

---

### Leerdoelen

Na bestudering van dit hoofdstuk is de lezer in staat:

- 1 een vraagstelling naar oorzaken van ziekte te vertalen in een epidemiologische functie, met gebruikmaking van theoretische kennis uit een etiologisch model;
  - 2 causaliteit te onderscheiden van associatie;
  - 3 onderscheid te maken tussen niet-noodzakelijke, noodzakelijke en voldoende oorzaken, en deze begrippen onderling met elkaar in verband te brengen;
  - 4 het resultaat van etiologisch onderzoek te interpreteren in termen van causaliteit, mede aan de hand van een set gangbare criteria;
  - 5 een globaal ontwerp te maken voor een epidemiologisch onderzoek voor het bestuderen van een etiologische vraagstelling.
- 

#### 6.1 Inleiding: wegwijs in het complexe veld van oorzaak-gevolgredeneringen

In dit hoofdstuk zal worden getracht enige systematiek te brengen in het complexe veld van oorzaak-gevolgredeneringen die betrekking hebben op de uitkomsten van observationeel (niet-experimenteel) epidemiologisch onderzoek. Allereerst wordt de terminologie geïntroduceerd en worden verbanden gelegd met de in eerdere hoofdstukken centraal geplaatste epidemiologische functie. In paragraaf 6.2 wordt een model uitgewerkt van causaliteit en wordt besproken hoe men de bevindingen van één studie causaal kan interpreteren. Tevens bespreken wij een aantal criteria waarmee men kan afwegen of de bevindingen van meerdere onderzoeken al dan niet wijzen op een causaal verband. Aan het slot van dit hoofdstuk worden enkele belangrijke toepassingsgebieden van etiologisch onderzoek besproken en enkele voorbeelden gegeven.

##### 6.1.1 DOEL VAN ETIOLOGISCH ONDERZOEK: VERKLAREN OF SELECTEREN

De etiologische epidemiologie richt zich op het achterhalen van de oorzaken van het ontstaan en het verloop van ziekte en gezondheidsproblemen. Het gaat dus om ‘de wereld achter de associaties’, in de zin dat men antwoorden zoekt op *causaliteitsvragen*. Weliswaar is het interessant om te weten dat bijvoorbeeld een hogere sociaaleconomische status is geassocieerd met een langere levensverwachting, maar in de etiologische epidemiologie wil men dan toch wel weten hoe deze associatie valt te verklaren: door genetische selectie, door leefstijlfactoren (roken, lichaamsbeweging, bepaalde voedingskenmerken) of door bepaalde leefomstandigheden (luchtverontreiniging, hygiëne, beroepsmatige expositie). In algemene termen geformuleerd richt de etiologische epidemiologie zich op de bijdrage van oorzakelijke determinanten (etiologische factoren) aan het ontstaan of het verloop van een bepaalde aandoening. Heeft men eenmaal de belangrijkste causale determinanten geïdentificeerd, dan vormt dit de basis voor het ontwerpen en toepassen van

## 6

preventieve maatregelen: een vaccin tegen een bepaalde bacterie die verantwoordelijk is voor een infectieziekte, een voorlichtingscampagne gericht op verandering van aspecten van de leefstijl, een wettelijke maatregel gericht op het terugdringen van niveaus van milieuverontreiniging, enzovoort.

In de praktijk zal men niet altijd in staat zijn interventies te ontwerpen die de etiologische factor kunnen wegnemen; factoren als genetische variatie, leeftijd, geslacht en intelligentie zijn immers niet door praktisch toepasbare interventies te beïnvloeden. Kennis van niet-modificeerbare causale determinanten is wel van belang om het etiologische beeld compleet te maken, waardoor men bijvoorbeeld beter begrijpt waarom de ene persoon wel en de andere persoon niet een bepaalde ziekte ontwikkelt, ondanks het feit dat ze aan dezelfde determinant blootstaan.

In paragraaf 1.2.6 is *risicostatificatie* genoemd als een van de toepassingen van determinantenonderzoek. Kennis over bijvoorbeeld de rol van leeftijd en geslacht als determinanten voor het risico op borstkanker maakt het mogelijk dat het bevolkingsonderzoek naar borstkanker vooralsnog beperkt blijft tot vrouwen in de leeftijd van 50-70 jaar. Deze toepassing behoort echter niet tot de etiologie maar tot de beschrijvende epidemiologie, omdat ook met sterk geassocieerde, niet-causale determinanten heel goed risicogroepen geïdentificeerd kunnen worden.

