

Recrutering en selectie in een huisartspraktijk van deelnemers aan een internationale hypertensietrial

M. KERSSEBOOM
A.W. HOES
A. PRINS

Kersseboom M, Hoes AW, Prins A. Recrutering en selectie in een huisartspraktijk van deelnemers aan een internationale hypertensietrial. Huisarts Wet 1998;41(12):561-4.

Achtergronden Veel geneesmiddelen trials worden uitgevoerd bij een selecte patiëntengroep en zo rijst de vraag of de resultaten wel generaliseerbaar zijn. Wij vroegen ons af welke relevante verschillen er waren tussen de patiënten met een geïsoleerde systolische hypertensie die vanuit een huisartspraktijk werden aangemeld voor deelname aan een grote hypertensietrial, en de patiënten die daarvoor niet werden aangemeld.

Methoden Het onderzoek vond plaats in een groepspraktijk met 7200 patiënten. In het kader van de recrutering van deelnemers aan de multicenter-trial Syst-Eur werd een screeningsonderzoek verricht naar het vóórkomen van cardiovasculaire risico-indicatoren bij 805 60-plussers (respons 68 procent). Vervolgens werden de kenmerken van patiënten die werden aangemeld bij de trialorganisatie (n=32) vergeleken met de kenmerken van de patiënten die wel voldeden aan de inclusiecriteria, maar niet werden aangemeld (n=98).

Resultaten Leeftijd, prevalentie van angina pectoris en vierjaarssterfte waren lager in de aangemelde groep, terwijl de gemiddelde systolische bloeddruk hoger was. Andere verschillen tussen beide groepen werden niet gevonden.

Conclusie Het verdient aanbeveling, bij de presentatie van trialresultaten duidelijker dan nu meestal gebeurt, de kenmerken van de niet-ingesloten patiënten te rapporteren, zodat meer inzicht wordt verkregen in de generaliseerbaarheid van de resultaten.

Instituut Huisartsgeneeskunde,
Erasmus Universiteit Rotterdam, Postbus 1738,
3000 DR Rotterdam.

Drs. M. Kersseboom, arts; prof.dr. A.W. Hoes,
arts, klinisch epidemioloog, thans verbonden aan
het Julius Centrum voor Patiëntgebonden
Onderzoek en Vakgroep Huisartsgeneeskunde,
Academisch Ziekenhuis/Universiteit Utrecht;
prof.dr. A. Prins, emeritus-hoogleraar
huisartsgeneeskunde.

Correspondentie: prof.dr A. Prins.

Inleiding

Voorafgaand aan een interventietrial wordt over het algemeen een populatie geselecteerd om geschikte deelnemers te recruter. Meestal wordt uiteindelijk maar een klein deel van de geselecteerde populatie opgenomen in de trial. Zo werden voor de Amerikaanse 'Systolic Hypertension in the Elderly Program'-studie (SHEP) 447.921 mensen van 60 jaar en ouder geselecteerd, van wie er uiteindelijk slechts 4.736 deelnamen aan het onderzoek.¹ De gepubliceerde onderzoeksresultaten zijn gebaseerd op deze geselecteerde groep, terwijl vaak weinig gegevens bekend zijn over de niet-deelnemers. Men kan zich dan ook afvragen of de resultaten van een dergelijk onderzoek bruikbaar zijn in de dagelijkse praktijk.

De SHEP-studie was tot voor kort de enige grote trial waarin de effecten van medicamenteuze behandeling van patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie werden onderzocht. Recent zijn echter de resultaten van een ander groot onderzoek gepubliceerd: Syst-Eur is een Europese multicenter-trial bij mensen van 60 jaar en ouder met geïsoleerde systolische hypertensie.²⁻⁴ Voor dit onderzoek werden ook patiënten uit een huisartspraktijk in Krimpen aan den IJssel gerecruteerd. Dit gaf de mogelijkheid meer inzicht te krijgen in het selectieproces bij het insluiten van deelnemers aan de trial. Wij stelden ons met name de vraag of er relevante verschillen waren tussen potentiële deelnemers die door de huisartsen werden aangemeld bij de organisatie van de trial, en potentiële deelnemers die niet werden aangemeld.

