

Stoppen van langdurig diureticagebruik door ouderen: een kansrijke en veilige interventie?

Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde trial

E.P. WALMA
A.W. HOES
C. VAN DOOREN
ET AL.

Walma EP, Hoes AW, Van Dooren C, Prins A, Van der Does E. Stoppen van langdurig diureticagebruik door ouderen: een kansrijke en veilige interventie? Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde trial. Huisarts Wet 1998;41(10):480-5.

Doel Ongeveer 20% van alle ouderen gebruikt diuretica. Het is de vraag of langdurig gebruik door zo'n groot aantal wel nodig is. Onnodig diureticagebruik is schadelijk vanwege de potentiële bijwerkingen. Onderzocht werd welk deel van de patiënten succesvol kan stoppen.

Methoden In acht huisartsenpraktijken werden alle patiënten die langer dan zes maanden diuretica gebruikten, opgespoord. Na uitsluiting of uitval van 268 patiënten, vooral wegens manifest hartfalen of hypertensie, werden 202 patiënten gerandomiseerd: 102 werden toegevozen aan de stopgroep en 100 aan de controlegroep. Thiaziden werden in één keer gestaakt, furosemide werd, afhankelijk van de dosis, in een of twee weken uitgesloten. De primaire uitkomstvariabele was het ontstaan van een klinische situatie waarvoor, op grond van tevoren vastgestelde criteria, een diureticum moest worden voorgeschreven. Dit betrof met name hypertensie en symptomen van hartfalen.

Resultaten Gedurende de follow-up van een half jaar was in de stopgroep bij 50 patiënten het voorschrijven van diuretica nodig en in de controlegroep bij 13 (risicoverschil 36%, 95%-BI 22-50%). Hartfalen was de meest voorkomende oorzaak (25 keer in de stopgroep en 4 keer in de controlegroep). Stoppen met diuretica veroorzaakte verder een gemiddelde systolische bloeddrukstijging van 13,5 mmHg (95%-BI 9,2-17,8) en een diastolische van 4,6 mmHg (95%-BI 1,9-7,3).

Conclusie Stoppen met langdurig diureticagebruik leidt bij ouderen in veel gevallen tot hartfalen of hypertensie. Elke poging om de dosering te verminderen of het gebruik geheel te staken, dient plaats te vinden onder intensieve controle, zeker gedurende de eerste vier weken.

Informatie over de auteurs op pag. 485.

Correspondentie: dr. E.P. Walma,
Robert Kochlaan 1, 2871 LH Schoonhoven.

Dit artikel is eerder gepubliceerd als: Walma EP, Hoes AW, Van Dooren C, Prins A, Van der Does E. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double-blind randomized trial. BMJ 1997;315:464-8.

Inleiding

Diuretica behoren in de Westerse wereld tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen. Ongeveer 20 procent van de ouderen wordt er langdurig mee behandeld.¹⁻³ Hartfalen en hypertensie zijn de belangrijkste indicaties en het nut van diuretica bij deze aandoeningen is onomstreden. Onjuist voorschrijven, bijvoorbeeld op grond van een te kleine serie metingen bij hoge bloeddruk of door onvoldoende kritische evaluatie van de noodzaak voor herhaalreceptuur, leidt tot een onnodig hoge consumptie van diuretica. Dit is ongewenst, omdat de bijwerkingen ernstig kunnen zijn: hypokaliëmie, hyponatriëmie, dehydratie en acute hartdood.⁴⁻⁶

Met betrekking tot de medicamenteuze behandeling van hypertensie wordt doorgaans geadviseerd te streven naar dosisverlaging of stoppen, wanneer de bloeddruk gedurende één tot twee jaar goed gereguleerd is.⁷⁻⁹ Ten aanzien van de behandeling van hartfalen wordt, op basis van nieuwe inzichten omtrent de schadelijkheid van een door diuretica chronisch geactiveerd renine-angiotensinesysteem, steeds vaker geadviseerd om diuretica, naast ACE-remmers, zo laag mogelijk te doseren.¹⁰⁻¹²

Over de mogelijkheden om diuretica te staken bij patiënten met hartfalen zonder actuele vochtretentie, is slechts één gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd. Hierin werden diuretica vervangen door ACE-remmers.¹³ Verder werden de mogelijkheden om te stoppen bij patiënten die diuretica gebruikten wegens niet-cardiaal oedeem, onderzocht in een recente Nederlandse studie in de huisartspraktijk.¹⁴

Huisartsen zijn verantwoordelijk voor het leeuwendeel van de diureticavoor- schriften.¹ Wij onderzochten daarom in acht huisartsenpraktijken de effecten van stoppen met diureticagebruik bij ouderen.

Methoden

Protocol

Patiënten ≥65 jaar die minstens een half jaar diuretica hadden gebruikt zonder symptomen van hartfalen en met een goed

gereguleerde bloeddruk, vormden de doelpopulatie van het onderzoek. Deze patiënten werden opgespoord via de diureticavoor- schriften van het laatste half jaar in de geautomatiseerde bestanden van de betrokken apotheek en de deelnemende apotheekhoudende huisartspraktijken.

