

Complexiteit van cohortonderzoek naar alledaagse klachten

Alex Burdorf is *keynote speaker* op de NHG-Wetenschapsdag, 19 juni 2015 in Rotterdam.

Samenvatting

Burdorf A. *Complexiteit van cohortonderzoek naar alledaagse klachten*. *Huisarts Wet* 2015;58(6):302-4.

Het cohortonderzoek is al ruim vijftig jaar lang een onmisbaar instrument in de medische wetenschap. De klassieke cohortonderzoeken zijn nog steeds zeer waardevol, alleen al vanwege de grote hoeveelheid gegevens die ze hebben opgeleverd. Voor het onderzoek naar alledaagse klachten is klassiek cohortonderzoek echter niet vanzelf geschikt. De complexe patronen van oorzaak en gevolg bij deze aandoeningen vragen om een inventieve aanpak van de onderzoeker en om alternatieve statistische analysemethoden.

EEN ONMISBARE METHODE

De eenvoudigste manier om inzicht te krijgen in de oorzaken van een ziekte is het verloop in de tijd van de oorzaak, de determinant, het gevolg en de ziekte nauwkeurig vast te stellen. Dit volgen van het natuurlijk ziekteproces ligt aan de basis van het cohortonderzoek. Voor deze vorm van onderzoek heeft men een groep mensen nodig met een bepaald gemeenschappelijk kenmerk, en een groep mensen die dit kenmerk niet hebben. De onderzoekers volgen deze groepen gedurende enige maanden of jaren en bepalen de incidentie van nieuwe ziekten in beide groepen. Na afloop van de onderzoeksperiode vergelijken zij beide incidenties, en als de incidentie significant hoger is in de groep met het gemeenschappelijke kenmerk, wijzen ze dit kenmerk aan als determinant van de ziekte. In deze klassieke opzet wordt het cohortonderzoek veelvuldig toegepast voor het identificeren van de oorzaken van een ziekte (etiologie) en van de factoren die het beloop voorspellen (prognose), en ook voor het opsporen van bijwerkingen van behandelingen.

Een klassieker is het cohortonderzoek naar het effect van sigaretten roken op de sterfte aan longkanker onder Britse artsen. In 1951 stuurden de medische statistici Doll en Hill aan bijna 60.000 Britse artsen een korte vragenlijst over rookgewoonten, en 68% retourneerde de ingevulde enquête. In de jaren daarna vroegen zij op gezette tijden opnieuw naar de rookgewoonten en stelden zij de sterfte aan diverse ziekten vast. Een mijlpaal is hun analyse na tien jaar follow-up waarin zij lieten zien dat de totale sterfte onder de rokers 28% hoger was dan die onder de niet-rokers, en dat vooral longkanker en hart- en vaatziekten daar debet aan waren. Hun onderzoek laat nageenough de volledige complexiteit van een cohortonderzoek zien: ten eerste hebben de duur en frequentie van het roken en het

type tabaksproduct wisselende invloed op de oversterfte; ten tweede veranderen rookgewoonten over de tijd; en ten derde varieert de latentietijd tussen oorzaak en gevolg sterk met de ziekte en met de leeftijd van eerste blootstelling.¹

Voor de huisarts die onderzoek doet naar alledaagse klachten komt daar nog een complicerende factor bij, want niet alleen de oorzaak varieert voortdurend in de tijd, maar ook de aard en de ernst van de ziekte fluctueren. Alledaagse klachten maken cohortonderzoek aanmerkelijk complexer dan de eenvoudige definitie doet vermoeden.

KLASSIEKE COHORTONDERZOEKEN IN NEDERLAND

In Nederland is vanaf het begin van de jaren zestig een rijke traditie opgebouwd van grootschalig cohortonderzoek. In 1960 startte het Zutphen-onderzoek, een onderzoek in een willekeurige steekproef van 1088 mannelijke Zutphenaren naar de invloed van voeding en leefstijl op chronische ziekten. Biometrisch onderzoek, een uitgebreide voedingsvragenlijst en een aanvullend interview vormden de basisgegevens. Door deze te koppelen aan de sterftcijfers gedurende de twintig jaar durende follow-up toonden de onderzoekers aan dat een dieet met 30 gram of meer vis per dag de incidentie van coronaire hartziekten met de helft reduceerde.² Zutphen is de bakermat van het wereldwijde advies dat een visrijk dieet goed is voor de gezondheid.

