

Daling in sterfte door coronaire hartziekten in de periode 1974-1992 grotendeels verklaarbaar door verandering in de risicofactoren cholesterol en rookgedrag

L.T.OEI EN D.W.ERKELENS

Hart- en vaatziekten zijn nog altijd doodsoorzaak nummer één in Nederland. Toch laten de gestandaardiseerde sterftecijfers voor hart- en vaatziekten over de afgelopen twintig jaar een zeer sterke daling zien. Voor de coronaire hartziekten (CHZ), de meest voorkomende categorie van hart- en vaatziekten, begon deze daling in 1972. Vanuit het oogpunt van preventie is de vraag relevant in hoeverre de daling in mortaliteit van CHZ te relateren is aan veranderingen in de belangrijkste risicofactoren binnen de Nederlandse bevolking.

Wij geven in dit artikel in de eerste plaats een overzicht van geconstateerde veranderingen in roken, bloeddruk en serumcholesterolconcentratie in Nederland gedurende de periode 1974-1992. Daarnaast hebben wij schattingen van kwantitatieve relaties tussen de veranderingen in risicofactoren en de daling in sterfte aan CHZ gemaakt. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een berekeningsmodel, afgeleid van het epidemiologische begrip 'preventable proportion': het mogelijk te voorkomen gedeelte.

METHODEN

Gegevensbronnen

Er zijn meerdere Nederlandse gegevensbronnen beschikbaar die voor een bepaalde periode en leeftijdsklasse gegevens over bloeddruk en serumcholesterolwaarde bevatten. Om veranderingen in de tijd betrouwbaar vast te stellen is echter standaardisatie in meet- en bepalingmethoden een vereiste. In Nederland zijn drie screeningsprojecten uitgevoerd, die aan deze voorwaarde voldoen en die gezamenlijk de periode 1974-1992 bestrijken.¹⁻⁵ Tabel 1 geeft een overzicht van de belangrijkste kenmerken van deze screeningsprojecten. Gegevens over roken onder Nederlanders vanaf de leeftijd van 15 jaar zijn verzameld door de Stichting Volksgezondheid en Roken (StiVoRo) door middel van gezinsenquête, sinds 1979 jaarlijks in een steekproef van 20.000.⁶ De sterftecijfers zijn afkomstig uit de landelijke statistiek van doodsoorzaken van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).⁷⁻⁹

Geschatte kwantitatieve relatie tussen veranderingen in risicofactoren en daling in mortaliteit

Aangezien bij vrouwen gegevens betreffende de cholesterolconcentratie voor de periode 1981-1986 ontbraken

SAMENVATTING

Doel. Inzicht verkrijgen in hoeverre de sterke daling in mortaliteit door coronaire hartziekten (CHZ) van 1972 tot heden in Nederland te verklaren is door veranderingen in risicofactoren.

Opzet. Descriptief onderzoek op basis van literatuurgegevens.

Plaats. Nederland.

Methoden. Een overzicht werd gemaakt van de ontwikkelingen in vier risicofactoren: gemiddelde systolische en diastolische bloeddrukwaarden en serumcholesterolwaarden uit drie nationale screeningsprojecten, uitgevoerd in 1974-1980 onder 30.000 mannen en vrouwen van 37-43 jaar, in 1981-1986 onder 80.000 mannen van 33-37 jaar en in 1987-1992 onder 42.000 mannen en vrouwen van 20-59 jaar, en het door de Stichting Volksgezondheid en Roken vastgestelde percentage rokers onder jaarlijks 20.000 Nederlanders vanaf 15 jaar. Met een 'preventable proportion'-berekening werd het effect op de mortaliteit geschat van de waargenomen veranderingen in deze risicofactoren, uitgaande van gepubliceerde relatieve risico's en regressiecoëfficiënten voor deze risicofactoren voor mannen. De gevonden curven werden vergeleken met de geobserveerde daling in sterfte volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek.

Resultaten. Over de periode 1974-1992 werd een aanzienlijke daling in percentage rokers en bij mannen een geringere daling in cholesterolwaarde geconstateerd. Bij vrouwen daalde de cholesterolwaarde in de twee screeningsperioden weinig. Bloeddrukveranderingen waren niet consistent. De kwantitatieve benadering voorspelde een daling in sterfte aan CHZ van 33%; de geobserveerde daling bedroeg onder mannen van 20-69 jaar 48%, onder vrouwen 42%.

Conclusie. De aanzienlijke daling in mortaliteit door CHZ lijkt voor verreweg het grootste gedeelte verklaard te kunnen worden door een vermindering van de risicofactoren cholesterol en roken en slechts voor een gering gedeelte door een betere behandeling.

(en dus voor deze categorie geen valide uitspraken over de gehele periode van 1972-1992 gedaan kunnen worden), werd alleen voor mannen een schatting gemaakt van de voorspelbare verandering in sterfte aan CHZ onder invloed van de risicofactoren.