#### 6.1.2 RISICOFACTOREN VOOR HET ONTSTAAN VAN ZIEKTE ZIJN NIET NOODZAKELIJKERWIJS OOK DE FACTOREN DIE HET VERLOOP VAN DE ZIEKTE VERKLAREN

De etiologische epidemiologie richt zich op de *risicofactoren* die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van een ziekte en op de factoren die verantwoordelijk zijn voor een verandering in het verloop van de aandoening. Met dat laatste bedoelen we de *prognostische factoren* die het verloop van een aandoening causaal beïnvloeden. Onderzoek naar causale prognostische factoren opent, evenals onderzoek naar causale etiologische factoren, de mogelijkheden tot effectieve interventies. Dat deel van de prognostische epidemiologie dat uitsluitend gericht is op het voorspellen (predictie) van het beloop is in wezen een longitudi-

nale vorm van diagnostiek en komt in dit hoofdstuk niet aan de orde. In dergelijk beschrijvend epidemiologisch onderzoek, dat wordt besproken in hoofdstuk 9, is immers niet causaliteit maar het identificeren van sterke associaties de centrale drijfveer, om groepen met een verschillende prognose te kunnen onderscheiden (*prognostische stratificatie*).

Soms zullen de prognostische factoren voor het verloop van een ziekte dezelfde zijn als de risicofactoren voor het ontstaan van die ziekte. Zo is bijvoorbeeld bekend dat roken een rol speelt bij het ontstaan van coronaire hartziekte, maar ook bij het verdere verloop van de ziekte na een eerste hartinfarct. Maar het staat niet op voorhand vast dat de invloed van een bepaalde factor in alle stadia van een aandoening even groot of zelfs maar aanwezig zal zijn. Het is tevens mogelijk dat eenzelfde factor in het ene stadium van een aandoening als risicofactor werkzaam is, en in een ander stadium juist een beschermende werking heeft. Zo zijn er bijvoorbeeld aanwijzingen dat veel lichaamsbeweging de slijtage bevordert van het enkel- en kniegewricht en daarmee een oorzaak is van artrose. Toch wordt – waarschijnlijk terecht – aan mensen met beginnende artrose juist aangeraden om iets aan lichaamsbeweging te doen, teneinde het artroseproces te vertragen of een halt toe te roepen. Wel moet men daarbij trachten de gewrichtsbelasting zo gering mogelijk te houden, bijvoorbeeld door voor zwemmen te kiezen.

Uit het bovenstaande zal duidelijk zijn dat het in de etiologische epidemiologie van cruciaal belang is om goed vast te leggen welke factor men wil beschouwen in relatie tot welk stadium van welke aandoening. Het is opvallend dat onderzoek naar prognostische causale factoren nog relatief schaars is en dat men veelal automatisch geneigd is om ervan uit te gaan dat de belangrijkste risicofactoren voor een aandoening tevens de meest relevante prognostische factoren zullen zijn. Omdat de onderzoeksmethode en de daarbij optredende problemen bij het epidemiologisch onderzoek naar causale risicofactoren voor een groot deel dezelfde zijn als in epidemiologisch onderzoek naar causale prognostische factoren, zullen we ons in dit hoofdstuk vooral richten op het onderzoek naar de factoren die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van ziekten. Daar waar (etiologische) risicofactor staat, zou men

veelal evengoed prognostische factor kunnen lezen.

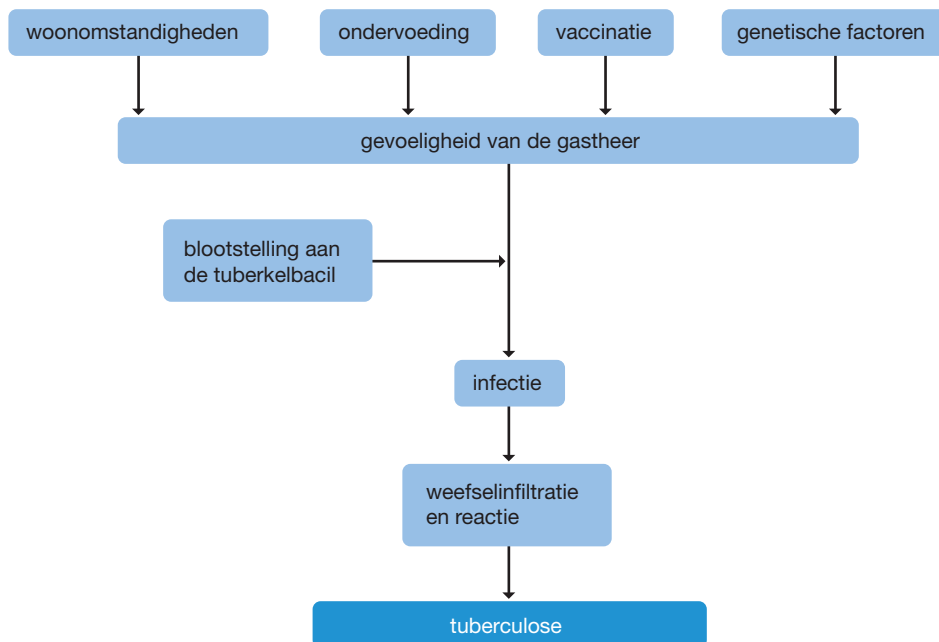
### 6.1.3 HET ETIOLOGISCH MODEL ALS THEORETISCHE VERKLARING VOOR HET ONTSTAAN VAN ZIEKTE