In 1965 startte het Vlaardingen-Vlagtwedde-onderzoek, waarin het effect van luchtverontreiniging op het ontstaan van astma en chronische bronchitis werd vergeleken bij stedelingen en plattelanders. De onderzoekers verzamelden 25 jaar lang elke drie jaar aanvullende gegevens met behulp van spirometrie, bloedonderzoek en een vragenlijst, en kregen daardoor een bijzonder inzicht in de dynamische samenhang van luchtverontreiniging en andere omgevingsprikkels met de aard, ernst en chroniciteit van luchtwegklachten. Het onderzoek leidde tot de 'Groningse hypothese' over de rol van bronchiale hyperreactiviteit in het ontstaan van astma.³

In dezelfde traditie staan beroemde cohortonderzoeken die startten in de jaren tachtig en die inzicht gaven in de oorzaken van belangrijke ziekten, zoals het Hoorn-onderzoek naar

De kern

- Het cohortonderzoek is een veelgebruikte methode om de oorzaken en prognostische factoren van een ziekte te identificeren en om bijwerkingen op te sporen.
- Het dynamische patroon van oorzaak en gevolg bij alledaagse klachten heeft belangrijke consequenties voor de wetenschapper die overweegt een cohortonderzoek te starten.
- Trajectanalyse en multilevelanalyse zijn moderne statistische methoden die variatie in ziekten en oorzaken kunnen beschrijven en kwantificeren.

Erasmus MC, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Postbus 2040, 3000 CA, Rotterdam: prof.dr. A. Burdorf, hoogleraar Determinanten van volksgezondheid • Correspondentie: a.burdorf@erasmusmc.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

de oorzaken van diabetes mellitus, het Rotterdam-onderzoek naar chronische ziekten en veroudering en de Amsterdamse cohortonderzoeken naar hiv/aids. In diezelfde tijd startten de eerste bevolkingsonderzoeken waarin screeningsmethoden voor borstkanker en baarmoederhalskanker formeel geëvalueerd werden. Deze cohortonderzoeken hebben later geleid tot de invoering van landelijke screeningsprogramma's.

Een van de grote successen van de bovengenoemde cohortonderzoeken is de omvangrijke verzameling gegevens van hoge kwaliteit die zij voortbrachten. Deze 'oude gegevens' zijn nog steeds van groot belang voor hedendaagse vragen, bijvoorbeeld in onderzoek naar gen-omgevingsinteracties. Vandaag de dag hebben de meeste publicaties die gebaseerd zijn op dit rijke materiaal niets meer te maken met de oorspronkelijke vraagstellingen.

ONDERZOEK NAAR ALLEDAAGSE KLACHTEN

Veel alledaagse klachten komen herhaaldelijk voor in iemands leven. Lage rugpijn is een goed voorbeeld: vrijwel iedereen krijgt er gedurende zijn of haar leven wel eens te maken en de 'lifetime-prevalentie' wordt geschat op 60-90%. De twaalfmaandsprevalentie in de algemene bevolking bedraagt 30-45% en de incidentie wordt geschat op 10-15%. Deze cijfers wijzen er al op dat lage rugpijn bij de meerderheid van de mensen binnen een aantal weken volledig verdwijnt. Het recidiefpercentage is echter hoog: 40-70%.⁴

De [tabel] toont de resultaten van twee cohortonderzoeken waarin het vóórkomen van klachten van het bewegingsapparaat jaarlijks is uitgevraagd. Het eerste onderzoek, onder steigerbouwers, vond een jaarlijkse prevalentie van rugpijn die varieerde tussen 44% en 60%. Gedurende het eerste jaar van de follow-up zagen de onderzoekers een sterke selectie op deelnemers en daalde de prevalentie. Die bleef gedurende de resterende follow-up stabiel op groepsniveau, maar met een dynamisch patroon op individueel niveau.⁵ Het tweede onderzoek, naar nek- en schouderpijn onder verpleegkundig personeel, laat hetzelfde beeld zien: 59-69% van de werknemers die in een bepaald jaar klachten rapporteren, zal in het volgende jaar wederom deze klachten hebben, 15-19% is minimaal een jaar klachtenvrij alvorens in een bepaald jaar opnieuw klachten te melden en 31-41% is een jaar na de klachten volledig hersteld.⁶ Op basis van deze globale cijfers is geen goed onderscheid mogelijk tussen chronische en recidiverende klachten, maar gedetailleerde analyse laat zien dat het vooral om recidiverende klachten gaat.