Methoden

Het onderzoek is uitgevoerd in een groepspraktijk met 7200 patiënten in Krimpen aan den IJssel. Om deelnemers te werven voor Syst-Eur werd in deze praktijk in 1991-1992 een screeningsonderzoek verricht naar het vóórkomen van cardiovasculaire ziekten en risicofactoren bij personen van 60 jaar en ouder. Zo nodig

vond het screeningsonderzoek plaats bij de patiënt thuis.

Door overlijden, verhuizen of opname in een verpleeghuis konden 38 ouderen niet worden uitgenodigd. Dertig ouderen hadden deelgenomen aan de pilotstudie met een enigszins afwijkend onderzoeksprotocol, en werden eveneens uitgesloten. Tenslotte werden honderd ouderen met ernstige lichamelijke en/of geestelijke aandoeningen op advies van hun huisarts niet uitgenodigd.

In totaal werden 1002 ouderen uitgenodigd, van wie er 197 afzagen van deelname. De belangrijkste redenen waren 'reeds voldoende medische controle' (n=68) en 'geen tijd of geen zin' (n=41). Uiteindelijk werden 805 ouderen geselecteerd; dat is 68 procent van de totale praktijkpopulatie van 60 jaar en ouder.

De bloeddruk tijdens het screeningsonderzoek in de huisartspraktijk werd in duplo gemeten met een geijkte kwikmanometer. Bij een gemiddelde systolische bloeddruk tussen 160 en 220 mmHg en een gemiddelde diastolische bloeddruk <95 mmHg werd gesproken van geïsoleerde systolische hypertensie en kon de patiënt worden verwezen naar het trialcentrum (*kader*).

Tijdens de recrutingsfase van de trial waren drie groepen patiënten te onderscheiden:

A patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie tijdens de screening die niet werden verwezen naar het onderzoekscentrum van Syst-Eur.

B patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie die wél werden verwezen naar het onderzoekscentrum, maar niet gingen meedoen aan de trial;

C patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie die werden verwezen naar het onderzoekscentrum en vervolgens ook gingen meedoen met de trial.

Wegens de kleine aantallen in de groepen B en C werden deze twee groepen voor de analyse samengevoegd. Variabelen die werden vergeleken tussen groep A en groep B+C waren: geslacht, leeftijd, bloeddruk, medicatiegebruik ten tijde van de screening, prevalentie van cardiovasculaire aandoeningen, comorbiditeit en de

sterfte vanaf de screeningsperiode (1991) tot augustus 1995 (tabel 1). Een ziekte werd als aanwezig beschouwd wanneer deze in het dossier van de patiënt bij de huisarts stond geregistreerd. Tijdens het screeningsonderzoek (1991) werd het dossier samen met de patiënt doorgesproken en zo nodig gecorrigeerd. Gegevens over de sterfte werden verkregen uit het elektronisch medisch dossier van de huisarts.

Verschillen in dichotome variabelen werden getoetst met de chi-kwadraattoets, verschillen in continue variabelen met de Student t-toets.

De redenen om patiënten uit groep A niet aan te melden voor de trial, waren vrijwel nooit vastgelegd. Om hiervan toch een indruk te krijgen, probeerden twee artsen uit de groepspraktijk deze redenen onafhankelijk van elkaar te reconstrueren aan de hand van de patiëntendossiers. Bij een gebrek aan overeenstemming gaf de mening van de eerste auteur de doorslag. Redenen waarom de patiënten uit groep B niet met Syst-Eur begonnen, werden achterhaald via het dossier in het onderzoekcentrum in het Dijkzigtziekenhuis.

Resultaten

Bij 130 van de 805 onderzochte 60-plus-sers (16 procent) werd in het kader van het screeningsonderzoek geïsoleerde systolische hypertensie vastgesteld. Slechts 32 van deze patiënten werden verwezen naar de organisatie van Syst-Eur. Van deze 32 patiënten zijn er uiteindelijk 18 gestart met Syst-Eur (figuur).