Op grond van gegevens uit de medische dossiers of van informatie uit een gestructureerde anamnese en lichamelijk onderzoek werden 268 van de 470 diureticabruikers uitgesloten. De redenen hiervoor waren:

- acuut hartfalen in de voorgeschiedenis, geoperationaliseerd als intraveneuze diuretische therapie dan wel ziekenhuisopname wegens acuut hartfalen (n=27);
- symptomen van hartfalen in de voorafgaande drie maanden (n=21);
- manifest hartfalen, gedefinieerd als een hartfalen-score (zie onder *follow-up*) >4 punten (n=39);
- gebruik van furosemide >80 mg/dag (n=26);
- gemiddelde van drie bloeddrukwaarden (twee bij huisbezoeken en één uit het dossier) >180/100 mmHg (n=21);
- hypercalciurie, nefrotisch syndroom of glaucoom (n=2);
- gebruik van een vaste combinatie van een diureticum met een bèta-blokker of een ACE-remmer (n=25);
- tripletherapie voor hypertensie met een diureticum, een bèta-blokker en een vaatverwijder (n=2);
- gebruik van een diureticum waarvoor geen placebo beschikbaar was (n=40);
- non-compliantie gedurende de run-in-fase van de trial (n=1).

Tenslotte weigerden 57 patiënten of hun behandelend arts deelname aan de trial, terwijl 7 patiënten om logistieke redenen niet konden worden ingesloten.

Om de indicatie voor diuretica bij de deelnemers aan de trial vast te stellen, werd door de huisartsen een vragenlijst ingevuld. De grootte van de onderzoekspopulatie was gebaseerd op de aannname dat een verschil van 20 procent in de primaire uitkomstvariabele tussen de interventies (stoppen of niet stoppen met diuretica) kli-

nisch relevant is. Voor de berekening werd een formule uit het boek van *Pocock* gebruikt.¹⁴

Het protocol werd goedgekeurd door de medisch ethische commissie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam en een schriftelijke *informed consent* werd verkregen van alle deelnemers.

Uitkomstvariabelen

De primaire uitkomstvariabele was ‘succesvol stoppen met diuretica’. Patiënten in de stopgroep die aan het einde van de zes maanden durende follow-up nog gebruikte onderzoeksmedicatie gebruikten, voldeden aan dit criterium.

De criteria om diuretische therapie voor te schrijven tijdens de follow-up waren:

- een hartfalenscore >4 punten;
- een gemiddelde systolische of diastolische waarde >180/100 mmHg van drie duplo bloeddrukmetingen tijdens drie afzonderlijke controlebezoeken.

Verder werden patiënten die van hun behandelend arts tijdens de follow-up-periode diuretica kregen voorgeschreven (bij voorbeeld wegens toegenomen kortademigheid), beschouwd als niet succesvol gestopt.

Veranderingen in de bloeddruk worden gepresenteerd als secundaire uitkomstvariabele.

Bepaling van baseline-variabelen en randomisatie

Tijdens de run-in-fase van 4 weken werd bij alle potentiële onderzoekspatiënten twee keer een huisbezoek afgelegd (door EPW of CvD) ter verkrijging van de baseline-gegevens.

- Bij het eerste bezoek werd alle diuretische medicatie die in het bezit was van de patiënt, ingenomen door de onderzoeksarts en vervangen door actieve onderzoeksmedicatie, overeenkomend met de door de patiënt gebruikte diuretica.
- Bij het tweede huisbezoek, aan het einde van de run-in-fase, werd iedere includeerbare patiënt at random toegewezen aan de stopgroep of de controlegroep. Er werd gestratificeerd voor leeftijd (65-79 en ≥80 jaar) en soort diureticum en gerandomiseerd in blokken van vier.

Bij patiënten die 40 mg/dag furosemide gebruikten werd eerst gedurende één week de dosis gehalveerd, om rebound-effecten zoveel mogelijk te voorkomen; bij gebruik van 80 mg/dag gebeurde dat tweemaal achtereenvolgend, beide keren gedurende 1 week. De dosishalveringen vonden onmiddellijk na de randomisatie plaats en werden uitgevoerd zonder de dubbele blinding te verbreken.

Randomisatielijsten en genummerde sets onderzoeksmedicatie werden gemaakt door de trial-apotheker van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam, evenals gesloten enveloppen met decoderingsinformatie voor noedsituaties.

Blindingsprocedure en therapietrouw

Het onderzoek had betrekking op een vijftal (combinaties van) diuretica:

- furosemide;
- chloortalidon;
- hydrochlothiazide/triamtereen;
- epitizide/triamtereen;
- triamtereen.

Hiermee werd 90 procent van alle prescripties van diuretica gedekt. Zowel de actieve medicatie als de bijbehorende placebo's werden geleverd door twee fabrikanten van generieke geneesmiddelen.

De randomisatielijst bleef in beheer bij de apotheker, gescheiden van het onderzoekscentrum in Schoonhoven. Van de verzegelde decoderingsenveloppen werd één exemplaar bewaard in het onderzoekscentrum en een tweede bij de patiënt thuis, voor noedsituaties. De code werd verbroken na de laatste gegevensverzameling bij het laatste huisbezoek aan de patiënt, of eerder als zich tijdens de follow-up een indicatie voordeed om diuretica voor te schrijven. In dat laatste geval was daarmee de primaire uitkomst en het eindpunt van het onderzoek bereikt.