Relatieve risico's. Voor alle vier de risicofactoren werden 'proportional hazards'-regressiecoëfficiënten en relatieve risico's voor sterfte aan CHZ ontleend aan de 'Multiple risk factor intervention trial'.¹⁰ Dit Amerikaanse cohortonderzoek heeft betrekking op 316.009 blanke mannen die ten tijde van de screening 35-57 jaar oud waren. De follow-up-periode bedroeg 12 jaar.

'Prevented proportion'. Om te schatten hoeveel sterftedaling was toe te schrijven aan de veranderingen in een bepaalde risicofactor (prevented proportion), maakten wij gebruik van de berekeningsmethode, beschreven

Academisch Ziekenhuis, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
Afd. Nierziekten en Hypertensie: mw.L.T.Oei.
Afd. Interne Geneeskunde: prof.dr.D.W.Erkelens, internist.
Correspondentie-adres: prof.dr.D.W.Erkelens.

TABEL 1. Kenmerken van de drie Nederlandse screeningsprojecten ten aanzien van risicofactoren voor hart- en vaatziekten, die gezamenlijk de periode 1974-1992 bestrijken¹⁻⁵

	project*		
	1	2	3
periode	1974-1980	1981-1986	1987-1991 (bloeddruk) 1987-1992 (cholesterol)
steekproef (n)	30.000	80.000	36.000 (bloeddruk) 42.000 (cholesterol)
geslacht	mannen en vrouwen	mannen	mannen en vrouwen
leeftijd (in jaren)	37-43	33-37	20-59
locatie	A, D, M, T	A, D, L, M, T	A, D, M
bloeddruk-meting	sfygmomano- meter	sfygmomano- meter	sfygmomanometer
aantal metingen	1	1	2
cholesterol-bepaling	Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Rotterdam; interne controle door middel van standaardsera		
analyse	multipel lineaire regressie-analyse met correctie voor leeftijd en stad		

A = Amsterdam; D = Doetinchem; L = Leiden; M = Maastricht; T = Tilburg.
^{*1} = Consultatiebureau Project Hart- en Vaatziekten;² 2 = Risicofactoren Onderzoek Hart- en vaatziekten;³ 3 = Peilstationsproject.⁴ 5

door Wahrendorf,¹¹ voor de preventable proportion. Deze methode gebruikt men om een schatting te maken van de gezondheidswinst die interventie ten aanzien van een bepaalde risicofactor zou opleveren.¹¹ Daar wij reeds veranderingen in risicofactoren en sterfte aan CHZ geconstateerd hadden, gebruikten wij deze methode om te schatten hoeveel van de sterftedaling is toe te schrijven aan de waargenomen veranderingen in een bepaalde risicofactor.

De prevented proportion was eenvoudig te berekenen voor de blootstelling aan roken, die dichotoom – als aanwezig of afwezig – is weergegeven in de StiVoRo-rapporten. In het geval van bloeddruk- en serumcholesterolwaarde is in wezen kennis van de distributie van de populatie over het gehele bereik van deze waarden nodig.¹¹ Aangezien wij niet beschikten over dergelijke gegevens, was aanpassing van het berekeningsmodel nodig. Met de proportional hazards-regressiecoëfficiënten uit het Amerikaanse cohortonderzoek,¹⁰ kon het relatieve risico RR_1 aan het eind van een screeningsperiode ten opzichte van de uitgangswaarde RR_0 berekend worden. De aanpassing bestond daaruit dat wij deden alsof alle individuen uit de populatie een serumcholesterol- en bloeddrukwaarde hadden gelijk aan de gemiddelde waarden, opdat aan het begin voor de gehele populatie een relatief risico RR_0 gold en aan het eind een relatief risico RR_1 .

Totaal voorspelde verandering in mortaliteit. De verandering in gecombineerd risico op sterfte werd gedefinieerd als de som van de veranderingen in risico's van de afzonderlijke risicofactoren. Aangezien met name systolische en diastolische bloeddruk onderling geen onafhankelijke factoren zijn, moest bij het bepalen van ge-

combineerd risico ofwel de systolische ofwel de diastolische bloeddruk meegewogen worden.

Mortaliteit. Het Peilstationsproject had een leeftijdsbereik van 20-59 jaar.^{4,5} De relatieve risico's uit het Amerikaanse cohortonderzoek waren het resultaat van registratie van doodsoorzaken binnen de onderzoekspopulatie vanaf het moment van screening tot gemiddeld 12 jaar daarna.¹⁰ Daarom berekenden wij de daling in sterfte aan CHZ voor mannen en vrouwen in de leeftijd van 20-69 jaar, met het gemiddelde van de sterftcijfers van 1971-1974 uit de statistieken van het CBS als uitgangspunt en de bevolking van 1992 als standaardpopulatie.⁷⁻⁹