Als men het heeft over de oorzaak van ziekte, dan is er feitelijk altijd sprake van *multicausaliteit*: er zijn diverse factoren betrokken in de causale keten die tot de ziekte leidt. De diverse determinanten hebben ook onderlinge relaties en werken op elkaar in. Iedere determinant heeft ook weer zijn eigen determinanten. Tracht men deze verschillende factoren in een schema weer te geven, dan ontstaat een etiologisch model, een vereenvoudigde (theoretische) voorstelling van hoe de betreffende ziekte ontstaat door een samenspel van diverse factoren.

Casus 6.1 geeft een vereenvoudigd model voor het ontstaan van tuberculose. Uit dit model kan men afleiden dat blootstelling aan de tuberkelbacterie (*Mycobacterium tuberculosis*) weliswaar een belangrijke factor is, maar dat er ook andere determinanten zijn die bepalen of bij een individu

daadwerkelijk een tuberculose-infectie zal ontstaan. Men kan zelfs beweren dat sociaaleconomische factoren belangrijker zijn voor het bestrijden van tuberculose in de bevolking dan de tuberkelbacterie zelf. Deze bewering wordt ondersteund door de waarneming dat de sterfte aan tuberculose in de loop van de negentiende en twintigste eeuw sterk daalde, hoewel de tuberkelbacterie in 1885 werd ontdekt en antibioticumtherapie pas in 1948 beschikbaar kwam.

Voor elk ziektebeeld kan men in principe een dergelijk *etiologisch model* schetsen. Resultaten van epidemiologisch en pathofysiologisch onderzoek zullen deze modellen steeds verder verbeteren en verfijnen. Met voldoende empirische ondersteuning kunnen deze modellen gebruikt worden als basis voor preventieve of therapeutische interventies, ook al is het exacte werkingsmechanisme nog niet precies opgehelderd. Omgekeerd zal de beschikbaarheid van een etiologisch model de epidemiologisch onderzoeker helpen bij het formuleren van de precieze vraagstelling (doorgaans één relatie in dit model) en bij het opzetten van het bijbehorende onderzoek.



**Figuur 6.1** Etiologisch model voor tuberculose.

## 6

**Casus 6.1 Oorzaken van tuberculose**

Met behulp van infectie-experimenten heeft men kunnen aantonen dat besmetting van gevoelige gastheren met *Mycobacterium tuberculosis* leidt tot het ziektebeeld dat men al langer kende als tuberculose. De invasie en groei van deze bacterie in het gastheerweefsel (long, bot, hersenen) leidt uiteindelijk tot de ziekte en vanuit pathogenetisch oogpunt is het bestrijden van de ziekte dus een kwestie van elimineren van de bacterie door middel van een effectief antibioticum of vaccin.

Via biomedisch onderzoek is men er ook in geslaagd deze middelen te ontwikkelen. Toch is de ontwikkeling van tuberculose veel complexer (zie figuur 6.1). De mate van gevoeligheid van de gastheer en de mate van blootstelling aan de bacterie zijn bepalend voor de vraag of tuberculose zich daadwerkelijk ontwikkelt in een individu. Sommigen zullen aarzelen om individuele gevoeligheid en blootstelling een 'oorzaak' van tuberculose te noemen, maar toch zijn ze erg belangrijk wanneer het om preventie en behandeling gaat. Het is zelfs zo dat het verbeteren van de voedingstoestand en de woonomstandigheden, alsmede het voorkómen van hiv-besmetting, wereldwijd van groter belang zijn gebleken voor het bestrijden van tuberculose-epidemieën dan genoemde antibiotica en vaccins.