De blinding werd gecontroleerd door één maand na de randomisatie de patiënt en de onderzoeksarts te vragen naar hun mening over de aard van de medicatie: placebo of actief? De therapietrouw werd gecontroleerd door de patiënt hiernaar te vragen tijdens elk follow-up-huisbezoek en door de tabletten te tellen. Tevens werd

aan het begin en aan het eind van het onderzoek bij iedere patiënt de serumdiureticacconcentratie van furosemide, chloortalidon of triamtereen gemeten door middel van hogedrukvloeistofchromatografie gecombineerd met een kwantitatieve ultravioletfluorescentietechniek.

Follow-up

Gedurende de follow-up werden de patiënten zes maal thuis bezocht door de onderzoeksartsen (EPW en CvD): 2 dagen, 1 en 2 weken, en 1, 3 en 6 maanden na de randomisatie. Symptomen van hartfalen werden vastgesteld aan de hand van een scorelijst:

- paroxysmale nachtelijke dyspnoe in de voorafgaande week (3 punten);
- dyspnoe bij inspanning in de voorafgaande week (2 punten);
- verhoogde centraal veneuze druk (2 punten);
- hartfrequentie >100/min (1 punt);
- hepatojugulaire reflux (1 punt);
- basaal crepiteren aan de longen (1 punt);
- galopritme (1 punt);
- tweezijdig pitting oedeem van de enkels (1 punt);
- hepatomegalie (1 punt).

Deze hartfalenscore werd getest in een apart valideringsonderzoek waarbij het klinische oordeel van een expertpanel dat over alle beschikbare informatie over de patiënten beschikte, de gouden standaard was. De AUC (area under ROC curve) bedroeg 0,87 tot 0,89, afhankelijk van de klinische graad van zekerheid van de diagnose hartfalen.¹⁶

Bloeddrukmetingen werden in duplo verricht bij de patiënt in zittende houding, met een Omron HEM403C automatische oscillometer die in een apart onderzoek valide was bevonden.¹⁷ Bij de eerste meeting werd vastgesteld aan welke arm de bloeddrukwaarde het hoogste was, en aan deze arm werden verder alle onderzoeksmetingen verricht.

Tijdens het baseline-onderzoek werd bij alle patiënten een elektrocardiogram gemaakt. De hartfalenscore – of in sommige gevallen een verkorte vorm hiervan –

en de bloeddrukwaarden werden bepaald tijdens de baseline- en alle follow-up-bezoeken.

Data-analyse

De frequentie van het ‘optreden van een indicatie voor diuretica’ in de stopgroep werd vergeleken met de frequentie in de controlegroep door het risicoverschil en de bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsintervallen te berekenen. Bij de Kaplan-Meier-analyse werden log rank testen toegepast. De effecten op de bloeddruk werden bepaald door de verschillen te berekenen van de gemiddelde verandering van bloeddrukwaarden tussen de groepen, en de bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsintervallen. Deze gemiddelde verandering werd berekend door de bloeddrukwaarde bij aanvang van het onderzoek af te trekken van de laatst beschikbare waarde in de follow-up-periode.

Analyses werden uitgevoerd volgens het ‘intention to treat’-principe. Bij patiënten die een onderzoekseindpunt bereikten voordat de 6 maanden voorbij waren, werd de laatste bloeddrukwaarde tevens toegewezen aan de nog volgende meetmomenten (‘carry forward’-analyse).

Tevoren was besloten subgroepanalyses uit te voeren naar leeftijd (65-79 en ≥80 jaar), geslacht en indicatie voor behandeling (hartfalen, hypertensie en niet-cardiaal oedeem). Met een interactietest werden de verschillen tussen de subgroepen statistisch getoetst.¹⁵

Resultaten

In totaal werden 202 patiënten ingesloten (53 mannen en 149 vrouwen). De indicaties voor diureticagebruik waren: hartfalen (42%), hypertensie (43%) en niet-cardiaal enkeloedeem (14%). Furosemide werd door 32% van de patiënten gebruikt, thiaziden (al dan niet in combinatie met triamtereen) door 60% en alleen triamtereen door 2%.

Na randomisatie waren er geen relevante verschillen tussen de stopgroep en de controlegroep (*tabel 1*).

Succesvol stoppen?

Tijdens de 6 maanden follow-up ontstond een indicatie voor diuretica bij 50 patiënten in de stopgroep en bij 13 in de controlegroep (risicoverschil 36%; 95%-betrouw-

baarheidsinterval 22-50%). De eerste 4 weken na randomisatie was de kans hierop het grootste (*figuur 1*). Het ontstaan van verschijnselen van hartfalen kwam het meest voor: 25 patiënten in de stopgroep

Tabel 1 Kenmerken van de behandelgroepen aan het begin van het onderzoek (gemiddelden ±SE of aantal patiënten)