De gemiddelde leeftijd in groep A was 74 jaar, tegen 69 jaar in groep B+C ($p=0,006$; tabel 1). De gemiddelde systolische bloeddruk tijdens het screeningsonderzoek was hoger bij groep B+C. Angina pectoris in de voorgeschiedenis werd vaker gerapporteerd in groep A (18 procent) dan in groep B+C (3 procent; $p=0,042$). De sterfte in de vierjaarsperiode volgde op het screeningsonderzoek bedroeg 19 procent in groep A, en 3 procent in groep B+C ($p=0,037$). Voor het overige werden

niet of nauwelijks verschillen tussen de twee groepen vastgesteld.

Waarom de 98 patiënten uit groep A niet waren doorgestuurd, was moeilijk te

achterhalen (tabel 2); bij 23 patiënten bleek dat zelfs onmogelijk. De belangrijkste redenen waren lichamelijke beperkingen en/of psychische problemen.

Syst-Eur

Inclusiecriteria

voor deelname aan Syst-Eur waren:
Ouderen >60 jaar met een zittend gemeten systolische bloeddruk tussen 160 en 220 mmHg en een zittend gemeten diastolische bloeddruk <95 mmHg en een staand gemeten systolische bloeddruk van minimaal 140 mmHg.

Exclusiecriteria waren:

- een systolische hypertensie waarvoor een specifieke medische of chirurgische behandeling noodzakelijk was;
- retinabloedingen of papiloedeem;
- hartfalen;
- aneurysma dissecans;
- serumcreatinine >180 micromol/l;
- ernstige epistaxis, CVA, hartinfarct in het jaar voorafgaand aan de trial;
- dementie;
- aandoening die zitten of staan onmogelijk maakte;

- een ernstige cardiovasculaire of niet-cardiovasculaire comorbiditeit.³

Syst-Eur bestond uit twee delen. Het eerste deel was een run-in-periode. Hierin kreeg de patiënt gedurende drie maanden enkelblind een placebo. Voordat gestart werd met de run-in-periode, moest de patiënt alle antihypertensiva staken. Deel twee bestond uit een dubbelblind gerandomiseerde studie met een behandelingsgroep en een controlegroep, gerandomiseerd in het trialcentrum in Leuven. De behandelingsgroep startte met nitrendipine, dat zo nodig werd gecombineerd met of vervangen door enalapril, hydrochlorothiazide of beide. De streefwaarde was een systolische bloeddruk <150 mmHg met een daling van minstens 20 mmHg.² Een patiënt die aan de run-in-periode ging deelnemen, werd in onze analyse beschouwd als een Syst-Eur-deelnemer.

Tabel 1 Verschillen in onderzochte kenmerken tussen de patiënten met geïsoleerde hypertensie die werden doorgestuurd naar de Syst-Eur-onderzoekers (B+C) en degenen die niet werden doorgestuurd (A). Gemiddelde waarden (tussen haakjes standard error) en prevalenties (%)

