

J. A. KNOTTNERUS EN A. VOLOVICS

## Associatiematen voor etiologische en prognostische verbanden

**Een wetenschappelijk onderzoeker heeft iets gemeen met de jaloerse buurman, die zich niet druk maakt om wát hij heeft maar om wat hij meer of minder heeft dan de omwonenden. De onderzoeker is niet zozeer geïnteresseerd in hoe vaak een verschijnsel zich voordoet, als wel in de vraag of het in bepaalde gevallen vaker of minder vaak voorkomt dan in andere.**

### Onderzoeken en vergelijken

Het waarnemen en beschrijven van het optreden van klachten en ziekten is belangrijk, maar het wordt pas echt boeiend als speciale aandacht wordt besteed aan het vergelijken van subgroepen. Daardoor kunnen eventuele verschillen worden opgespoord, en dit legt de basis voor het aantonen en kwantificeren van verbanden tussen bepaalde factoren en de gezondheidstoestand, en vervolgens voor het interpreteren en verklaren daarvan.

Huisartsgeneeskundig wetenschappelijk onderzoek beschrijft, maar tracht ook te verklaren en te voorspellen, en is dan ook voor een belangrijk deel vergelijkend onderzoek. Zonder 'vergelijken' zijn de begrippen oorzaak en gevolg, die ten grondslag liggen aan onze etiologische en therapeutische kennis, niet denkbaar: als roken een oorzaak is van longkanker, dan mag verwacht worden dat rokers vaker longkanker krijgen dan niet-rokers. En de effectiviteit van bètablokkers houdt in, dat na toediening ervan de bloeddruk lager wordt dan deze zou zijn geweest zonder deze therapie. Ook prognostische en diagnostische gegevens (klachten, symptomen en onderzoeksbevindingen) ontleunen hun betekenis aan 'vergelijken': beklemmende pijn op de borst bij inspanning wijst vaker dan zuurbranden op de aanwezigheid van coronairstenose.

Door deze vergelijkingen krijgt men een indruk van de invloed van bepaalde onafhankelijke variabelen of determinanten (roken, bètablokkers, pijn op de borst) op bepaalde afhankelijke variabelen of uitkomsten (longkanker, bloeddruk, kans op coronairstenose).

Het is niet altijd haalbaar om te vergelijken en dit bemoeilijkt dan het verwerven van kennis. Zo is het niet goed mogelijk een betrouwbare uitspraak te doen over de eventuele mutagene effecten van kosmische straling op de mens, omdat deze overal en altijd op iedereen in ongeveer gelijke mate inwerkt; een vergelijkingsgroep (controlegroep) van langdurig niet-blootgesteld personen ontbreekt, en daarmee het voor de vergelijking noodzakelijke contrast.

Indien er wel vergeleken kan worden, moet men er allereerst op letten dat dit ook mag. Dat wil zeggen: de te vergelijken groepen dienen vergelijkbaar te zijn ten aanzien van andere factoren dan de bestudeerde, voor zover deze het te onderzoeken verband kunnen beïnvloeden. Op zijn minst dient gecorrigeerd te kunnen worden voor eventueel tussen de groepen bestaande verschillen in het vóórkomen van dergelijke versturende variabelen.

Het is verder nuttig om onderscheid te maken tussen de sterkte van een verband, en de mate waarin een gevonden verband statistisch significant is. De sterkte van een verband tussen twee variabelen is te omschrijven als de mate waarin de ene (afhankelijke) variabele verandert als de andere (onafhankelijke) variabele een andere waarde aanneemt. De statistische significantie beoogt aan te geven in hoeverre het vinden van een eventueel (sterk of zwak) verband op toeval kan berusten.

In deze aflevering zullen we enkele 'associatiematen' bespreken, die veel gebruikt worden voor het uitdrukken van etiologische en prognostische verbanden. We beperken ons hierbij tot het verband tussen een dichotome onafhankelijke variabele en een dichotome afhankelijke variabele. In latere afleveringen komt aan de orde hoe rekening kan worden gehouden met versturende

variabelen, en op welke wijze diagnostische verbanden worden uitgedrukt.

### Relatief en attributief risico

*Nijhuis* vond, op basis van een huisartsgeneeskundige registratie, dat zich in 1985 in Den Haag bij niet-Nederlanders 3,9 zo vaak nieuwe gevallen van ulcus pepticum voordeden, als bij Nederlanders. Dat wil zeggen dat het *relatief risico* (RR) op ulcus pepticum voor niet-Nederlanders bijna 4 was.<sup>1</sup> Het relatief risico van een factor is dus het quotiënt van de incidentie van de ziekte onder personen die 'bloeitstaan' aan die factor, en de incidentie onder niet-blootgestelden.