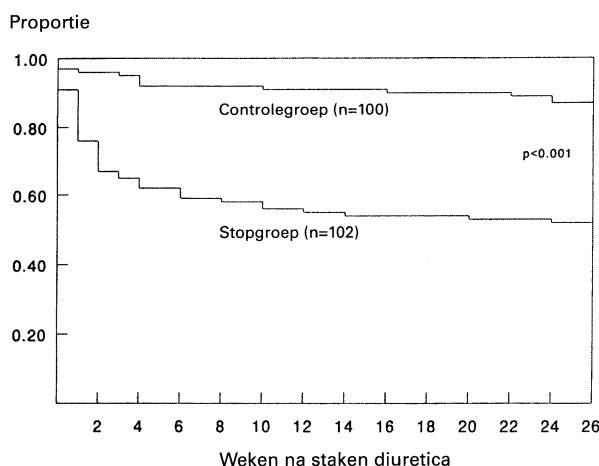
	Stopgroep (n=102)	Controlegroep (n=100)
Leeftijd (jaren)	76±1	76±1
Vrouwen	81	70
Indicatie voor diuretica		
– hartfalen	46	38
– hypertensie	42	46
– niet-cardiaal oedeem	13	15
– overig/onbekend	1	1
Hartfalen-score (0-13)	1,4±0,1	1,5±0,1
New York Heart Association classificatie		
1 (geen inspanningsbeperking)	82	77
2 (enige inspanningsbeperking)	16	19
3 (duidelijke inspanningsbeperking)	3	4
4 (ernstige inspanningsbeperking)	1	0
Systolische bloeddruk (mmHg)	147±2	147±2
Diastolische bloeddruk (mmHg)	81±1	81±1
Onregelmatige pols	26	28
Oud myocardinfarct op ECG	14	15
Soort diureticum		
– furosemide (inclusief combinaties met andere diuretica)	31	33
– thiazide (inclusief combinaties met triamtereen)	66	66
– triamtereen mono-therapie	5	2
Diureticumdosis		
<1 DDD	27	35
=1 DDD	68	55
>1 DDD	7	10
Duur van behandeling met diuretica (jaren)	7,2±0,5	7,6±0,6

DDD = Defined Daily Dose

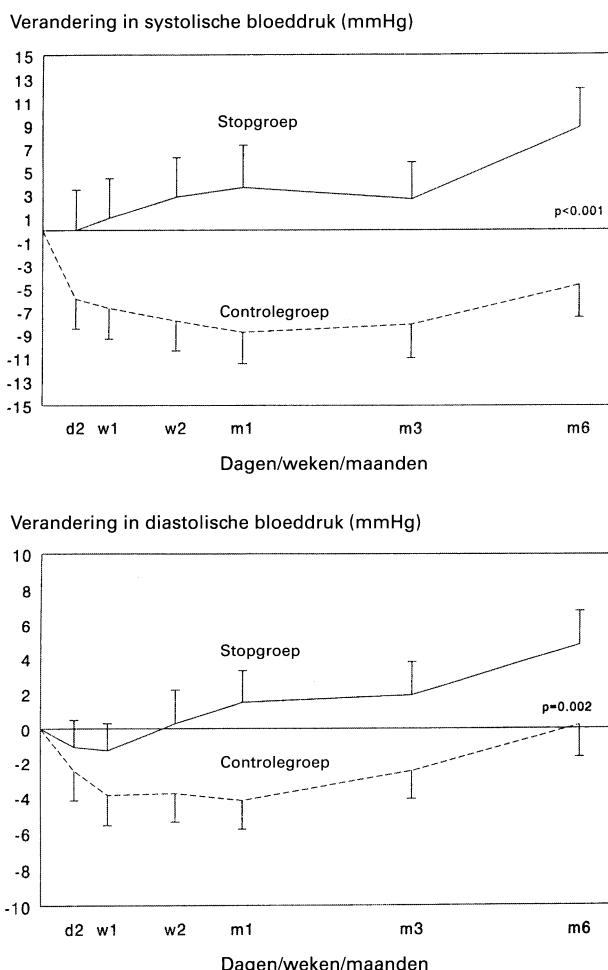
Tabel 2 Klinische criteria (gedefinieerd vóór het onderzoek) op grond waarvan diuretica noodzakelijk waren.

Criterium	Stopgroep (n=102)	Controlegroep (n=100)	Risicoverschil (%) (95%-BI)
Hartfalen*	25	4	21% (11-31)
Hypertensie*	9	5	4% (-3-11)
Diuretica voorgeschreven door behandelend arts wegens			
– kortademigheid	6	0	6% (1-11)
– niet-cardiaal enkeloedeem	4	1	3% (-1-8)
– overige klinische indicaties	6	3	3% (-1-7)
Totaal	50	13	36% (22-50)

* Het klinische criterium werd geclassificeerd als hartfalen als patiënten een hartfalen-score >4 punten hadden, en als hypertensie als de gemiddelde waarde van drie opeenvolgende duplo-bloeddrukmetingen bij verschillende huisbezoeken >180 mmHg systolisch of >100 mmHg diastolisch bedroeg.



Figuur 1 Kaplan-Meier analyse van de cumulatieve kans op succesvol stoppen met diuretica door ouderen



Figuur 2 Effect op de bloeddruk van stoppen met diuretica met 95%-betrouwbaarheidsintervallen

Bij patiënten die tijdens het onderzoek diuretica kregen voorgeschreven (in de stopgroep de hervatters en in de controlegroep degenen die extra diuretica nodig hadden), werden geen verdere bloeddrukmetingen verricht, en de laatst gemeten bloeddrukwaarde werd vooruitgeschoven naar de volgende tijdstippen.

en 4 in de controlegroep (*tabel 2*).