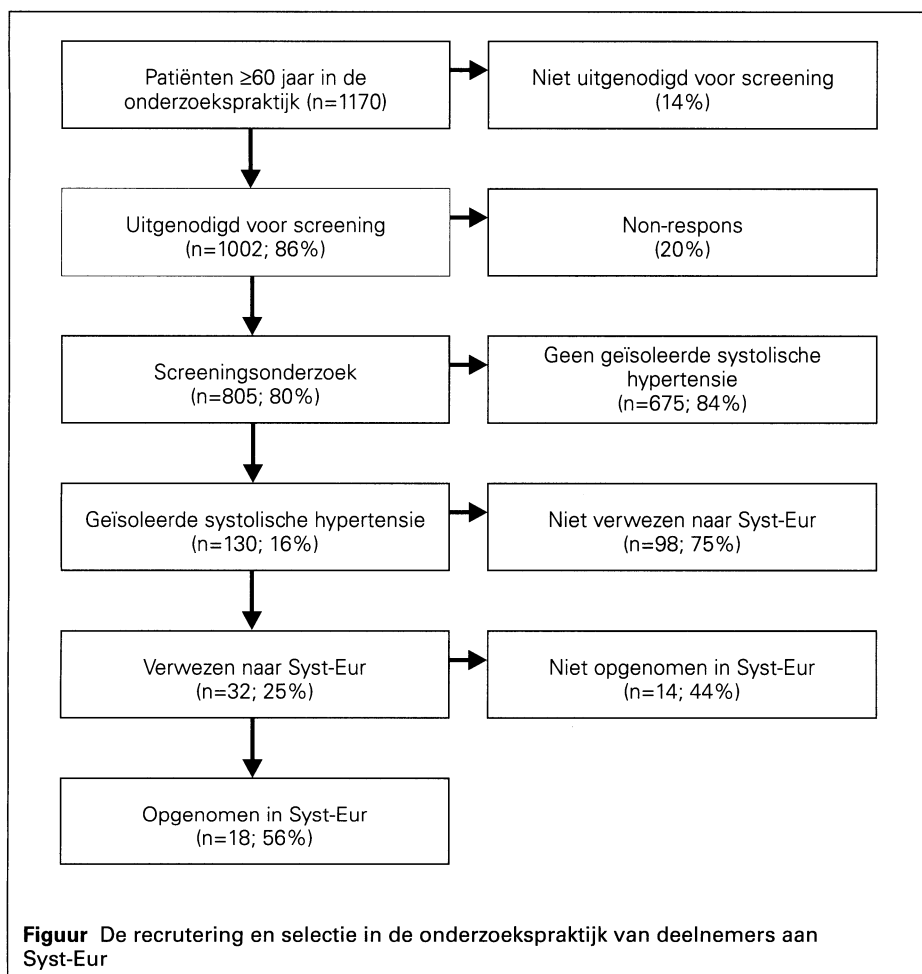
Variabelen	A n=98	B+C n=32	p-waarde
Leeftijd (jaren)	73 (1)	69 (1)	0,006
Mannelijk geslacht (%)	36	41	0,773
Gemiddelde systolische bloeddruk (mmHg)*	170 (1)	176 (2)	0,027
Gemiddelde diastolische bloeddruk (mmHg)*	84 (1)	84 (1)	0,607
Aantal bloeddrukmetingen	6 (0,3)	7 (0,3)	0,035
Antihypertensivagebruik (%)*	38	34	0,894
Aantal overledenen tot augustus 1995 (%)	19,4	3,1	0,037
<i>Voorgeschiedenis cardiovasculaire aandoeningen</i>			
- myocardinfarct (%)	8,2	12,5	0,701
- angina pectoris (%)	18,4	3,1	0,042
- atriumfibrilleren (%)	7,1	3,1	0,679
- overige cardiovasculaire aandoeningen (%)	4,1	6,3	0,636
<i>Voorgeschiedenis comorbiditeit</i>			
- neoplasmata (%)	8,2	3,1	0,451
- psychische en psychiatrische stoornissen (%)	7,1	3,1	0,679

* ten tijde van het screeningsonderzoek.

Veertien patiënten die wel bij de onderzoekers van Syst-Eur waren aangemeld, werden niet opgenomen in de trial. De belangrijkste reden hiervoor was dat de tensie zo-

als gemeten in het trialcentrum niet voldeed aan de criteria voor geïsoleerde systolische hypertensie (8x). Twee patiënten vonden deelname te belastend en bij

één patiënt ontstonden complicaties na het uitsluipen van de medicatie in de run-in-periode. Bij drie patiënten werd geen reden van uitsluiting teruggevonden.



Beschouwing

Uiteindelijk deed slechts 14 procent van alle gescreeende patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie in deze huisartspraktijk mee aan de trial.

De groep patiënten die werd aangemeld, was jonger dan de niet-aangemelde groep. Dit kan verklaard worden doordat oudere mensen minder geneigd zijn om energie in een onderzoek te steken en vaker lichamelijke en/of psychische beperkingen ondervinden. Dit laatste werd ook bij het onderzoek naar de reden van niet-aanmelden gevonden. Verder werd een hogere systolische bloeddruk gevonden in de groep die werd aangemeld. Ongetwijfeld vormde een hogere systolische bloeddruk een extra stimulans voor deelname.