RESULTATEN

Ontwikkelingen in risicofactoren en mortaliteit

Bloeddruk. Bij mannen nam de gemiddelde systolische bloeddruk in de periode 1974-1980 significant toe, evenals in 1981-1983. Van 1984 tot en met 1986 en in de periode 1987-1992 volgde een significante daling. De diastolische bloeddrukobservaties bij mannen toonden een stijging over 1974-1980, een daling over 1981-1986 en weer een kleine stijging over 1987-1991, alle significante veranderingen (tabel 2). Bij vrouwen veranderde de gemiddelde systolische bloeddruk in de periode 1974-1980 niet significant. Van 1987 tot en met 1991 was er een significante daling in systolische bloeddruk. De gemiddelde diastolische bloeddruk bij vrouwen vertoonde zowel over 1974-1980 als over 1987-1991 een significante stijging.

Cholesterol. De gemiddelde serumcholesterolwaarde bij mannen toonde een significante daling over 1974-1977, gevolgd door een significante stijging over 1978-1980. De over 1981-1986 en 1987-1992 waargenomen dalingen in serumcholesterolwaarde waren statistisch significant (zie tabel 2). Bij vrouwen werd in de periode 1974-1980 ook een significante daling gevolgd door een significante stijging waargenomen, met als nettoresultaat een minieme daling in de cholesterolwaarde van 0,03 mmol/l. In de periode 1987-1992 veranderde de cholesterolwaarde niet.

Roken. Het percentage rokende mannen nam af van 75 in 1970 tot 37 in 1993. De mate van daling nam sinds het begin van de jaren tachtig af en leek de laatste jaren tot stilstand te zijn gekomen. De vermindering van het percentage rokers was in alle leeftijdsklassen ongeveer gelijk. Alleen de laatste jaren werd een lichte stijging ge-

TABEL 2. Veranderingen in gemiddelde waarden van risicofactoren voor coronaire hartziekten gedurende drie screeningsperioden in het kader van epidemiologisch onderzoek naar hart- en vaatziekten in Nederland, onder mannen die in de respectieve perioden 37-43, 33-37 en 20-59 jaar waren

risicofactor	periode		
	1974-1980	1981-1986	1987-1992
serumcholesterol (in mmol/l)	- 0,07	- 0,20	- 0,14
systolische bloeddruk (in mmHg)	+ 2,0	+ 0,6	- 1,9
diastolische bloeddruk (in mmHg)	+ 3,5	- 3,6	+ 0,9

meten in het percentage rokers onder jonge mannen van 15 tot 34 jaar. Het percentage rokende vrouwen nam van 1970 tot 1993 geleidelijk af van 42 tot 30. Ook onder de vrouwen leek die daling sinds het eind van de jaren tachtig tot stilstand te zijn gekomen; voor de leeftijdsgroep van 15-19 jaar werd een sterkere daling geconstateerd dan voor de overige leeftijdsgroepen.

Mortaliteit. De mortaliteit aan CHZ bedroeg voor mannen en vrouwen van jong tot oud in 1972 respectievelijk 241 en 140 per 100.000 van de bevolking, en in 1992 respectievelijk 161 en 118 per 100.000. De daling in mortaliteit aan CHZ, gestandaardiseerd naar de bevolking van 1992, bedroeg in de periode 1972-1992 respectievelijk 43 en 44%.

Geschatte kwantitatieve relatie tussen veranderingen in risicofactoren en daling in mortaliteit

De waargenomen veranderingen in cholesterolwaarde en systolische en diastolische bloeddruk zijn weergegeven in tabel 2. De StiVoRo rapporteert het percentage rokers naar geslacht voor vijf leeftijdsstrata. De middelste 3 strata, voor 20-34, 35-49 en 50-64 jaar, komen tezamen het beste overeen met het leeftijdsbereik van het Peilstationsproject, 20-59 jaar. Het percentage rokende mannen van 20-64 jaar bedroeg in 1974, 1980, 1986 en 1992 respectievelijk 70, 55, 46 en 40.

Het Amerikaanse cohortonderzoek geeft als regressiecoëfficiënten voor cholesterolwaarde 0,0072 (SE: 0,0002), voor systolische bloeddruk 0,0228 (0,0007) en voor diastolische bloeddruk 0,0313 (0,0011), telkens gecorrigeerd voor de andere twee risicofactoren. Voor roken is het relatieve risico 2,1 bij 1-25 sigaretten per dag en 2,9 bij > 26 sigaretten per dag; dus een gemiddeld RR van 2,5 voor rokers ten opzichte van niet-rokers. In tabel 3 en de figuur (a) is te zien hoe de veranderingen in risicofactoren over 1974-1992 de sterfte op grond van deze regressiecoëfficiënten en RR's zouden hebben beïnvloed. De in werkelijkheid geconstateerde gestandaardiseerde sterfte aan CHZ onder mannen van 20-69 jaar daalde in deze perioden met 11, 22 en 48% (zie de figuur, a); onder vrouwen in dezelfde leeftijd met 16, 26 en 42%.