(Bron: Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical epidemiology: The essentials. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.)

#### 6.1.4 DE EPIDEMIOLOGISCHE FUNCTIE ALS VERTALING VAN HET ETIOLOGISCH MODEL

Heeft men eenmaal een schematische voorstelling van zaken in de vorm van een etiologisch model, dan is het niet moeilijk om hieruit ook een epidemiologische functie af te leiden:

$$Z = f(D_i)$$

Hierbij neemt men alle determinanten in de functie op die in het etiologisch model op hetzelfde niveau van belang zijn, ook als men slechts in één van deze determinanten geïnteresseerd is. De andere determinanten zijn immers van belang

voor de interpretatie van de te bestuderen relatie: is er echt sprake van causaliteit of wordt de relatie veroorzaakt door confounding? Ook determinanten die het effect van een andere determinant kunnen vergroten of verkleinen (de effectmodificatoren) kunnen in de epidemiologische functie worden opgenomen. De mate waarin men erin slaagt om alle relevante determinanten daadwerkelijk in het onderzoek te betrekken en daarmee als element in de epidemiologische functie mee te nemen, bepaalt in sterke mate de vraag of men tot causale interpretatie kan komen van de determinant waarop men primair het onderzoek heeft gericht.

#### 6.1.5 ASSOCIATIE OF OORZAAK, DAT IS DE KWESTIE

In observationeel epidemiologisch onderzoek stelt men vast of er sprake is van een associatie ofwel een statistisch verband tussen de veronderstelde oorzaak en het bestudeerde gevolg. Met het vaststellen van zo'n associatie is causaliteit nog niet bewezen. Zo is er sprake van een sterke associatie tussen het vaak bij zich dragen van een aansteker en het (latere) optreden van longkanker, maar men kan niet zeggen dat het bezit van een aansteker leidt tot het ontstaan van longkanker. In dit voorbeeld is roken de 'echte' oorzaak en het bij zich dragen van een aansteker is daarmee geassocieerd. Vaak is de situatie niet zo vanzelfsprekend en blijft het onzeker of men de 'echte' oorzaak wel te pakken heeft.

#### 6.1.6 SMIJTEN MET TERMEN

Epidemiologen worstelen met termen als oorzaken, risicofactoren, risico-indicatoren, predictoren, determinanten en dergelijke. Om verwarring te voorkomen, is het zaak om goed de hoofd- en de bijzaken van elkaar te scheiden. Waar gaat het om? De werkelijkheid zit ingewikkeld in elkaar. Er is een groot aantal factoren die met elkaar samenhangen en op elkaar ingrijpen en die op de een of andere manier in relatie staan met het ontstaan of het verloop van een bepaalde ziekte-uitkomst. De neutrale term voor zowel de factoren als de uitkomsten is *variabele*. Hiermee duidt men slechts op een te definiëren kenmerk dat verschillende waarden kan aannemen. De werkelijkheid is 'multivariaat', dat wil zeggen dat hier

in in principe een groot aantal variabelen zijn te onderkennen. Welke verschijnselen men als variabelen (h)erkent en hoe deze worden gedefinieerd en geoperationaliseerd, zal in belangrijke mate van de interesse van de onderzoeker afhangen.

Variabelen, en derhalve ook waarnemingen die zijn gebaseerd op de operationalisaties ervan, bestaan slechts bij de gratie van een of andere theorie. Met andere woorden: de werkelijkheid wordt bekeken door een gekleurde bril. Over het algemeen valt dit weinig op, omdat verschillende onderzoekers, door hun gemeenschappelijke achtergrond, het in grote lijnen met elkaar eens zullen zijn wat betreft hun manier van kijken naar de werkelijkheid en daarmee met elkaars keuze van potentieel zinvolle variabelen. Juist wanneer verschillende disciplines met elkaar in aanraking komen, wordt duidelijk dat er verschillende benaderingen mogelijk zijn. Zo zal voor de epidemioloog de hoofdoorzaak van longkanker het roken van sigaretten zijn, terwijl de historicus erop zal wijzen dat de achterliggende oorzaak de Tweede Wereldoorlog is, aangezien aan het eind daarvan sigaretten enorm populair werden door het rolmodel van de geallieerden.