In *tabel 1* hebben we het genoemde voorbeeld in kaart gebracht in de vorm van een vierveldentabel. Het RR is dan gelijk aan:

$$\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{51/3685}{145/40860} = \frac{13,8/1000}{3,5/1000} = 3,9.$$

In plaats van het quotiënt van de incidenties kan men ook het verschil ertussen berekenen. We krijgen dan het *attributief risico*: het extra risico dat op rekening komt van de risicofactor. In dit geval is dit gelijk aan:  $13,8/1000 - 3,5/1000 = 10$  per 1000 patiënten per jaar.

Als men de waarden van het relatief en het attributief risico naast elkaar zet, komt een schijnbare discrepantie naar voren: het risico is voor niet-Nederlanders aanzienlijk verhoogd (3,9 keer) maar niettemin zijn zowel het absolute als het extra risico om in het verloop van één jaar een ulcus pepticum te krijgen, nog betrekkelijk gering (respectievelijk 1,4 en 1,0 procent). Er is weliswaar alle aanleiding tot waakzaamheid en nader onderzoek naar de oorzaken van het verhoogde risico bij buitenlanders, maar er is nog geen reden tot paniek.

Dit zou anders liggen als de incidentie van het ulcus pepticum bij Nederlanders in 1985 veel hoger zou zijn geweest – bijvoorbeeld 50/1000 – bij hetzelfde relatief risico van 3,9. In dat geval zou het absolute risico voor niet-Nederlanders in dat jaar 20 procent zijn geweest, en het attributief (extra) risico dus 15 procent.

Helaas kunnen we het relatief risico niet altijd rechtstreeks uit de incidenties in

Dr. J. A. Knottnerus, arts-epidemioloog, vakgroep Huisartsgeneeskunde; A. Volovics, statisticus, vakgroep Medische Informatica en Statistiek. Rijksuniversiteit Limburg, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

Correspondentie: Dr. J.A. Knottnerus.

een vierveldentabel berekenen. Dat kan alleen als we een groep aan de betreffende factor geëxponeerden vergelijken met een groep niet-geëxponeerden ten aanzien van het optreden van een ziekte. Dat is bijvoorbeeld het geval bij een cohort-onderzoek, waarbij men in een tevoren gedefinieerd cohort geëxponeerden en een cohort niet-geëxponeerden bijhoudt welke personen vervolgens de ziekte krijgen, en bij een gerandomiseerd experiment, waarin de groepen door loting worden samengesteld.

**Odds-ratio**

Cohort-onderzoeken en experimentele studies vereisen meestal een groot aantal deelnemers, duren lang, hebben een ingewikkelde onderzoeksopzet, vereisen een nauwgezette registratie en kosten veel geld. Daarom doet men vaker een onderzoek waarbij men de deelnemers niet selecteert op het al dan niet geëxponeerd zijn aan de onderzochte risicofactor, maar op het al dan niet (gekregen) hebben van de ziekte. Men verzamelt bijvoorbeeld alle ziektegevallen die zich in een bepaalde periode hebben voorgedaan, en gaat achteraf na bij hoeveel personen de risicofactor is vast te stellen. Naast deze patiëntengroep wordt ook een controlegroep gevormd van personen die de betreffende ziekte niet hebben gekregen. Ook bij hen wordt nagegaan bij wie de risicofactor is vast te stellen.

In Den Haag had men bijvoorbeeld van alle patiënten met ulcus pepticum in een bepaalde periode de nationaliteit kunnen noteren en hetzelfde had men kunnen doen bij een even grote steekproef uit de personen die in die periode geen ulcus pepticum kregen. Wij zouden uit een dergelijk patiënt-controle-onderzoek een resultaat als in *tabel 2* gekregen kunnen hebben.

Als we nu uit deze tabel het relatief risico proberen te berekenen, komen we in de problemen. We mogen nu niet zeggen dat dit gelijk is aan:

$$\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

De randtotalen (a+b) en (c+d) hebben hier immers geen betekenis: ze zijn volkomen kunstmatig, afhankelijk van de gekozen steekproefgrootten voor de patiënt- en de controlegroep.