Gedurende de onderzoeksperiode overleed geen van de ingesloten patiënten; evenmin werd iemand met spoed in het ziekenhuis opgenomen wegens cardiale klachten.

Effecten op de bloeddruk

Het verschil tussen de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in de stopgroep en de controlegroep nam na het stoppen met de diuretica geleidelijk toe tot respectievelijk 13,5 (95%-betrouwbaarheidsinterval 9,2-17,8) mmHg en 4,6 (1,9-7,3) mmHg (*figuur 2*).

Subgroepanalyses

Bij patiënten met hartfalen als indicatie voor hun diureticagebruik moest na randomisatie vaker de diuretische medicatie worden hervat dan bij patiënten met hypertensie of niet-cardiaal enkeloedeem als indicatie. De percentages waren respectievelijk 65%, 38% en 23%, en de bijhorende risicoverschillen 57% (36-78%), 21% (2-40%) en 10% (-11-31%).

Bij vrouwen ontstond vaker een indicatie voor diuretica dan bij mannen; risicoverschil respectievelijk 40% (25-55%) en 26% (1%-51%). Ook de toename van de bloeddruk was bij vrouwen groter dan bij mannen, respectievelijk 16,3/5,9 mmHg en 5,3/-1,3 mmHg (interactietesten $p=0,03/p=0,04$).

Subgroepanalyses naar leeftijd leverden geen duidelijke verschillen op.

Blinding en therapietrouw

In totaal 62 procent van de gevraagde gissingen van patiënten naar hun indeling in stopgroep dan wel controlegroep was correct. Van de gissingen van de onderzoeksartsen was 65 procent correct. De dataanalist (EPW) bleef blind tot het moment dat de allocatiecodes in de SPSS-spreadsheet werden ingevoerd.

Op grond van de diureticaserumconcentraties aan begin en eind van het onderzoek, de tabletten tellingen en de vragen over het medicatiegebruik bij elk huisbezoek werd vastgesteld dat in beide groepen bij ten minste 90 procent van de patiënten sprake was van therapietrouw.

Beschouwing

Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat stoppen met diuretica bij oudere patiënten die vrij zijn van symptomen van hartfalen en hypertensie, vaak leidt tot een exacerbatie van hartfalen of een stijging van de bloeddruk. Ondanks de voorselectie van 202 uit 470 langdurige diureticabruikers, ontstond bij 49 procent van de patiënten in de stopgroep een hervattingsindicatie, terwijl een dergelijke indicatie bij slechts 13 procent van de patiënten in de controlegroep ontstond (risicoverschil 36% (95%-betrouwbaarheidsinterval 22-50%). Het risicoverschil was het grootst bij patiënten met hartfalen als indicatie voor hun diureticagebruik.

De interne validiteit van ons onderzoek was groot door het gekozen dubbelblinde design. De uitkomsten waren relatief hard en de blinding was grotendeels geslaagd. Daarbij komt dat de grootte van het gevonden verschil tussen de groepen zeer overtuigend is. De externe validiteit mag zeker als acceptabel worden beschouwd, omdat de prevalentie van diureticavoor- schriften in de acht onderzochte praktijken overeenstemde met de prevalentie in een groot bevolkingsonderzoek.¹⁸

De overgrote meerderheid van de problemen ontstond in de eerste vier weken na het stoppen met de diuretica. Dit betekent dat, ondanks de halveringsprocedure bij patiënten die meer dan 20 mg furosemide per dag gebruikten, rebound-verschijnselen zeker niet kunnen worden uitgesloten. Een voorzichtiger uitsluiptregime zou kunnen leiden tot een groter aantal succesvolle stoppogingen.

Stoppen met diuretica leidde tot een aanzienlijke bloeddrukstijging. Een groot deel van het verschil in bloeddruk tussen de onderzoeks groepen werd evenwel veroorzaakt door een bloeddruk daling in de controlegroep. Dit kan worden verklaard door afname van stress bij patiënten bij vervolgmetingen. De stijging van de bloeddruk met gemiddeld 13,5/4,6 mmHg bij patiënten van gemiddeld 76 jaar met een gemiddelde uitgangsbloeddruk van 147/81 mmHg, kan in het algemeen be-

schouwd worden als ongewenst, omdat het risico op hartvaatziekten toeneemt; bij een aantal patiënten zal de bloeddrukstijging een gevolg zijn geweest van een correctie van een relatieve dehydratietoe- stand.

Het effect van stoppen met diuretica op de bloeddruk en op de kans op een exacerbatie van hartfalen was aanzienlijk groter bij vrouwen dan bij mannen. In de literatuur zijn ten aanzien van effecten van thiaziden slechts marginale verschillen tussen mannen en vrouwen beschreven.¹⁹ Een goede verklaring voor dit sekseverschil ontbreekt dan ook.