Zo is ook de keuze van wat men onafhankelijke en afhankelijke variabelen noemt afhankelijk van de specifieke belangstelling van de onderzoeker en dus van de vraagstelling van het onderzoek. Bij epidemiologisch onderzoek is de afhankelijke variabele eigenlijk altijd een aspect van ziekte of gezondheid. Deze *afhankelijke variabele* is de uitkomst, het gevolg, het effect of het resultaat van de wisselwerking tussen een aantal onafhankelijke variabelen. De algemene term voor deze *onafhankelijke variabelen* in epidemiologisch onderzoek is *determinant*, maar vele synoniemen zijn in omloop: *etiologische factor*, prognostische factor, risicofactor, predictor, risico-indicator, expositie (blootstelling), predispositie (vatbaarheid, aanleg), of (kandidaat-)oorzaak. Welke terminologie men ook hanteert, het gaat steeds om de wijze waarop een bepaalde aandoening wordt veroorzaakt. Het (theoretische) uitgangspunt is dat altijd vele factoren (determinanten) hieraan een bijdrage zullen leveren.

## 6.2 Causaliteit

### 6.2.1 CAUSALITEIT: EEN ESSENTIEEL ONDERDEEL VAN HET OORZAKELIJK COMPLEX

Ons begrip van *causaliteit* komt in eerste instantie voort uit simpele alledaagse waarnemingen: als we een lichtknopje op de muur omschakelen, zien we direct dat het licht gaat branden of juist uitgaat. Wanneer de lamp stuk blijkt te zijn, of als er sprake is van een elektriciteitsstoring, realiseren we ons echter dat er meer nodig is om het licht te laten branden dan slechts het omschakelen van een knopje. Zonder elektriciteitsbedrading in huis zou het licht niet branden. Een oorzaak van het licht is dus de stand van het lichtknopje, maar omschakelen heeft alleen het beoogde effect als de andere oorzaken (elektriciteit op het net, een goede bedrading, een intacte lamp) ook aanwezig zijn. Kennelijk is het knopje op de muur niet de enige oorzaak, maar onderdeel van een complex van factoren. De neiging om het knopje als de unieke oorzaak te zien van het ontbranden van de lamp komt omdat het de laatste factor is in het causale complex van factoren dat uiteindelijk tot de uitkomst leidt: licht.

Met dit eenvoudige voorbeeld uit het dagelijks leven is ook het begrip causaliteit in de epidemiologie toe te lichten. In de etiologische epidemiologie speurt men naar de oorzaken van een gezondheidsprobleem. Deze oorzaken vormen onderdeel van een oorzakelijk complex, een *causaal web*. De nadruk in het onderzoek ligt op het zoeken naar de factoren die we kunnen gebruiken om het proces dat leidt tot ziekte ‘aan of uit te zetten’, maar we moeten niet vergeten dat allerlei andere factoren ook bijdragen aan het proces. Vaak zijn deze factoren (bijvoorbeeld genetische constitutie) al heel lang aanwezig en niet beïnvloedbaar, maar zij zijn daarom niet minder belangrijk in het onderzoek naar causaliteit.

Of een bepaalde factor een oorzakelijke bijdrage levert aan het ontstaan of verloop van een bepaalde ziekte, zal uit onderzoek moeten blijken. Idealiter zou men daarbij, door de veronderstelde oorzaak te manipuleren, willen nagaan of daardoor ook daadwerkelijk het bestudeerde gevolg (het gezondheidsprobleem in kwestie) optreedt of juist verdwijnt. In de praktijk van de epidemiologie blijkt dergelijk experimenteel be-

## 6

wijs voor causaliteit vaak niet mogelijk en zal men zich moeten verlaten op de interpretatie van observationeel verkregen resultaten.

### 6.2.2 EEN MODEL VOOR CAUSALITEIT: VERSCHILLENDE FACTOREN VORMEN SAMEN EEN VOLDOENDE OORZAAK

Het idee van het monocausale ontstaan van ziekte is inmiddels wel achterhaald. Zelfs in het eenvoudige geval van een uiterst virulente bacterie maakt het feit dat niet alle personen die worden besmet daadwerkelijk de aandoening krijgen, duidelijk dat er meer dan één determinant een rol van betekenis speelt. Een verzameling determinanten die tezamen onvermijdelijk de bestudeerde aandoening tot gevolg zullen hebben, noemen we een *voldoende oorzaak*. Als een van de risicofactoren in zo'n verzameling ontbreekt, zal de aandoening niet ontstaan.