Als alternatief voor het relatief risico kiest men dikwijls voor een andere vergelijking, de odds-ratio. Dat is een vergelijking van enerzijds de verhouding ('odds') van wel en niet geëxponeerden onder zieken en anderzijds de verhouding van wel en niet geëxponeerden bij niet-ziekten. Dat wil zeggen:

$$\frac{a/c}{b/d}$$

Men kan deze ook schrijven als:

$$\frac{a.d}{b.c}$$

Men spreekt dan wel van het kruisproduct. Als er geen verband is tussen de factor en het optreden van ziekte, dan is de odds-ratio gelijk aan 1; bij een positief verband wordt zij groter dan 1, en bij een negatief verband kleiner.

Indien men in de studieopzet bepaalde maatregelen neemt, levert de odds-ratio precies hetzelfde resultaat op als het relatief risico.<sup>2</sup> In de praktijk is dit echter lang niet altijd realiseerbaar en moet men er rekening mee houden dat de odds-ratio bij een positief verband hoger uitvalt dan het relatief risico zou

zijn geweest in een cohortonderzoek. In ons voorbeeld is het verschil echter verwaarloosbaar klein (*tabel 2*). In het algemeen mag men stellen dat de odds-ratio overeenkomt met het relatief risico, indien het gaat om een aandoening met een betrekkelijk lage incidentie per jaar (voor zowel geëxponeerden als niet-geëxponeerden, nieuwe ziektegevallen bij minder dan 10 procent van de personen). Dit is bij de meeste aandoeningen het geval.

**Effectiviteit**

Het relatief risico en het attributief risico zijn ook bruikbaar als maten voor de effectiviteit van therapie.<sup>3</sup> Ook daarbij is het onderscheid tussen beide van belang voor de interpretatie van de resultaten. In *tabel 3* bijvoorbeeld, ontleend aan *Boot*,<sup>4</sup> is weergegeven wat volgens de Engelse MRC-studie het resultaat zou zijn van vijf jaar medicamenteuze behandeling van borderline hypertensie, ten opzichte van een niet-behandelde controlegroep. Het aantal CVA's zou gehalveerd worden; het relatief risico ten gevolge van het gebruik van de medicatie is dus 0,5.

Dat lijkt indrukwekkend, maar men

**Tabel 1** Nieuwe gevallen van ulcus pepticum in één jaar bij niet-Nederlanders en Nederlanders, naar gegevens van Nijhuis.

|                   | Ulcus pepticum | Geen ulcus pepticum | Totaal         |
|-------------------|----------------|---------------------|----------------|
| Niet-Nederlanders | 51<br>(a)      | 3634<br>(b)         | 3685<br>(a+b)  |
| Nederlanders      | 145<br>(c)     | 40715<br>(d)        | 40860<br>(c+d) |
| Totaal            | 196            | 44349               | 44545          |

$$\text{Relatief risico} = \frac{51/3685}{145/40860} = 3,9.$$

**Tabel 2** Patiënt-controle-onderzoek naar het verband tussen het optreden van ulcus pepticum en nationaliteit.

|                   | Patiënten (ulcus pepticum) | Controlegroep (geen ulcus pepticum) |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Niet-Nederlanders | 51<br>(a)                  | 16<br>(b)                           |
| Nederlanders      | 145<br>(c)                 | 180<br>(d)                          |
| Totaal            | 196                        | 196                                 |

$$\text{Odds-ratio} = \frac{51/145}{16/180} = \frac{51 \cdot 180}{16 \cdot 145} = 4,0.$$

kan het ook anders stellen. Als men 100 personen gedurende vijf jaar medicamenteus behandelt, vindt er één CVA minder plaats: het attributief risico is:  $-1/100$  patiënten in vijf jaar. Het resultaat blijkt nu erg mager te zijn, vooral als men in aanmerking neemt dat er wat betreft de cardiale complicaties geen effect wordt waargenomen. Bovendien moeten 100 personen al die jaren medicijnen slikken, met een grote kans op bijwerkingen (in 10 tot 20 procent van de gevallen).

De netto betekenis van een relatief risico van 0,5 zou wel groter zijn, indien het CVA in de onbehandelde groep veel vaker zou optreden, bijvoorbeeld 50 keer op 100 personen in vijf jaar. In dat geval zouden er 25 CVA's worden voorkomen in plaats van één. De werkelijkheid is echter anders.

De recente discussie tussen Van der Feen en Thomas over hypertensiescreening<sup>5,6</sup> demonstreert dat men tot volstrekt tegengestelde standpunten kan komen op basis van respectievelijk het relatief en het attributief risico.

**Sterkte van een verband en significantie**

Men denkt vaak dat de 'p-waarde' een maat is voor de sterkte van een verband.

