

Let op: observationeel onderzoek!

Hans van der Wouden

Observatie is de kurk waar de empirische wetenschap op drijft, maar op observationeel onderzoek wordt nogal eens neergekeken. Toch zijn er veel wetenschappelijke ontdekkingen gedaan die louter gebaseerd waren op dergelijk onderzoek. In deze bijdrage enige recente voorbeelden uit H&W die de voors en tegens van observationeel onderzoek illustreren.

DIGOXINE

U heeft digoxine voorgeschreven aan een 75-jarige patiënt met atriumfibrilleren en hartfalen. Een week later komt de patiënt bij u terug. Zijn dochter heeft op internet gevonden dat digoxine schadelijk is. Bij patiënten met hartfalen die het middel gebruikten zou er sprake zijn van een hogere sterfte dan bij mensen die geen digoxine gebruikten. Kunt u het uitleggen?

Voor het vaststellen van de effectiviteit van een interventie staat de *randomized controlled trial* (RCT) in hoog aanzien. Maar een dergelijk onderzoek is niet altijd uitvoerbaar, stuit op ethische bezwaren of is te kostbaar. Bovendien zijn de resultaten niet altijd generaliseerbaar.

Bij observationeel onderzoek speelt de onderzoeker zelf geen rol in de interventie. Zulk onderzoek kan een alternatief zijn voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek, al zijn er ook nadelen.

Een belangrijk bezwaar van observationeel onderzoek is dat de resultaten gemakkelijk kunnen worden overgewaardeerd. Zo stond digoxine inderdaad enige tijd in een kwaad daglicht omdat uit observationeel onderzoek naar voren was gekomen dat het tot meer sterfte leidde. Nadat vervolgens enkele placebogecontroleerde RCT's waren uitgevoerd, bleek dat niet te kloppen.^{1,2} In de RCT's was de sterfte in de groep die digoxine kreeg gelijk aan die in de groep die placebo kreeg. Het verschil in de resultaten is te verklaren door het feit dat in het observationele onderzoek de patiënten die digoxine voorgeschreven kregen, zieker waren dan de patiënten die géén digoxine kregen. We noemen dit *confounding by indication* en het wordt beschouwd als een onoverkomelijke hindernis bij observationeel onderzoek van interventies.³ Het is niet de digoxine maar het verschil in ziekte-ernst dat verantwoordelijk is voor het sterfteverschil.

RETROSPECTIEF COHORTONDERZOEK

Begin 2019 verscheen in H&W een artikel waarin de duur van het diagnostisch traject voor de vijf meest voorkomende soor-



Let bij observationeel onderzoek op voor mogelijke bronnen van vertekening.

Foto: iStock

ten kanker in ons land werd beschreven.⁴ De gegevens waren afkomstig uit huisartsendossiers en de Nederlandse kankerregistratie, en het betrof patiënten die in de periode 2007-2011 een diagnose voor een van de onderscheiden soorten kanker hadden gekregen.

Het gaat hier om retrospectief cohortonderzoek, een bij uitstek observationeel onderzoek: de onderzoekers deden geen interventie, de gegevens waren vastgelegd voor een ander doel (routinezorgdata en kankerregistratie) en werden achteraf bij elkaar gebracht en geanalyseerd om de onderzoeksvraag (de duur van het diagnostisch traject) te beantwoorden.

Een groot voordeel van retrospectief cohortonderzoek is dat men de gegevens van grote groepen patiënten bij elkaar kan brengen – in dit geval ruim 1200 patiënten die de diagnose kanker hadden gekregen. Een belangrijk nadeel is dat factoren die mogelijk verband houden met de onderzoeksvraag (de duur van het diagnostisch traject) niet systematisch zijn vastgelegd. Er waren ongetwijfeld verschillen in grondigheid van de anamneses en niet elke huisarts zal in het dossier dezelfde gegevens hebben vastgelegd. Als er over een factor niets is opgeschreven, wil dat niet zeggen dat die factor niet aanwezig was.

PROSPECTIEF COHORTONDERZOEK

Onlangs publiceerde H&W een *Critically Appraised Topic* (CAT) over het tijdstip van terugplaatsen van een spiraal

Tabel 1

Voor- en nadelen van observationeel onderzoek van interventies ten opzichte van RCT's

Voordelen	Nadelen
<input type="checkbox"/> dataverzameling eenvoudiger <input type="checkbox"/> minder kostbaar <input type="checkbox"/> vaak mogelijk met routinezorgdata <input type="checkbox"/> gegevens sneller beschikbaar <input type="checkbox"/> minder medisch-ethische belemmeringen	<input type="checkbox"/> groter risico op selectiebias <input type="checkbox"/> groter risico op informatiebias <input type="checkbox"/> groter risico op <i>confounding</i> (vertekening door niet-gemeten variabelen)

na de bevalling en de kans op perforatie van de uterus.⁵ De NHG-Standaard Anticonceptie adviseert een periode van vier tot zes weken, maar geeft daarvoor geen onderbouwing. Op zoek naar bruikbare evidence vond de auteur geen RCT's, maar wel enkele grote cohortonderzoeken (patiëntenseries) waarbij van vele duizenden vrouwen systematisch geregistreerd was wanneer na de bevalling de spiraal was teruggeplaatst en of er een perforatie was opgetreden. Het risico op een baarmoederperforatie was klein, maar in de eerste zes maanden wel verhoogd.

Het is niet verrassend dat de auteur van deze CAT geen RCT's vond. Een RCT waarbij het interval tussen bevalling en terugplaatsing van de spiraal door het toeval bepaald wordt, zou op ethische bezwaren stuiten en zou ook niet goed uitvoerbaar zijn, zeker bij zo'n zeldzame uitkomst als uterusperforatie. We zijn dus aangewezen op onderzoek met een wat lagere bewijskracht: observationeel onderzoek, in dit geval cohortonderzoek.