Een dergelijk dynamisch klachtenpatroon heeft een aantal belangrijke consequenties voor de wetenschapper die overweegt een cohortonderzoek te starten. Ten eerste leidt de veel gehanteerde aanpak om een cohort te starten met mensen zonder enige klachten tot enige willekeur: als men hetzelfde onderzoek een jaar later zou starten, zou de selectie van deelnemers fors anders zijn. Ten tweede zal de gepresenteerde dynamiek niet alleen over één jaar optreden, maar ook binnen dat jaar. Daarmee wordt het minder belangrijk te voorspellen wie gedurende een bepaalde periode een gezondheidsklacht

Tabel Cohortonderzoeken bij specifieke beroepsgroepen: prevalentie, incidentie en recidief van klachten van het bewegingsapparaat

	Aanvang	Eerste follow-up	Tweede follow-up	Derde follow-up
Steigerbouwers	n = 288	n = 209	n = 163	n = 127
Lage rugpijn in de afgelopen 12 maanden:				
■ prevalentie	60%	46%	46%	44%
■ incidentie		20%	21%	28%
■ recidief		65%	77%	64%
Verpleegkundig personeel	n = 769	n = 529	n = 346	
Schouderpijn in de afgelopen 12 maanden:				
■ prevalentie	38%	33%	34%	
■ incidentie		15%	18%	
■ recidief		63%	69%	
Nekpijn in de afgelopen 12 maanden:				
■ prevalentie	36%	33%	33%	
■ incidentie		19%	17%	
■ recidief		59%	65%	

Bronnen: Elders 2004 (steigerbouwers);⁵ Luime 2004 (verpleegkundig personeel).⁶

zal hebben, maar interessanter om te onderzoeken waarom iemand op een bepaald moment een klacht heeft en niet enige weken eerder of later. Het klassieke cohortonderzoek is dan ook vooral geschikt om determinanten met langetermijneffecten te onderzoeken, terwijl acute oorzaken beter zijn vast te stellen met een patiënt-cross-overopzet.⁷ Ten derde: in een prognostisch onderzoek naar rugpijn met driemaandelijke metingen zullen de metingen in de eerste drie tot zes maanden inzicht geven in het herstel en zullen de daaropvolgende metingen vooral het normale patroon in de algemene bevolking laten zien. Ten vierde: in een interventieonderzoek naar de invloed van tilliften op rugpijn onder verpleegkundigen is het verstandiger zich te richten op de prevalentie dan op de incidentie.⁸

ALTERNATIEVE ANALYSESTRATEGIEËN

Het dynamische patroon van alledaagse klachten noopt bij de analyse tot een andere dan de klassieke aanpak, waarin de oorzaak altijd voorafgaat aan het ontstaan van de ziekte. Bij de alternatieve aanpak horen statistische analysemethoden die variatie in ziekten en oorzaken beschrijven en kwantificeren. Twee strategieën winnen tegenwoordig aan populariteit. De eerste is trajectanalyse, waarbij verschillende trajecten in de tijd worden geïdentificeerd en vervolgens wordt vastgesteld welke kenmerken de personen in bepaalde trajecten hebben. Het tweede alternatief is de multilevelaanpak, waarin herhaalde waarnemingen van determinant en ziekte worden

Abstract

Burdorf A. The complexity of cohort studies for everyday ailments. *Huisarts Wet* 2015;58(6):302-4.

Cohort studies are essential to medical science. The classic cohort studies of the last 50 years are still relevant, if only for the huge amount of data generated. However, cohort studies are not automatically appropriate for everyday medical ailments. Because of the complex patterns of cause and effect in these ailments, investigators need to be inventive and use alternative methods for statistical analysis.

gebruikt om de temporele transitie in ziektestatus te achterhalen en de factoren te bepalen die verantwoordelijk zijn voor deze transitie.⁹