TABEL 3. Voorspelde procentuele verandering ten opzichte van 1974 in mortaliteit door coronaire hartziekten als gevolg van de veranderingen in vier risicofactoren afzonderlijk en in combinaties van cholesterolwaarde, roken en systolische bloeddruk (SBD meegewogen) of van cholesterolwaarde, roken en diastolische bloeddruk (DBD meegewogen)

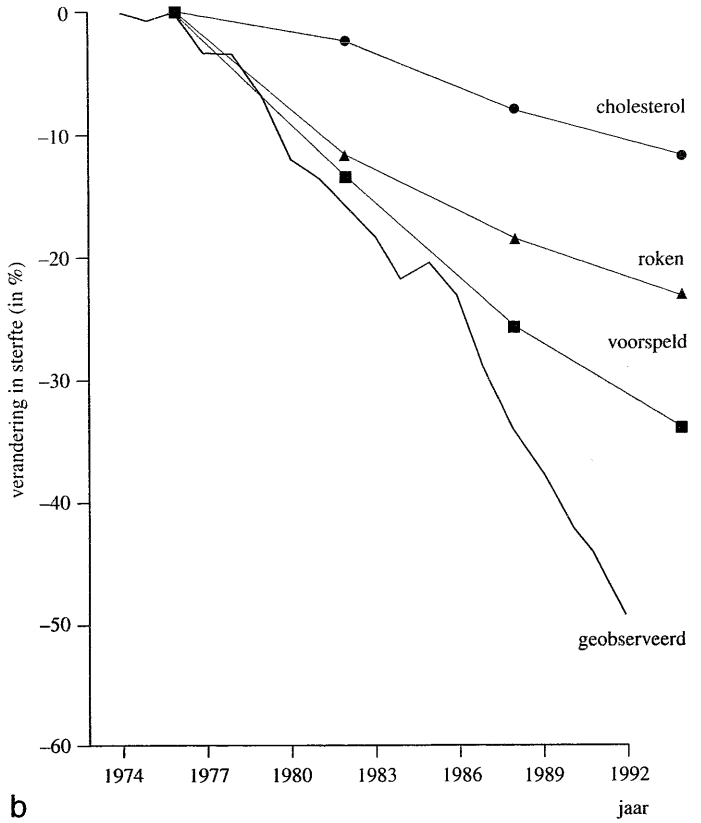
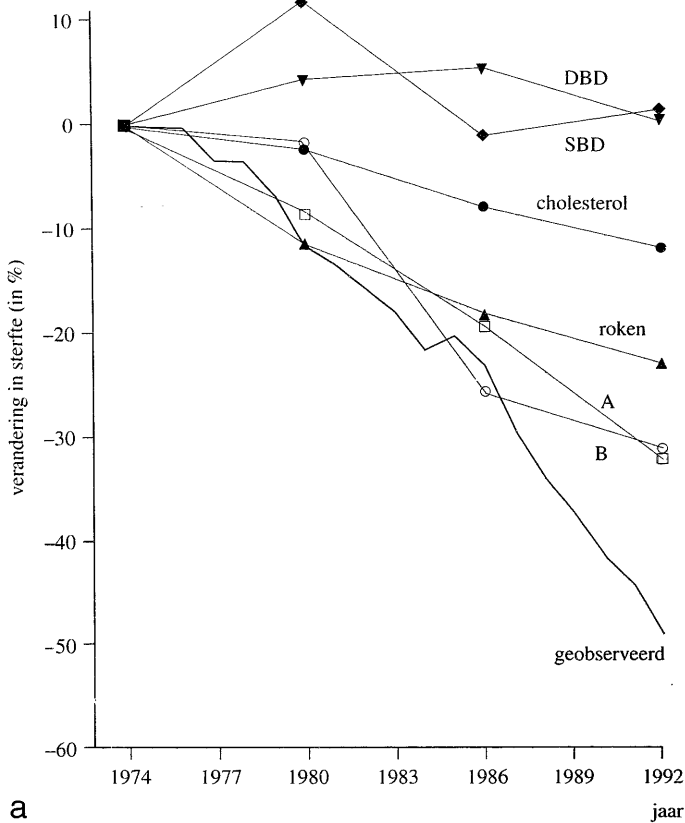
risicofactoren	periode			totaal
	1974-1980	1981-1986	1987-1992	
cholesterol	- 1,9	- 5,3	- 3,6	- 10,8
systolische bloeddruk	+ 4,7	+ 1,4	- 4,5	+ 1,6
diastolische bloeddruk	+ 11,6	- 11,9	+ 2,5	+ 2,5
roken	- 11,0	- 6,6	- 4,4	- 22,0
totaal				
cholesterol, roken en systolische druk	- 8,2	- 10,5	- 12,5	- 31,2
cholesterol, roken en diastolische druk	- 1,3	- 23,8	- 5,2	- 30,3