In dit onderzoek werden patiënten ingesloten die diuretica gebruikten wegens hartfalen, hypertensie en niet-cardiaal enkeloedeem. De reden om zo'n heterogene groep te bestuderen, vloeide voort uit onze vraagstelling: hoeveel ouderen die langdurig diuretica gebruiken, kunnen daarmee stoppen zonder nadelige klinische effecten? Uit subgroepanalyses bleek dat exacerbaties van hartfalen inderdaad het frequentst optrad bij patiënten die ook wegens hartfalen met diuretica werden behandeld, maar hartfalen trad ook op bij patiënten met hypertensie en niet-cardiaal oedeem. Hypertensie is een belangrijke risicofactor voor hartfalen en de mogelijkheid bestaat dat tijdens een langdurige behandeling van hoge bloeddruk geleidelijk hartfalen ontstaat, dat gemaskeerd blijft door het diureticagebruik. Bij patiënten in de groep 'niet-cardiaal enkeloedeem' kan in een aantal gevallen toch sprake zijn geweest van hartfalen.

Veel vroegere onderzoeken naar de effecten van stoppen met diuretica waren ongecontroleerd en van de gecontroleerde onderzoeken waren slechts enkele placebo-gecontroleerd.^{20,21} De noodzaak voor een controlegroep om natuurlijk-belooppeffecten en neveneffecten die niet berusten op de farmacologische interventie, te kunnen onderscheiden van de farmacologische effecten van het stoppen met diuretica, blijkt uit de resultaten van dit onderzoek: niet alleen moet 49 procent van de patiënten in

de stopgroep hun diuretische medicatie hervatten, daarnaast ontstond bij 13 procent van de patiënten in de controlegroep – die gewoon doorgingen met de diureticamedicatie – een vergelijkbaar primair eindpunt, i.c. een indicatie voor diuretica. Het percentage patiënten dat in problemen komt *na* het stoppen met diuretica is 49 procent, het percentage dat in problemen komt *door* het stoppen 36 procent (49 minus 13). Verder werden bloeddrukverschillen tussen de groepen in dit onderzoek grotendeels veroorzaakt door een daling van de bloeddruk in de controlegroep, een resultaat dat in een ongecontroleerd onderzoek zou zijn gemist.

Het percentage patiënten dat kon stoppen met diuretica was in dit onderzoek kleiner dan in voorgaande onderzoeken. In twee vroegere gerandomiseerde onderzoeken werden de effecten van stoppen met diuretica bestudeerd bij 106 patiënten in een geriatrische kliniek en 77 patiënten in diverse geriatrische instellingen, met een follow-up van respectievelijk 3 en 12 maanden.^{20,21} De percentages succesvol gestopten bedroegen 76 en 71 procent, tegen 51 procent in ons onderzoek. De risicoverschillen voor 'noodzaak tot hervattung van diuretische therapie' waren slechts 16 procent (95%-BI 2-30%) en 8 procent (95%-BI -12-28%), waar wij een risicoverschil vonden van 36 procent (95%-BI 22-50%). Het belangrijkste verschil tussen deze onderzoeken en het onze betreft de patiëntenpopulatie die in de twee eerdere onderzoeken beperkt was tot geïnstitutionaliseerde patiënten. Kennelijk komt onnodig voorschrijven van diuretica in deze groep vaker voor.

Hoewel de effectiviteit van diuretica bij hartfalen en hypertensie niet aan de orde is, wordt regelmatig herbeoordeling van de indicatie gewettigd door de potentiële bijwerkingen. Overmatig geneesmiddelgebruik is bij ouderen een erkend en regelmatig voorkomend probleem, dat steeds aandacht behoeft.²¹ Het is echter zo dat bij 49 procent van de patiënten in ons onderzoek hervattung van diuretica binnen zes maanden nodig was. Daar komt bij dat ook

onder de patiënten die in het onderzoek als succesvol gestopt werden geëvalueerd, in een aantal gevallen toch een toename van kortademigheid bij inspanning of een in theorie ongunstige bloeddrukstijging werd vastgesteld.

Wij concluderen dan ook dat het stoppen met diuretica bij ouderen in de meeste gevallen meer nadelen dan voordelen met zich meebrengt. Pogingen om diuretica te stoppen vereisen intensieve controle, zeker in de eerste vier weken, en bij patiënten met chronisch hartfalen zonder verschijnselen van overvulling is geheel staan van diuretica in het algemeen niet aan te bevelen.

Auteurs

Instituut Huisartsgeneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam.

- dr. E.P. Walma, huisarts;
 - C. van Dooren, huisarts;
 - dr. A. Prins, emeritus hoogleraar huisartsgeneeskunde;
 - dr. E. van der Does, emeritus hoogleraar huisartsgeneeskunde.
- Afdeling Epidemiologie en Biostatistiek, Erasmus Universiteit Rotterdam.

- dr. A.W. Hoes, arts-epidemioloog.