Een mooi voorbeeld van de trajectaanpak is een groot onderzoek onder Finse werknemers, waarin het aantal klachten van het bewegingsapparaat een goede voorspeller bleek te zijn voor een traject van toenemend ziekteverzuim, met een minimum van tien werkdagen over een periode van zes jaar.¹⁰ Illustratief voor de multilevelaanpak is een onderzoek naar de invloed van weersomstandigheden op pijn en beperkingen bij patiënten met osteoarthritis die twee jaar lang elke drie maanden een vragenlijst invulden. De lineaire regressieanalyse voor herhaalde waarnemingen liet zien dat luchtdruk en vochtigheid de symptomen beïnvloeden, maar dat het effect zo klein is (< 1%) dat het geen klinische relevantie heeft.¹¹

TOT SLOT

Het klassieke cohortonderzoek heeft zich in vijftig jaar ontwikkeld tot een krachtig design. De complexe patronen van oorzaak en gevolg bij klachten die in de Nederlandse huisartsenpraktijk veel voorkomen, vragen van de onderzoeker echter een inventieve aanpak en bijbehorende statistische analysemethoden. ■

LITERATUUR

- 1 Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: Ten years observations of British doctors. *Br Med J* 1964;1:1399-410.
- 2 Kromhout D, Bosschieter EB, De Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;312:1205-9.
- 3 Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, Van der Lende R. The relationship between airway responsiveness to histamine and pulmonary function level in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:826-32.
- 4 Elders LAM, Burdorf A. Rugaandoeningen. In: Buijs PC, Pal TM, Vernooij AIF, Weel ANH, redactie. *Handboek bedrijfsgezondheidszorg*. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2004.
- 5 Elders LAM, Burdorf A. Prevalence, incidence, and recurrence of low-back pain in scaffolders during a 3 year follow-up study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29:E101-6.
- 6 Luime LJ, Kuiper JJ, Koes BW, Miedema H, Verhaar JAN, Burdorf A. Work-related risk factors for incidence and recurrence of neck and shoulder complaints. *Scand J Work Environ Health* 2004;30:279-86.
- 7 Steffens D, Maher CC, Li Q, Ferreira ML, Pereira LS, Koes BW, et al. J. Effect of weather on back pain: results from a case-crossover study. *Arthritis Care Res* 2014;66:1867-72.
- 8 Burdorf A, Koppelaar E, Evanoff B. Assessment of the impact of lifting device use on low back pain and musculoskeletal injury claims among nurses. *Occup Environ Med* 2013;70:491-7.
- 9 Burdorf A. The need for novel strategies to analyze the dynamic pattern of worker's health over time and the consequences for sustained employability. *Scand J Work Environ Health* 2012;38:485-8.
- 10 Haukka E, Kaila-Kangas L, Ojajärvi A, Miranda H, Karppinen J, Viikari-Juntura E, et al. Pain in multiple sites and sickness absence trajectories: A prospective study among Finns. *Pain* 2013;154:306-12.
- 11 Dorleijn DMJ, Luijsterburg PAJ, Burdorf A, Rozendaal RM, Verhaar JAN, Bos PK, et al. Associations between weather conditions and clinical symptoms in patients with hip osteoarthritis: a two-year cohort study. *Pain* 2014;155:808-13.

Workshop H&W tijdens de NHG-Wetenschapsdag 2015

Een onderzoek is pas werkelijk afgerond als de resultaten zijn teruggekoppeld naar de Nederlandse huisartsenpraktijk. Dat is immers de plek waar de uitkomsten van het onderzoek moeten worden toegepast. *Huisarts & Wetenschap* is het tijdschrift

bij uitstek om de huisarts over die uitkomsten te informeren.

Tijdens de NHG-Wetenschapsdag op 19 juni 2015 geven we een workshop over H&W en bieden we u een kijkje in de keuken. Hoe kun je uitkomsten van onderzoek het best onder de aandacht brengen? Hoe komt een wetenschappelijk tijdschrift tot stand? Hoe verloopt de beoordeling van binnengekomen artikelen? Hoe wordt H&W gelezen en gewaardeerd?

We geven eerst een korte presentatie over de maandelijkse redactie en productie van H&W. Daarna bespreken we in kleine groepen hoe je de uitkomsten van onderzoek het best aan de Nederlandse huisarts kunt presenteren. Het vertalen van die uitkomsten is immers iets heel anders dan het schrijven voor een Engelstalig wetenschappelijk tijdschrift. Tot slot is er gelegenheid vragen te stellen aan redactieleden. ■

Just Eekhof