De veranderingen in de tijd van twee van de belangrijkste risicofactoren voor CHZ, serumcholesterolwaarde en rookgewoonte, lijken in de afgelopen twee decennia in belangrijke mate te hebben bijgedragen tot de zeer sterke vermindering van de sterfte door CHZ in Nederland. Het verband was sterker voor mannen; bij vrouwen was er een aanzienlijke afname van het percentage rokers, maar niet van de gemiddelde serumcholesterolwaarde. Daarbij moet men bedenken dat bij vrouwen in de periode 1981-1986 – de periode met de sterkste cholesterol daling bij mannen – geen onderzoek naar de serumcholesterolwaarde is verricht. Analyses van de bloeddruk in de periode 1974-1992 leverden geen eenduidige veranderingen op; deze verklaren in elk geval niet de sterke daling in sterfte door CHZ.

De bij mannen geconstateerde daling in serumcholesterolconcentratie is overeenkomstig de verwachtingen die gewekt worden door waargenomen veranderingen in voedselconsumptiepatroon van de Nederlandse bevolking. De belangrijkste determinant voor de totale serumcholesterolwaarde in de voeding is de hoeveelheid verzadigde vetzuren. Uit de twee landelijke Voedselconsumptiepeilingen,^{12 13} blijkt dat het gemiddelde gebruik van verzadigd vet in 1992 2,4 energieprocent lager lag dan in 1987.¹⁴ De in het Peilstationsproject geconstateerde serumcholesteroldaling van 0,14 mmol/l bij mannen is ongeveer driekwart van de geschatte daling op grond van deze dieetverandering.¹⁵ Voor 1987 is nooit een dergelijke landelijke peiling verricht. Wel publiceert het CBS gegevens van voor binnenlands verbruik geproduceerde hoeveelheden voedsel per jaar per hoofd van de bevolking, naar voedingsmiddelengroep.⁹ Uit een analyse van de eerste Voedselconsumptiepeiling is gebleken dat zuivelproducten en eetbare oliën en vetten de belangrijkste bronnen van de verzadigde vetzuren zijn.¹⁶ De CBS-productiegegevens over de periode 1980-1992 laten in deze groepen duidelijk een verschuiving zien van verzadigd naar onverzadigd vet en van vetrijk naar vetarm.

Bij vrouwen werd ondanks de op grond van de betrouwbare Voedselconsumptiepeilingen geconstateerde daling in verzadigd-vetgebruik geen significante verandering in de cholesterolwaarde waargenomen in diezelfde periode. Rekening moet worden gehouden met andere factoren die positief gecorreleerd zijn met de cholesterolwaarde, zoals overgewicht.^{17 18} In de drie nationale screeningsprojecten zijn ook de veranderingen in gemiddelde Quetelet-indexwaarden (QI) geanalyseerd.^{19 20} Bij mannen nam zowel in de periode 1974-1980 als 1987-1992 de gemiddelde QI toe. In de tussenliggende periode veranderde de QI niet significant. Bij vrouwen werd geen stijging van de QI in de periode 1974-1980 waargenomen, maar wel in de periode 1987-1992. Gesuggereerd is dat onder andere de geconstateerde stijgingen in lichaamsgewicht bij zowel mannen als vrouwen de positieve effecten van verminderd verzadigd-vetgebruik op serumcholesterol deels teniet kunnen hebben gedaan.¹⁵

Aan het leggen van een verband in kwantitatieve zin



(a) Verandering in sterfte door coronaire hartziekten in de periode 1974-1992 voor mannen van 20-69 jaar in Nederland: geobserveerde sterfte en sterfte geschat op grond van veranderingen in individuele risicofactoren: SBD = systolische bloeddruk; DBD = diastolische bloeddruk; A = som van de factoren cholesterolwaarde, roken en systolische bloeddruk; B = som van de factoren cholesterolwaarde, roken en diastolische bloeddruk. (b) Geschatte sterfteverandering op grond van de verandering van cholesterolwaarde en van rookgedrag, maar nu uitgaande van de veronderstelling dat het effect van de verandering in de risicofactoren pas na 2 jaar merkbaar wordt in de coronaire sterfte.

tussen de veranderingen in risicofactoren en de daling in sterfte, met de op dit moment beschikbare gegevens, kleven uiteraard bezwaren. Extrapoleren is onvermijdelijk. De analyse is gebaseerd op de vooronderstelling dat gegevens uit een zeer beperkte leeftijdsgroep generaliseerbaar zijn voor een groter leeftijdsbereik. De gegevens voor mannen van 20-59 jaar uit het Peilstationsproject toonden wel aan dat de veranderingen in gemiddelde bloeddruk- en cholesterolwaarden bijna niet verschilden tussen de vier 10-jaarsleeftijdstrata. Het moge duidelijk zijn dat, indien de werkelijke veranderingen in de leeftijdsgroep van 20-69 jaar geringer, of juist ongunstig, waren, de daling in sterfte gedeeltelijk of geheel aan andere factoren toegeschreven moet worden.