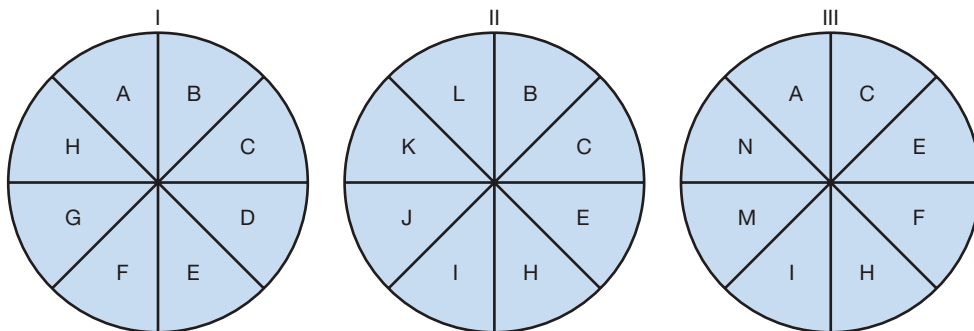
Figuur 6.2 toont een model van drie van dergelijke voldoende oorzaken, die alle drie dezelfde aandoening tot gevolg hebben. Er zijn dus drie verschillende manieren waarop de ziekte kan ontstaan. Elk van de drie voldoende oorzaken is opgebouwd uit een achttal determinanten die tezamen, indien aanwezig, de aandoening tot gevolg hebben. Een aantal van deze determinanten (C, E en H) komt in alle drie de voldoende oorzaken voor. Men noemt deze componenten van alle voldoende oorzaken de *noodzakelijke oorzaken*. Zonder de aanwezigheid van deze determinanten zal de desbetreffende aandoening nooit kunnen ontstaan.

Voldoende oorzaken zijn dus eigenlijk altijd complexe verzamelingen van al of niet noodza-

kelijke oorzaken. Met *noodzakelijke oorzaak* doelt men op één determinant zonder welke de ziekte nooit zal kunnen optreden, terwijl het begrip *voldoende oorzaak* wordt gebruikt om de verzameling van determinanten aan te duiden die samen het mechanisme in werking stellen dat tot de ziekte leidt.

Een voorbeeld van een noodzakelijke oorzaak is diepe veneuze trombose bij een longembolie: zonder been- of bekkentrombose ontstaat geen longembolie. Het zal duidelijk zijn dat men met het ontdekken van een noodzakelijke oorzaak in principe de sleutel in handen heeft voor effectieve preventie van de betreffende aandoening. Zo is het bijvoorbeeld mogelijk gebleken malaria in grote delen van de wereld uit te bannen door de mug uit te roeien die de ziekteverwekker (een micro-organisme) overbracht van zieken naar gezonden. De malariamug is kennelijk een noodzakelijke voorwaarde voor het ontstaan van malaria. Het micro-organisme zelf uiteraard ook. Evenzo berust het succes van vaccinatie op het feit dat onvoldoende immunologische afweer een noodzakelijke oorzaak voor het ontstaan van infectieziekten is.

Ter illustratie van het verschil tussen een noodzakelijke en een voldoende oorzaak kan het roken dienen. Roken is een belangrijke risicofactor voor longkanker. Het is echter zeker geen voldoende oorzaak, aangezien meer dan 90% van de rokers geen longkanker zal krijgen. Roken is evenmin een noodzakelijke oorzaak van longkanker. Dat blijkt uit het feit dat longkanker ook onder niet-rokers voorkomt. Omdat dit echter relatief weinig voorkomt en longkanker meestal het gevolg is van een voldoende oorzaak waarvan ro-



**Figuur 6.2** Causaal model voor het ontstaan van een ziekte met drie voldoende oorzaken.

Bewerkt naar: Rothman KJ. *Epidemiology, an introduction*. Oxford: Oxford University Press; 2002.

ken deel uitmaakt, zou het achterwege laten van roken verreweg de meeste gevallen van longkanker kunnen voorkomen.

Opgemerkt dient te worden dat het in figuur 6.2 geschetste model vooral van didactisch belang is, omdat het in werkelijkheid bijzonder moeilijk is om alle componenten van de verschillende voldoende oorzaken te identificeren. In plaats daarvan beschikt men doorgaans slechts over de associaties (veelal uitgedrukt als AR of RR) tussen bepaalde risicofactoren en het ontstaan van de bestudeerde aandoening. De desbetreffende risicofactoren zullen in het algemeen maar een klein deel omvatten van het totaal aan factoren die op het ontstaan van de aandoening van invloed zijn. Juist vanwege de didactische betekenis zullen we in de volgende paragraaf het model echter toch gebruiken om enkele lastige concepten uit de epidemiologie, zoals confounding en effectmodificatie, te illustreren. Ook zullen we van het causaal model gebruikmaken om te waarschuwen voor het verkeerd gebruik van attributieve risicopercentages voor de populatie en voor een verkeerde interpretatie van de hoogte van een relatief risico.

