast. druk: (mm Hg)	50-60 (n=59)	65-70 (n=124)	75-80 (n=251)	85-90 (n=224)	95-100 (n=126)	>100 (n=46)
Aantal medicijnen ^{ooo} (gemiddelde)	2,7	2,2	2,1	2,0	1,9	1,7
Aantal medicijn (SD)	1,6	1,6	1,8	1,8	1,4	1,5
% antihistaminica	16	12	9	6	13	9
% antibiotica en andere chemotherapeutica	12	6	4	3	6	4
ijzerpreparaten ^o	5	7	6	4	0	2
hypnotica en sedativa	28	17	20	30	16	28
orale antidiabetica	3	2	4	5	6	4
laxantia ^o	21	24	19	18	14	9
neuroleptica ^{oo}	10	10	3	3	6	0
antidepressiva	2	4	6	2	3	0
antiparkinsonmiddelen	3	3	1	0	2	2

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005

o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

Tabel D.12 Gemiddelde laboratoriumwaarden naar diastolische bloeddruk

diast. druk: (mm Hg)	50-60 (n=41)	65-70 (n=90)	75-80 (n=176)	85-90 (n=175)	95-100 (n=99)	>100 (n=27)
HB (mmol/l)	8,00	8,03	8,31	8,41	8,65	8,24
Hematocrit ^{***,ooo} (fractie)	0,392	0,389	0,406	0,411	0,421	0,403
Erytrocyten ^{***,ooo} (per 10 ⁻¹² l)	4,31	4,30	4,47	4,54	4,68	4,53
MCV (fl)	91,3	91,0	91,0	90,7	90,1	89,2
MCH (fmol/l)	1,86	1,88	1,86	1,86	1,85	1,83
MCHC (mmol/l)	20,4	20,7	20,5	20,5	20,6	20,5
Leucocyten ^o (per 10 ⁹ l)	6,93	6,46	6,70	6,46	6,15	6,02
% neutrocyten	60,6	64,3	62,6	62,6	61,2	63,1
% lymphocyten	24,5	23,8	25,1	24,7	26,1	25,1
% monocyten	8,5	7,2	7,6	7,5	7,3	7,7
glucose (mmol/l)	6,58	7,39	7,45	7,08	6,67	6,84
ureum ^o (mmol/l)	9,61	9,45	8,30	8,90	7,94	8,48
creatinine ^o (μmol/l)	107,1	103,3	100,5	97,2	95,1	100,3
natrium ^o (mmol/l)	140,4	140,0	140,4	140,2	141,1	141,1
kalium (mmol/l)	4,34	4,35	4,34	4,31	4,32	4,31
chlor (mmol/l)	103,0	103,6	103,7	103,1	104,2	104,2
calcium ^{oo} (mmol/l)	2,31	2,33	2,34	2,36	2,37	2,36
fosfaat (mmol/l)	1,07	1,05	1,03	1,06	1,03	1,06
urinezuur (mmol/l)	0,355	0,346	0,333	0,340	0,321	0,359
cholesterol ^{***,ooo} (mmol/l)	5,41	5,49	5,66	5,83	5,95	6,65
GGT ¹⁾ (U/l)	16,9	15,1	15,1	13,0	15,2	12,4
bilirubine totaal (μmol/l)	9,7	9,1	9,0	9,3	13,0	8,1
totaal eiwit (g/l)	70,7	69,2	69,9	69,4	69,3	69,7
albumine ^{***,ooo} (g/l)	39,2	39,7	40,8	41,2	41,4	42,4

* = p chi-kwadraat/f-test < 0.05; ** = p < 0.005; *** = p < 0.0005

o = p trendtest < 0.05; oo = p < 0.005; ooo = p < 0.0005

1) GGT = Gamma-glutamyl transferase

BIJLAGE 5

Parameter schatting voor de gebruikte covariaten in model 2 t/m 6 uit tabel 4

Tabel E.1. Relatieve risico's voor covariaten uit de modellen 2 t/m 6 uit table 4.5 (alleen voor lineaire variabelen).

variabele	codering		model 2 t/m 5	model 6
senieur	1= geen klinisch senieur 2= klinisch senieur	(2)	0,61 [0,50-0,75]	0,75 [0,57-1,00]
ADL	0= onafhankelijk 1= afhankelijk	(2)	1,25 [0,99-1,58]	0,93 [0,68-1,27]
Cachexie	0=nee; 1=ja	(2)	2,75 [1,19-6,36]	2,52 [1,03-6,16]
Fractuur minder dan 6 maanden geleden	0=nee; 1=ja	(3)	2,08 [0,88-4,93]	1,12 [0,25-5,09]
Fractuur langer dan 6 maanden geleden	0=nee; 1=ja	(3)	0,48 [0,25-0,95]	0,36 [0,14-0,93]
Infectie minder dan 6 maanden geleden	0=nee; 1=ja	(3)	4,61 [2,23-9,54]	2,64 [0,57-12,2]
Infectie langer dan 6 maanden geleden	0=nee; 1=ja	(3)	0,96 [0,54-1,73]	0,45 [0,17-1,15]
Kwaadaardige nieuwvorming	0=nee; 1=ja	(3)	1,71 [1,35-2,17]	1,57 [1,15-2,16]
Diabetes	0=nee; 1=ja	(3)	1,66 [1,30-2,13]	1,64 [1,15-2,34]
Ischaemische hartaandoening	0=nee; 1=ja	(3)	1,13 [0,91-1,41]	1,24 [0,88-1,74]
Oedeem benen/ hypostatische oedeem	0=nee; 1=ja	(3)	0,80 [0,56-1,14]	0,83 [0,53-1,30]
Hartdecompensatie	0=nee; 1=ja	(3)	1,48 [1,19-1,83]	1,05 [0,76-1,44]
Overige hartvaataandoeningen	0=nee; 1=ja	(3)	1,14 [0,96-1,37]	1,13 [0,89-1,44]
Chronische obstructieve longaandoening	0=nee; 1=ja	(3)	1,22 [0,95-1,58]	1,28 [0,91-1,79]
Gebruikt cardiaca	0=nee; 1=ja	(4)	1,57 [1,27-1,94]	1,19 [0,86-1,65]
Gebruikt kalium-sparende diuretica	0=nee; 1=ja	(4)	1,01 [0,80-1,26]	0,77 [0,55-1,08]
Gebruikt niet kalium-sparende diuretica	0=nee; 1=ja	(4)	1,25 [1,01-1,55]	1,34 [0,99-1,81]
Gebruikt andere antihypertensiva	0=nee; 1=ja	(4)	0,95 [0,72-1,25]	1,12 [0,78-1,61]
Gebruikt nitraten/nitrieten	0=nee; 1=ja	(4)	1,06 [0,80-1,40]	0,66 [0,43-1,02]
serum chloride	mmol/l	(5)	0,94 [0,91-0,97]	0,97 [0,94-1,00]
serum albumine	g/l	(5)	0,92 [0,89-0,95]	0,93 [0,90-0,97]