[Tabel 1] zet de belangrijkste voor- en nadelen van observationeel onderzoek van interventies ten opzicht van RCT's op een rij.

PATIËNT-CONTROLEONDERZOEK

De in de CAT aangehaalde cohortonderzoeken waren prospectief opgezet: ze begonnen bij de blootstelling (tijd tussen de bevalling en het plaatsen van het spiraal) en volgden de patiënt tot de uitkomst (wel of geen uterusperforatie). Soms bewandelen onderzoekers de omgekeerde weg: ze beginnen bij de uitkomst en verzamelen vervolgens gegevens over de bloot-

stelling aan bepaalde factoren in het verleden. Men noemt dit *case-control*- of patiënt-controleonderzoek. Zo kun je je afvragen of wonen in de buurt van een hoogspanningsleiding een verhoogde kans op leukemie geeft. In een patiënt-controleonderzoek vergelijk je dan een groep mensen met leukemie met een groep zonder leukemie, en kijk je of hun woongeschiedenis met betrekking tot de nabijheid van hoogspanningsleidingen verschilt. Een potentiële zwakte is dat die blootstelling in het verleden vaak niet goed te achterhalen is.

In 2018 was er in H&W discussie over de vraag of cervicale manipulatie door een chiropractor een verhoogd risico geeft op cervicale arteriële dissectie (CAD).^{6,7} Van Vugt meende van wel en citeerde een cohortonderzoek bij patiënten met een CAD van wie een deel kort tevoren een chiropractor had bezocht. Rubinstein en Dijkers brachten daartegenin dat je op basis van een patiëntenserie niet kunt zeggen dat manipulatie de oorzaak was van de dissectie; de nekpijn zou immers ook een aanwijzing kunnen zijn voor een dreigende CAD. Voor deze onderzoeksvraag (kan nekmanipulatie een CAD veroorzaken?) zou een patiënt-controleonderzoek geschikter zijn. De auteurs vonden zes patiënt-controleonderzoeken, maar de resultaten waren niet eenduidig.

HOE BEOORDEEL JE EEN ARTIKEL DAT GEBASEERD IS OP OBSERVATIONEEL ONDERZOEK?

Voor veel soorten onderzoek zijn beoordelingsinstrumenten beschikbaar waarmee je punt voor punt kunt nagaan of er zwakke plekken zitten in de opzet en de uitvoering. Internationaal het meest gebruikte instrument voor het beoordelen

DE KERN

- Randomized controlled trials [RCT's] staan in hoog aanzien, maar zijn niet altijd uitvoerbaar.
- Observationeel onderzoek kan een alternatief zijn, mits men oog heeft voor mogelijke vertekening.
- Retrospectief cohortonderzoek, prospectief cohortonderzoek (patiëntenseries) en patiënt-controleonderzoek zijn verschillende vormen van observationeel onderzoek, elk met zijn eigen merites.
- Een veelgebruikt instrument om observationeel onderzoek te beoordelen is ROBINS-I.

Tabel 2

Beoordeling van artikelen over observationeel onderzoek van interventies

- 1 Kan er sprake zijn van vertekening door *confounding*?
- 2 Was er mogelijk selectiebias bij het selecteren van deelnemers voor het onderzoek?
- 3 Zijn er problemen met de classificatie van de interventies?
- 4 Is er mogelijk afgeweken van voorgenomen interventies?
- 5 Waren er ontbrekende gegevens?
- 6 Kan er sprake zijn van vertekening bij het meten van uitkomsten?
- 7 Is er mogelijk sprake van selectieve publicatie van resultaten?

van observationeel onderzoek van interventies is Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I).⁸ De zeer uitgebreide lijst is speciaal ontwikkeld voor systematische reviews. [Tabel 2] geeft een samenvatting op hoofdlijnen. Per domein zijn er subvragen, en per vraag wordt de kans op vertekening bepaald.

CONCLUSIE

RCT's hebben de meeste bewijskracht als men het effect van interventies wil onderzoeken, maar zijn niet altijd uitvoerbaar. Observationeel onderzoek kan ons dan verder helpen, als we maar oog hebben voor de mogelijke bronnen van vertekening. ■

LITERATUUR

- 1 Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
- 2 Van der Wouden H. De valkuil van observationeel onderzoek. *Huisarts Wet* 1 oktober 2015 (webjournaal).
- 3 Scholten RJ, Offinga M, Assendelft WJJ, redactie. Inleiding in evidence-based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal. 4e dr. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2014.
- 4 Van Erp NF, Helsper CW, Peeters PH, De Wit NJ. Kan het diagnostisch traject bij kanker sneller? *Huisarts Wet* 2019;62(2):12-6.
- 5 Schouwenburg MG. Meer kans op perforaties bij spiraal postpartum. *Huisarts Wet* 2019;62(1):58.
- 6 Van Vugt V. Kraken nek mogelijk niet zonder gevaren. *Huisarts Wet* 2018;61(2):6.
- 7 Rubinstein S, Dijkers I. Cervicale manipulatie veilige interventie. *Huisarts Wet* 2018;61(2):7.
- 8 Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016;355; i4919.

Van der Wouden JC Let op! Observationeel onderzoek. *Huisarts Wet* 2020;63:DOI:10.1007/s12445-019-0408-0. Amsterdam UMC, locatie VUmc, afdeling Huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde: dr. J.C. van der Wouden, universitair hoofddocent: j.vanderwouden@amsterdamumc.nl. Mogelijke belangenverstrenging: niets aangegeven.