Voorts ontbreken regressieanalyses uit de overgangsjaren tussen de screeningsprojecten, 1981 en 1987. Het is echter onwaarschijnlijk dat deze de schatting in grote mate zouden beïnvloeden. De onderzoekopzet (cohort-onderzoek) en de onderzoekpopulatie (316.099 blanke mannelijke individuen in de leeftijd van 35-57 jaar)¹⁰ maakten het Amerikaanse cohortonderzoek voor onze doeleinden tot de meest geschikte bron van relatieve risico's, in vergelijking met gerandomiseerde trials, meta-analysen en andere cohortonderzoeken.²¹⁻²³ In hoeverre de Amerikaanse relatieve risico's van het MRFIT-on-

derzoek geldig zijn voor de bestudeerde Nederlandse populatie, is niet na te gaan. De screeningsprojecten en het Amerikaanse onderzoek zijn elk gebaseerd op één enkele meetperiode per individu en kunnen daarom aan elkaar gerelateerd worden zonder vertekening door de 'regression dilution bias' (dat is de vervlakkende vertekening die ontstaat in de curve van risico ten opzichte van cholesterolwaarde bij een transversaal onderzoek door eenmalige meting van de cholesterolconcentratie) en het 'surrogate dilution effect' (dat is de schatting van risico op grond van gemeten totale cholesterolconcentratie, terwijl het risico wordt veroorzaakt door 'low-density'-lipoproteïne).^{21 24 25} Verder zijn de cholesterolbepalingen voor het Amerikaanse onderzoek en voor de Nederlandse screeningsprojecten uitgevoerd in laboratoria die beide participeren in het standaardisatieprogramma van de Centers for Disease Control te Atlanta (USA). Een mogelijke verstoringende factor is dat de Amerikaanse populatie gemiddeld ouder is dan de populatie van de nationale screeningsprojecten. In een oudere populatie gaan veranderingen in waarden van risicofactoren gepaard met een kleinere verandering in risico op sterfte dan in een jongere populatie.^{10 23 26} Op grond hiervan zal een geringe onderschatting van de voorspelde daling in sterfte opgetreden zijn.

Zoals reeds opgemerkt, wisselen de veranderingen in bloeddruk over de periode 1974-1992. De nettoverandering is zowel voor systolische als diastolische bloeddruk zeer gering. De gemeten verandering in bloeddruk heeft een verwaarloosbaar aandeel in de verandering in mortaliteit ten gevolge van CHZ gehad, vergeleken met de veranderingen in cholesterolwaarde en roken. Men zou zich daarom in de voorspelling van de verandering in sterfte kunnen beperken tot de resultaten voor de twee laatstgenoemde factoren.

Onze berekening van de voorspelde daling in sterfte berust op de aanname dat het effect van een verandering in een risicofactor direct merkbaar is. Gerandomiseerde trials laten zien dat cholesterolverlaging na 2 tot 5 jaar optimaal effect sorteert.^{27 28} Stoppen met roken halveert het risico al na 1 jaar.²⁹ Stellen wij ons een arbitraire vertraging van het effect van 2 jaar voor, dan is de samenhang tussen voorspelde en geconstateerde daling in sterfte tot aan de tweede helft van de jaren tachtig opmerkelijk (zie de figuur, b).

Vanaf halverwege de jaren tachtig daalt de werkelijke mortaliteit door CHZ sterker dan op grond van verandering in serumcholesterol en rookgewoonten verwacht zou worden. Mogelijk is dit toe te schrijven aan de vooruitgang in de behandeling van CHZ door de opkomst van de trombolytische therapie, profylactisch gebruik van acetylsalicylzuur en coronaire angioplastiek na het acute myocardinfarct en de verbeterde technieken van coronaire bypass-chirurgie in die periode. In een soortgelijk Fins onderzoek werd eveneens vanaf midden jaren tachtig een sterkere daling in mortaliteit geconstateerd dan verklaarbaar was op grond van veranderingen in risicofactoren.³⁰ Daarnaast is mogelijk de discrepantie tussen voorspelde en werkelijke daling te verklaren door de eerder aangetoonde interactie tussen de drie risicofactoren.^{10 31} Daar bij een persoon met twee of met alle drie de risicofactoren het 'gecombineerde risico' hoger lag dan de som van de afzonderlijke risico's, kan afname in één risicofactor tot een grotere daling in sterfte leiden dan voorspeld door het gebruikte model.