### 6.2.3 CAUSAAL INTERPRETEREN: UITSLUITEN DAT HET VERBAND VERKLAARD KAN WORDEN DOOR TOEVAL OF BIAS

Bij het interpreteren van associaties die worden gevonden in observationeel onderzoek dient steeds rekening te worden gehouden met de aanwezigheid van confounding en effectmodificatie. Kenmerkend voor *confounding* is dat er een vertekening van het geconstateerde effect van de ene risicofactor optreedt door de inwerking van een of meer andere, langs een ander mechanisme werkzame risicofactoren. Een confounder maakt dus geen onderdeel uit van de set van determinanten die samen met de primaire determinant de voldoende oorzaak vormen. Confounders zitten juist in de andere mechanismen die tot de ziekte kunnen leiden. In figuur 6.2 zijn bijvoorbeeld de risicofactoren I, J, K, L, M en N potentiële confounders van het verband tussen risicofactor G en het ontstaan van de aandoening. Of deze risicofactoren daadwerkelijk als confounders optreden, zal afhangen van de vraag of zij in de onderzoekspopulatie met het voorkomen van G zijn geassocieerd.

Voor het model betekent dit dat er dan een disbalans optreedt tussen de incidentie van de aandoening in aanwezigheid van G en de incidentie in afwezigheid van G door voldoende oorzaken (II en III in figuur 6.2) waarin G niet, maar de confounders wel voorkomen.

Determinanten die tezamen een voldoende oorzaak vormen, zijn van elkaar afhankelijk voor het bewerkstelligen van hun effect. Wanneer er tussen twee risicofactoren een dergelijke relatie bestaat, spreekt men van *effectmodificatie (interactie)*. Dat betekent niet dat beide determinanten niet ook, los van elkaar, onderdeel kunnen uitmaken van een andere voldoende oorzaak, maar er bestaat kennelijk in elk geval een mechanisme waarbij het noodzakelijk is dat beide factoren aanwezig zijn. In figuur 6.2 bijvoorbeeld is het mogelijk dat determinant A zonder determinant B tot de ziekte leidt (namelijk via mechanisme III) en omgekeerd kan determinant B via mechanisme II bijdragen tot de ziekte zonder dat er sprake is van A. Maar er is ook nog een mechanisme I dat alleen maar tot ziekte leidt als A en B tezamen voorkomen. In dat geval spreekt men van modificatie van het effect van determinant A door determinant B (en omgekeerd). Het effect van A op het ontstaan van de ziekte is sterker als ook determinant B aanwezig is (en omgekeerd). Een bekend voorbeeld van effectmodificatie is de invloed van roken en asbest op het ontstaan van longkanker (zie paragraaf 5.5.5). Zowel roken als (beroepsmatige) blootstelling aan asbest verhogen deze kans ieder op zichzelf fors. Maar rokers die tevens aan asbest worden blootgesteld, lopen een aanzienlijk grotere kans op longkanker dan men op grond van de som van de risico's voor roken en asbest afzonderlijk zou verwachten.

Overigens bieden in figuur 6.2 de determinanten K en J, en ook M en N, eveneens voorbeelden van effectmodificatie. In deze gevallen is het effect van de ene determinant volledig afhankelijk van de aanwezigheid van de andere determinant. Zonder K geen effect van J (en omgekeerd) en zonder M geen effect van N (en omgekeerd).

Soms is een determinant tegelijkertijd als confounder en als effectmodificator werkzaam. Dit correspondeert in figuur 6.2 met het bestaan van risicofactoren die ten dele niet en ten dele wel samen in de verschillende voldoende oorzaken voorkomen. Deze situatie gaat op voor de risicofactoren B en E, I en J, en H en I. Een voorbeeld

## 6

van een risicofactor die zowel confounder als effectmodifier is, is leeftijd in de context van de associatie tussen totaal serumcholesterol en coronaire hartziekte bij vrouwen. Leeftijd is een effectmodifier, omdat de associatie tussen totaal serumcholesterol en coronaire hartziekte bij vrouwen veel sterker is na de menopauze dan voor de menopauze. Maar leeftijd is tegelijk een confounder, omdat zowel bij pre- als postmenopauzale vrouwen leeftijd een determinant is voor coronaire hartziekte én geassocieerd is met het totaal serumcholesterol. Overigens is confounding van ondergeschikt belang wanneer er sprake is van sterke effectmodificatie door dezelfde variabele. De resultaten dienen dan immers toch apart per stratum te worden gepresenteerd en correctie voor confounding is dan niet meer nodig.