Dankbetuiging

Het onderzoek werd gesubsidieerd door de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO subsidienummer 920-01-173). Wij danken verder:

- de huisartsen J.B. Goutier, H.M.N.M. Groothuis, F.J.H. van Eijk, F.S. Boukes, G.B. de Kool, J.P. van Ewijk, H.R. van Bekkum, L.J. Berg, H.H. Brandsen en H.M.C.M. Reiners voor hun medewerking;
- de apothekers dr. P.J. Roos, drs. I.C. de Graaf, dr. J.W. Meilink van het Academisch ziekenhuis Dijkzigt Rotterdam voor hun bijdrage aan de

- randomisatieprocedure en de preparatie van de experimentele medicatie;
- prof.dr. F.A. de Wolf van de afdeling Humane Toxicologie, dr. L.M.S. Stolk en mw. L.S. Chandi van de apotheek van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam voor het bepalen van serumspiegels van diuretica;
- M.J.W. Götte, arts-assistent in opleiding tot cardioloog voor zijn beoordeling van de ECG's;
- prof.dr. D.E. Grobbee en prof.dr. W.H. Birkenhäger voor hun commentaar op eerdere versies van dit artikel;
- mw. I. van Heugten en mw. M. Bodenstaff voor hun secretariële ondersteuning.

Literatuur

- 1 Cartwright A, Smith C. Elderly people, their medicines and their doctors. London: Routledge, 1988.
- 2 Stewart RB, Moore MT, May FE, et al. A longitudinal evaluation of drug use in an ambulatory elderly population. *J Clin Epidemiol* 1991;44: 1353-9.
- 3 Chrischill EA, Foley DJ, Wallace R, et al. Use of medications by persons 65 and over: data from the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *J Gerontol* 1992;47:M137-44.
- 4 McInnes GT. Diuretics. In: Dukes MNG, editor. Meyler's side effects of drugs. Amsterdam: Elsevier, 1992. p. 491-512.
- 5 Siscovick DS, Raghuhanathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330:1852-7.
- 6 Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, et al. Diuretics, β -blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995; 123:481-7.
- 7 The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VI). National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997.
- 8 Sever P, Beevers G, Bulpitt C, et al. Management guidelines in essential hypertension: report of the second working party of the British Hypertension Society. *BMJ* 1993;306:983-7.
- 9 Walma EP, Grundmeijer HGML, Thomas S, et al. NHG-Standaard Hypertensie. *Huisarts Wet* 1997;40:598-617.
- 10 Konstam M, Dracup K, Baker D, et al. Heart failure: evaluation and care of patients with left-ventricular systolic dysfunction. Clinical practice guideline, number 11. Rockville: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) of the U.S. Department of Health and Human Services, 1994.
- 11 Workshop Pharmacological Treatment of Heart Failure of the Swedish Medical Products Agency. Pharmacological treatment of heart failure. Uppsala: Lakemedelsverket, 1993.
- 12 Walma EP, Bakx HCA, Besselink RAM, et al. NHG-Standaard Hartfalen. *Huisarts Wet* 1995; 38:300-16.
- 13 Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF, et al. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery diseases or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;73:881-6.
- 14 De Jonge JW, Knottnerus JA, Van Zutphen WM, et al. Short term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. *BMJ* 1994; 308:511-3.
- 15 Pocock SJ. Clinical trials. A practical approach. Chichester: John Wiley & Sons, 1983.
- 16 Mosterd A, Deckers JW, Hoes AW, et al. Classification of heart failure in population based research. An assessment of six heart failure scores. *Eur J Epidemiol* 1997;13:491-502.
- 17 Walma EP, Van Dooren C, Van der Does E, et al. Accuracy of an oscillometric automatic blood pressure device: the Omron HEM403C. *J Hum Hypertens* 1995;9:169-74.
- 18 Grobbee DE, Van der Bom JG, Bots ML, et al. Coronaire hartziekten bij ouderen; het ERGO-onderzoek. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1995;139: 1978-82.
- 19 MRC Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291:97-104.
- 20 Burr ML, King S, Davies HEF, Pathy MS. The effects of discontinuing longterm diuretic therapy in the elderly. *Age Ageing* 1977;6:38-445.
- 21 Myers MG, Weingert ME, Fisher RH, et al. Unnecessary diuretic therapy in the elderly. *Age Ageing* 1982;11:213-21.
- 22 Fink A, Siu AL, Brook RH, et al. Assuring the quality of health care for older persons: an expert panel's priorities. *JAMA* 1987;258:1905-8. ■

Abstract on page 490.

Beschouwing

Toen Hornstra deze brief schreef, was hij 70 jaar: een oudere die een lange periode in de ontwikkeling van de geneeskundige zorg kon overzien. Ruim veertig jaar; hij deed artsexamen in 1924.

Op zichzelf was het krijgen van een dergelijke brief van een vroegere promotor natuurlijk al stimulerend: je ben klaarblijkelijk met iets bezig wat ook anderen de moeite waard vinden. Als ik terugdenk aan deze periode, weet ik dat veel huisartsen er in die tijd van overtuigd waren dat zij belangrijk werk deden en dat mensen tekort zouden komen als alleen de specialisten het voor het zeggen hadden.¹³ In de Studiegroep Alphen a/d Rijn, die wij al vóór het NHG bestond hadden opgericht, wisselden wij onze gedachten hierover uit en stimuleerden wij elkaar.¹⁴ Als er al een draak was waartegen wij vochten, was dat de specialist, die – volgens ons – pas iets van het vak begreep als hij vóór zijn specialisatie een tijd huisarts was geweest. De waarde van de huisarts werd niet erkend en zijn deskundigheid betwijfeld. Als student hadden we dat ook steeds weer gehoord: de huisarts deed altijd alles ver-

keerd en de patiënt werd pas goed behandeld zodra de specialist er bij kwam.