Onze schatting van de kwantitatieve relatie tussen veranderingen in risicofactoren en daling in sterfte aan CHZ is geenszins het resultaat van ingewikkelde statistische bewerkingen. Beperkingen van de beschikbare gegevens hebben ons van dergelijke analyses weerhouden. In hoeverre de kwantitatieve analyses de werkelijkheid benaderen, is afhankelijk van de generaliseerbaarheid van de gegevens uit de eerste twee screeningsprojecten voor een groter leeftijdsbereik, van de geldigheid van de getallen uit het Amerikaanse cohortonderzoek voor de Nederlandse populatie en van de mogelijkheid dat interactie tussen de risicofactoren tot een onderschatting van de voorspelde daling heeft geleid (wij hebben de effecten namelijk opgeteld, en niet bijvoorbeeld vermenigvuldigd).

CONCLUSIE

Onze bedoeling was om op relatief eenvoudige wijze de aandacht te vestigen op het in dezelfde richting verlopen

van de geobserveerde sterfte en de verwachte daling ten gevolge van de reductie van de cholesterolwaarde en het percentage rokers. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de preventieve maatregelen en de campagnes gericht op bewustwording van de gevaren van roken en verzaaidigvetconsumptie de voornaamste oorzaken zijn voor de waargenomen sterke daling in de mortaliteit door hart- en vaatziekten. Betere curatie van hartinfarct en perifere vaatziekten lijkt een veel geringere bijdrage te leveren, die eerst sinds de jaren tachtig is ingezet.

Wij danken mw.dr.ir.W.M.M.Verschuren, epidemiologisch onderzoeker, Centrum voor Chronische Ziekten en Milieu, Epidemiologie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, voor het beschikbaar stellen van nog niet gepubliceerde gegevens en voor adviezen.

ABSTRACT

Decrease in coronary heart disease mortality largely due to changes in the risk factors serum cholesterol and smoking in The Netherlands, 1974-1992.

Objective. To ascertain to what extent the dramatic decrease in coronary heart disease (CHD) mortality from 1972 to the present can be attributed to a change in risk factors.

Design. Descriptive study based on literature data.

Setting. The Netherlands.

Methods. Changes in four risk factors were assessed: a survey on trends in average systolic and diastolic blood pressure and serum cholesterol from three national screening projects, conducted 1974-1980, among 30,000 men and women aged 37-43 years, 1981-1986 among 80,000 men aged 33-37 years, and 1987-1992 among 42,000 men and women aged 20-59 years, and the percentage of smokers observed by the Foundation on Public Health and Smoking in yearly surveys among 20,000 people from the age of 15. Using a preventable proportion calculation, the effect on mortality was estimated of the observed changes in these risk factors, applying published relative risks and regression coefficients for these risk factors for men. The estimated curves were compared with the coronary mortality curves observed by the Netherlands Central Bureau of Statistics.

Results. From 1974 to 1992 a substantial decrease in the percentage of smokers and in men a moderate decrease in average serum cholesterol level were observed. Serum cholesterol decreased little in women. Changes in blood pressure were not consistent. The calculations predicted a 33% decrease in CHD mortality; the decrease actually observed was 48% for men aged 20-69 and 42% for women.

Conclusion. It appears that by far the largest proportion of the decrease in CHD mortality can be explained by a decrease in the values of relevant risk factors (cholesterol and smoking) and only a small part by improved therapy.

LITERATUUR

- 1 Leer EM van, Verschuren WMM, Kromhout D. Trends in blood pressure and the prevalence and treatment of hypertension in young adults in The Netherlands, 1974-1986. *Eur J Epidemiol* 1994;10:151-8.
- 2 Verschuren WMM, Al M, Blokstra A, Boerma GJM, Kromhout D. Trend in serum total cholesterol level in 110,000 young adults in The Netherlands, 1974 to 1986. *Am J Epidemiol* 1991;134:1290-302.
- 3 Meijer J, Geuns HA van, Sluiter DP. CB Heart Project in The Netherlands. Screening for risk factors of CHD in consultation bureaus for tuberculosis. *Hart Bull* 1976;7:42-6.