De grotere sterfte in de groep die niet werd aangemeld, is opvallend en is waarschijnlijk een reflectie van de hogere leeftijd en slechtere gezondheidstoestand van de niet-deelnemers (tabel 2). Het groter aantal patiënten met angina pectoris in de voorgeschiedenis in groep A is goed verklaarbaar, als we overwegen dat de huisarts deze aandoening in de praktijk vaak zal hebben gehanteerd als exclusiecriteria, omdat hij het staken van antihypertensiva (bijvoorbeeld de bètablokker) niet verantwoord achtte.

Het feit dat er wat betreft een groot aantal andere variabelen geen verschillen werden gevonden tussen de groepen, kan deels worden verklaard door de beperkte omvang van de groepen. Dit had ook tot gevolg dat een vergelijking tussen de groepen B en C onmogelijk was.

Van de in totaal 8926 patiënten die waren aangemeld bij de Europese onderzoekcentra van Syst-Eur, werden er uiteindelijk 4695 gerandomiseerd (53 procent). De resultaten van Syst-Eur komen overeen met resultaten van de SHEP-trial. De incidentie van CVA was 42 procent (95%-

Tabel 2 Redenen waarom 98 potentiële deelnemers aan de trial door hun huisarts niet werden doorgestuurd naar de organisatie van Syst-Eur*

Patiënt wil niet	10
Patiënt heeft lichamelijke beperkingen (zoals ernstige reumatische klachten en verminderde ADL)	46
Patiënt is psychisch ongeschikt voor het onderzoek (zoals carcinofobie, neurastenie, chronische depressies)	11
Door sociale omstandigheden is de patiënt niet geschikt (een voorbeeld is dat patiënt voor activiteiten sterk afhankelijk is van de kinderen)	7
Overige redenen (met name niet genoeg compliantie)	6
Onbekend, redenen niet te achterhalen	23

* Meer dan één reden per patiënt mogelijk.

betrouwbaarheidsinterval 17-60%) lager in de behandelde groep dan in de placebogroep (7,9/1000 versus 13,7/1000 persoonsjaren). De relatieve reductie in de incidentie van cardiale eindpunten (hartfalen, hartinfarct en plotselinge dood) bedroeg 26 procent (95%-BI 3-44%). Overigens merken de auteurs op dat men bij extrapolatie van de resultaten in gedachten moet houden dat patiënten met ernstige cardiovasculaire complicaties waren uitgesloten van de trial.³

Uit de resultaten van ons onderzoek lijkt met enige voorzichtigheid de conclusie te kunnen worden getrokken dat hoofdzakelijk patiënten met een laag risico hebben deelgenomen aan Syst-Eur. Dit wordt overigens bij veel trials beweerd, zonder dat dit wordt gestaafd met analyses zoals door ons zijn uitgevoerd. Onze resultaten zetten enige vraagtekens bij het generaliseren van de trialresultaten naar de dagelijkse praktijk.

Hoewel generaliseerbaarheid (externe validiteit) van onderzoekresultaten van evident belang is, is deze altijd ondergeschikt aan de (interne) validiteit van een onderzoek. De generaliseerbaarheid van resultaten van een onderzoek dat niet deugt, is immers nihil. Omdat in verband met het vergroten van de validiteit van onderzoek juist vaak werd gekozen voor homogene patiëntgroepen (vaak relatief jonge, compliante patiënten zonder ernstige comorbiditeit), ontstaat er een spanningsveld tussen validiteit en generaliseerbaarheid. Dat is niet altijd nodig: ook bij een meer pragmatische aanpak, waarbij patiënten worden ingesloten die het geneesmiddel ook in de dagelijkse praktijk zullen krijgen (vaak de oudere patiënten met comorbiditeit), zijn methodologisch verantwoorde trials mogelijk.