Wat dat betreft dreigt de tegenwoordige ontwikkeling dezelfde kant uit te gaan. Het wetenschappelijk onderzoek bijvoorbeeld vindt nauwelijks meer plaats door huisartsen die gegrepen zijn door de problematiek van hun patiënten, maar staat onder druk van de faculteiten en de subsidiegevers die alleen geld hebben voor onderzoek binnen hun ‘aandachtsveld’. Naar mijn mening is de huisarts tegenwoordig te bescheiden en kan hij belangrijk wetenschappelijk onderzoek doen, dat alleen vanuit de huisartspraktijk gedaan kan worden.

Misschien valt te overwegen het NHG-Jaaronderzoek weer eens op te zetten.

Literatuur

- 1 Werkgroep Scholing van het Nederlands Huisartsen Genootschap. Interim-Rapport Huisarts en universiteit. Utrecht, 1968.
- 2 Hogerzeil HHW. Rede op het eerste N.H.G.-congres 29-12-1956. *Huisarts Wet* 1957;1:5-11.
- 3 Mackenzie J. *The future of medicine*. London: Oxford University Press, 1919.
- 4 Buma JT. *De huisarts en zijn patiënt*. Amsterdam: Universitaire Pers, 1950.
- 5 Buma JT. Grondslagen van het medisch denken en handelen. *Schets ener encyclopaedie der geneeskunst [Dissertatie]*. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1949.
- 6 Preparation of the physician for general practice. Geneva: World Health Organization, 1963.
- 7 Lindeboom GA. *Dutch medical biography*. Amsterdam: Rodopi, 1984.
- 8 Hornstra R. Het wetenschappelijk onderzoek en de huisarts. Een pree-advisie op verzoek uitgebracht aan de Utrechtse Universiteit namens de Faculteit der Geneeskunde. Universiteit en Hogeschool 1956;2:226-31.
- 9 Van Es JC. *In memoriam Prof.R. Hornstra*. *Huisarts Wet* 1974;17:2-3.
- 10 Van Es JC, Doeelman F, Van der Pas JHR, et al. Maatschappelijke gezondheidszorg in perspectief. Essays aangeboden aan prof. R. Hornstra bij zijn afscheid als hoogleraar. Assen: Van Gorcum, 1968.
- 11 Van der Duim-Rogers JA, Huisman FG, Van der Kroeg R, et al. *Bibliografie hoogleraren Sociale Geneeskunde en hun promovendi in de jaren 1865-1990*. Groningen: Universiteitsdrukkerij, 1995.
- 12 Van der Werf GTh. *Huisarts en Universiteit*. In: Aulbers BJM, Bremer GJ, redactie, *De huisarts van toen*. Rotterdam: Erasmus Publishing, 1995.
- 13 Ten Cate RS, Huygen FJA, Hogerzeil HHW, et al. In het perspectief van toen. Dertig jaar Nederlands Huisartsen Genootschap. Lelystad: Meditekst, 1988.
- 14 Nooter J, Bremer GJ. De studiegroep Alphen a/d Rijn. De geschiedenis van een NHG-studiegroep, 1956-1982. *Huisarts Wet* 1987;30:314-6.

Abstract

Walma EP, Hoes AW, Van Dooren C, Prins A, Van der Does E. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double-blind randomized trial. *Huisarts Wet* 1998;41(10):480-5.

Originally published as Walma EP, Hoes AW, Van Dooren C, Prins A, Van der Does E. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double-blind randomized trial. *BMJ* 1997;315:464-8.

Objectives Approximately 20% of the elderly use long-term diuretic medication, but there is doubt whether prolonged diuretic medication on such a large scale is necessary. We performed a study to assess what proportion may successfully be withdrawn from diuretic therapy.

Design Double-blind randomized controlled trial with a 6 months follow-up period.

Setting General practice.

Subjects 202 patients on long-term diuretic therapy without manifest heart failure or hypertension.

Interventions Patients were allocated to either placebo (withdrawal group, n=102) or continuation of their diuretic treatment (control group, n=100).

Main outcome measure Occurrence of clinical conditions requiring diuretic therapy based on fixed criteria.

Results During the 6 months follow-up period, diuretic therapy was required in 50 patients in the withdrawal group and in 13 patients in the control group (risk difference (RD) 36%;

95%CI 22 to 50%). Heart failure was the most frequent cause of prescribing diuretic therapy (n=25). Cessation of diuretic therapy caused a mean increase in systolic and diastolic blood pressure of 13.5 (95%CI 9.2 to 17.8) and 4.6 mmHg (95%CI 1.9 to 7.3), respectively.

Conclusion Withdrawal of long-term diuretic treatment in elderly patients leads to symptoms of heart failure or increase in blood pressure levels to hypertensive values in the majority of cases. Any attempt to withdraw diuretic therapy requires careful monitoring conditions, notably during the initial four weeks.

Correspondence Dr. E.P. Walma, Robert Kochlaan 1, 2871 LH Schoonhoven, The Netherlands.