- ⁴ Leer EM van, Seidell JC, Kromhout D. Levels and trends in blood pressure and prevalence and treatment of hypertension in The Netherlands, 1987-1991. *Am J Prev Med* 1994;10:194-9.
- ⁵ Verschuren WMM, Boerma GJM, Kromhout D. Total and HDL-cholesterol in The Netherlands: 1987-1992. Levels and changes over time in relation to age, gender and educational level. *Int J Epidemiol* 1994;23:948-56.
- ⁶ Stichting Volksgezondheid en Roken. Jaarverslag 1993. Den Haag: Stichting Volksgezondheid en Roken, 1994.
- ⁷ Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Sterfte naar belangrijke doodsoorzaken 1970-1990. Voorburg: CBS, 1992.
- ⁸ Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Vademecum Gezondheidsstatistiek Nederland 1993. Voorburg: CBS, 1993.
- ⁹ Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Vademecum Gezondheidsstatistiek Nederland 1994. Voorburg: CBS, 1994.
- ¹⁰ Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
- ¹¹ Wahrendorf J. An estimate of the proportion of colo-rectal and stomach cancers which might be prevented by certain changes in dietary habits. *Int J Cancer* 1987;40:625-8.
- ¹² Wat eet Nederland. Resultaten van de voedselconsumptiepeiling 1987/1988. Rijswijk: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur en Ministerie van Landbouw en Visserij, 1988.
- ¹³ Zo eet Nederland. 1992. Rijswijk: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur en Ministerie van Landbouw en Visserij, 1993.
- ¹⁴ Löwik MRH, Hulshof KFAM, Kistemaker C. Hebben de Let op Vet-campagnes effect? Lagere vetconsumptie in de tweede voedselconsumptiepeiling. *Voeding* 1993;54:27-9.
- ¹⁵ Verschuren WMM, Seidel JC, Kromhout D. Let op Vet-campagnes onder de loep. Vetconsumptie en totaal en HDL-cholesterolgehalte in de Nederlandse bevolking ten tijde van de Let op Vet-campagne. *Voeding* 1993;54:10-3.
- ¹⁶ Hospers JJ, Katan MB, Oosten-van der Goes GJC van, Staveren WA van. Consumptie van vet, vetzuren en cholesterol naar voedingsmiddelengroep en naar sociale klasse in de voedselconsumptiepeiling 1987-1988. *Voeding* 1992;53:9-14.
- ¹⁷ Leenen R, Kooy K van der, Meyboom S, Seidell JC, Deurenberg P, Weststrate JA. Relative effects of weight loss and dietary fat modification on serum lipid levels in the dietary treatment of obesity. *J Lipid Res* 1993;34:2183-91.
- ¹⁸ Nanas S, Pan WH, Stamler J, Liu K, Dyer A, Stamler R, et al. The role of relative weight in the positive association between age and serum cholesterol in men and women. *J Chronic Dis* 1987;40:887-92.
- ¹⁹ Blokstra A, Kromhout D. Trends in obesity in young adults in The Netherlands from 1974 to 1986. *Int J Obes* 1991;15:513-21.
- ²⁰ Blokstra A, Hoffmans MDAF, Seidell JC. Lichaamsgewicht. In: Ruwaard D, Kramers PGN, redacteuren. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Den Haag: SDU 1993:533-7.
- ²¹ MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton 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.
- ²² Dawber TR. *The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease*. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1980.
- ²³ Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987;257:2176-80.
- ²⁴ Gardner MJ, Heady JA. Some effects of within-person variability in epidemiological studies. *J Chron Dis* 1973;26:781-95.
- ²⁵ Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ* 1994;308:363-6.
- ²⁶ Psaty BM, Koepsell TD, Manolio TA, Longstreth WT jr, Wagner EH, Wahl PW, et al. Risk ratios and risk differences in estimating the effect of risk factors for cardiovascular disease in the elderly. *J Clin Epidemiol* 1990;43:961-70.
- ²⁷ Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
- ²⁸ Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367-72.
- ²⁹ US Department of Health and Human Services. *The health benefits of smoking cessation*. Public Health Service, Office on Smoking and Health, 1990. Bethesda, Md.: US Department of Health and Human Services, 1990.
- ³⁰ Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994;309:23-7.
- ³¹ Mancina G. The need to manage risk factors of coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;115:240-2.

Aanvaard op 10 juli 1995

Casuïstische mededelingen

Gentamicine-huidzalf: 200 kilo te veel

N.H.M.RENDERS, J.A.J.W.KLUYTMANS, E.STOLZ EN H.A.VERBRUGH

In 1943 werd streptomycine verkregen uit *Streptomyces griseus*.¹ Dit was de eerste vertegenwoordiger uit de klasse van de aminoglycosiden. Daarna volgden onder meer neomycine (1949) en kanamycine (1957). De belangrijkste aminoglycosiden zijn thans: gentamicine, tobramycine, netilmicine en amikacine. Sinds de introductie zijn de aminoglycosiden een van de belangrijkste pijlers waarop

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

Afd. Bacteriologie: mw.N.H.M.Renders, assistent-geneeskundige; J.A.J.W.Kluytmans; prof.dr.H.A.Verbrugh, medisch microbioloog.

Afd. Dermatologie: prof.dr.E.Stolz, dermatoloog.

Correspondentie-adres: mw.N.H.M.Renders.

SAMENVATTING

Bij een 75-jarige vrouw met diabetes mellitus type II werd uit een geïnfecteerde hiel *Staphylococcus aureus*, resistent tegen aminoglycosiden, gekweekt. Uit een ander ulcus aan dezelfde voet werd een genotypisch identieke maar niet resistente bacterie gekweekt. Patiënte bleek met gentamicinezalf te zijn behandeld. Volgens de literatuur en de Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie is er geen indicatie voor cutane toepassing van gentamicine of andere aminoglycosiden. Bovendien kan door dergelijk gebruik resistentie en sensibilisatie ontstaan. Desondanks werd in de periode van maart 1992 tot maart 1993 in Nederland 200 kg van deze zalf gedistribueerd.