Men haalt dan echter de waarde van de associatiemaat (bijvoorbeeld het relatief risico of de odds-ratio) en de statistische significantie ervan door elkaar. We zullen dit aan de hand van de cijfers van het ulcus-peticum-onderzoek toelichten.

In het patiënt-controle-onderzoek dat is weergegeven in tabel 2, vinden we een odds-ratio van 4,0. De p-waarde, getest via de chikwadraat-toets voor viervelden-tabellen (waarop we later nog terugkomen), is kleiner dan 0,001: men kan dus spreken van een significant verband, als men als criterium hiervoor  $p < 0,05$  hanteert.

Tabel 4 geeft de resultaten van een vergelijkbaar opgezette studie met een kleinere patiëntengroep en een nog kleinere controlegroep. De odds-ratio is nog steeds 4,0, maar de p-waarde is toegenomen tot boven de 0,05 en volgens de conventie is het verband dus niet significant. De oorzaak van dit verschil ligt hierin, dat de uitslag van de chikwadraat-toets niet alleen afhankelijk is van de sterkte van een verband, maar ook van de grootte van de onderzoeksgroepen (zie appendix). Dit leidt er onder andere ook toe, dat bij zeer grote studies ook zwakke, soms zelfs klinisch niet relevante verbanden statistisch significant kunnen zijn.

**Tabel 3** Resultaten van vijf jaar medicamenteuze behandeling van 100 patiënten met borderline hypertensie (diastolische bloeddruk 90-109 mm Hg) en een even grote niet-behandelde controlegroep.

|                        | Coronaire hartziekte | Cerebrovasculair accident | Cardiovasculaire sterfte |
|------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------|
| Behandeld (n=100)      | 3                    | 1                         | 2                        |
| Niet behandeld (n=100) | 3                    | 2                         | 2                        |

Relatief risico van vijf jaar behandeling ten aanzien van CVA:

$$\frac{1/100}{2/100} = 0,5.$$

Attributief risico per 100 patiënten in vijf jaar:

$$1/100/(5 \text{ jaar}) - 2/100/(5 \text{ jaar}) = -1 \text{ per honderd patiënten in vijf jaar.}$$

**Tabel 4** Patiënt-controle onderzoek als in tabel 2, maar nu met minder patiënten en controlepersonen.

|                   | Patiënten (ulcus pepticum) | Controlegroep (geen ulcus pepticum) |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Niet-Nederlanders | 13                         | 2                                   |
| Nederlanders      | 37                         | 23                                  |
| Totaal            | 50                         | 25                                  |

$$\text{Odds-ratio} = \frac{13 \cdot 23}{2 \cdot 37} = 4,0.$$

Kortom, p-waarden zeggen op zichzelf weinig als niet tevens de sterkte van het verband van betekenis is.

<sup>1</sup> Nijhuis HGJ. Ulcus pepticum. Huisarts Wet 1986; 29: 324.

<sup>2</sup> Miettinen OS. Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine. New York: John Wiley & Sons, 1985.

<sup>3</sup> Roberts CJ. Epidemiology for clinicians. Londen: Pitman, 1978.

<sup>4</sup> Boot CPM. De zin van interventie bij risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Wierden, 1987.

<sup>5</sup> Van der Feen JAE. Preventie [Ingezonden]. Huisarts Wet 1987; 30: 157.

<sup>6</sup> Thomas S. Preventie [Naschrift]. Huisarts Wet 1987; 30: 157.

**Bijlage**

Gegeven is de volgende viervelden-tabel:

|           | ziekte |   | s |
|-----------|--------|---|---|
|           | +      | - |   |
| expositie | a      | b | r |
|           | c      | d |   |
|           | p      | q | N |

De uitslag van de chikwadraat-toets wordt nu bepaald door de berekening van  $\chi^2$ :

$$\chi^2 = \frac{(ad \cdot bc)^2 \cdot N}{p \cdot q \cdot r \cdot s}$$

Als  $\chi^2$  groter is, is het resultaat meer significant. Aan de formule is gemakkelijk te zien, dat  $\chi^2$  afhankelijk is zowel van de sterkte van het verband (als er geen verband is, dan is ad-bc gelijk aan 0, en dus  $\chi^2$  gelijk aan 0), als van het aantal waarnemingen.

Uit de formule is af te leiden, dat, als de onderzoekspopulatie f keer zo groot is bij eenzelfde verdeling over de subgroepen,  $\chi^2$  ook f keer zo groot is.