In dat licht is de roep om meer 'medicine-based evidence' teneinde 'evidence-based medicine' te faciliteren terecht.⁵ Voor het toepassen van onderzoeksresultaten in de dagelijkse praktijk is een beoordeling van zowel de validiteit als de generaliseerbaarheid van belang. Daarbij is registratie van alle relevante gegevens van een onderzoek essentieel. Er zijn echter maar weinig rapportages van trials te vinden waarin voldoende gegevens staan vermeld om op betrouwbare wijze enige kwantificering van de generaliseerbaarheid van de resultaten mogelijk te maken. Dit mag opvallend heten in dit tijdperk van gerandomiseerde trials met duidelijke richtlijnen voor de rapportage. Het lijkt essentieel bij de presentatie van trialresultaten duidelijker dan nu meestal gebeurt, de kenmerken van de niet-ingesloten patiënten te rapporteren. Op deze wijze kan meer inzicht worden verkregen in de generaliseerbaarheid van de resultaten.

taten in de dagelijkse praktijk is een beoordeling van zowel de validiteit als de generaliseerbaarheid van belang. Daarbij is registratie van alle relevante gegevens van een onderzoek essentieel. Er zijn echter maar weinig rapportages van trials te vinden waarin voldoende gegevens staan vermeld om op betrouwbare wijze enige kwantificering van de generaliseerbaarheid van de resultaten mogelijk te maken. Dit mag opvallend heten in dit tijdperk van gerandomiseerde trials met duidelijke richtlijnen voor de rapportage. Het lijkt essentieel bij de presentatie van trialresultaten duidelijker dan nu meestal gebeurt, de kenmerken van de niet-ingesloten patiënten te rapporteren. Op deze wijze kan meer inzicht worden verkregen in de generaliseerbaarheid van de resultaten.

Dankbetuiging

Met dank aan prof.dr. W.H. Birkenhäger voor het doornemen van het manuscript en de door hem aanbevolen wijzigingen.

Literatuur

- 1 SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
- 2 Thijs L, Amery A, Antikainen R, et al. Antihypertensive therapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Third progress report of the Syst-Eur trial. *Clin Exp Hypertens* 1993;15:953-66.
- 3 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
- 4 Staessen J, Amery A, Birkenhäger W, et al. Syst-Eur a multicenter trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: first interim report. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:120-5.
- 5 Knottnerus AJ, Dinant GJ. Medicine based evidence, a prerequisite for evidence based medicine. Future research methods must find ways of accommodating clinical reality, not ignoring it. *BMJ* 1997;315:1109-10. ■

Abstract

Kerseboom M, Hoes AW, Prins A. Recruitment and selection of participants in an international hypertension trial: experience from one general practice.

Huisarts Wet 1998;41(12):561-4.

Background Drug trials are often conducted among a highly selected group of patients and the question whether the results are generalizable to patients in daily practice is often raised. The participation of one group practice in an international trial in isolated systolic hypertension provided the opportunity to study the selection of potentially eligible patients.

Study question Do relevant differences exist between patients with isolated systolic hypertension who either are or are not referred by their general practitioner to participate in the trial?

Methods In one group practice (7,200 patients) participants in the multi-centred trial Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) were recruited. To accommodate this, a screening survey aimed at establishing the prevalence of cardiovascular risk indicators in 805 subjects aged 60 years and over was performed (response 68 percent). Subsequently the characteristics of patients with isolated systolic hypertension who fulfilled the inclusion criteria and who were (n=32) or were not (n=98) referred to the trial organisation were compared.

Results Age, prevalence of angina pectoris and 4-year mortality were lower, while systolic blood pressure was higher in patients with isolated systolic hypertension that were referred to the trial organisation, than in patients who were not referred.

Conclusions These findings illustrate that the generalizability of trial results to daily practice may be limited. Information on characteristics of patients who were not included in the trial should form an essential part of presentation of trial results, to appreciate the generalizability of the findings.

Correspondence Prof.dr. A.Prins, Department of General Practice, Erasmus University Rotterdam, PO Box 1738, 3000 DR Rotterdam, The Netherlands.