Etiologisch onderzoek wordt ook wel vergeleken met rechtspraak waarin de epidemioloog de rol heeft van de aanklager. Net zoals het de taak is van de aanklager om aan te tonen (redelijke twijfels weg te nemen) dat de aangeklaagde en niet iemand anders (mede) schuld heeft aan het strafbare feit, zo zal de etiologisch onderzoeker de gebruikers van het onderzoek moeten overtuigen dat de determinant oorzakelijk (mede)verantwoordelijk is voor het ontstaan van de betreffende ziekte.

Wanneer het zover komt dat onderzoekers betrokken worden bij rechtszaken waarin gezondheidsschade aan de orde is (bijwerkingen van geneesmiddelen, medische fouten, voedselcontaminatie, beroepsziekten enzovoort), dan komt het onderzoek ook letterlijk de rechtszaal in en zal de aanklager moeten aantonen dat de betreffende determinant (geneesmiddel, de medische ingreep, het voedselproduct, de arbeidsomstandigheid) en niet iets anders de aandoening heeft veroorzaakt. Omgekeerd zal de verdediging alles inzetten om aan te tonen dat het onderzoek nog veel twijfels (potentiële bias) overlaat over de vermeende causaliteit van de relatie. Zo is epidemiologische bewijsvoering altijd gebaseerd op kansen. De kans dat een aandoening optreedt bij een bepaalde belasting of blootstelling (gebaseerd op een schatting van de incidentie onder blootgestelden), de kans dat een bepaalde determinant verantwoordelijk is voor de betreffende ziekte (gebaseerd op de attributieve proportie voor geëxponeren ( $AP_E$ ; zie paragraaf 3.3.5) enzovoort. In de recht-

spraak weet men zich vaak geen raad met kansen. Het liefst ziet men absolute causaliteitsuitspraken, alsof er alleen noodzakelijke oorzaken bestaan. Ook hoor je zelden over een uitspraak waarbij de  $AP_E$  wordt gebruikt om de hoogte van de straf of boete te bepalen, terwijl dat uit epidemiologisch oogpunt juist goed te verdedigen zou zijn. Immers als 40% van de ernstige bijwerkingen van een geneesmiddel onder gebruikers van dat middel (causaal) toe te schrijven is aan dat medicament, dan ligt een schadevergoeding van 40% van het maximum voor de hand.

Het doel van de etiologische epidemiologie is dus om na te gaan of de in een observationeel onderzoek gevonden associatie tussen een bepaalde factor en het ontstaan van de bestudeerde aandoening causaal kan worden geïnterpreteerd. Bovendien zal men conclusies willen trekken over de meest waarschijnlijke sterkte van het effect en over de eventuele aanwezigheid van effectmodificatie. Stapsgewijs gaat men daarbij na of de gegevens aanleiding geven te veronderstellen dat andere verklaringen dan causaliteit meer of even waarschijnlijk zijn. In concreto gaat het daarbij om de volgende alternatieven.

- 1 De mogelijkheid dat de gevonden associatie (deels) verklaard wordt door selectiebias of informatiebias (zie paragraaf 5.3.1). Het is erg lastig om aan de hand van de verkregen gegevens na te gaan of dit een waarschijnlijk alternatief is. Meestal moet men afgaan op informatie over de opzet en de procesgang van het onderzoek. In casus 6.2 wordt een voorbeeld uitgewerkt (de beschermende werking van de pil tegen reuma) waarin dat aan de orde is. Ook wanneer er geen associatie wordt gevonden, is het van belang hiernaar te kijken. Immers, bias kan er eveneens voor zorgen dat een in werkelijkheid bestaand verband in de studie onzichtbaar blijft.
- 2 De mogelijkheid dat het gevonden verband (ten dele) kan worden toegeschreven aan confounding. Aanname van deze veronderstelling impliceert dat men vaststelt dat er sprake is van confounding (zie paragraaf 5.3.1). Met behulp van gestratificeerde analyse van de gegevens (zie paragraaf 5.3.2) kan men nagaan of dit een waarschijnlijke verklaring is voor de gevonden associatie, mits men alle potentiële confounders in de dataverzameling heeft betrokken. Wanneer de ruwe associatie niet substantieel

- afwijkt van de associatie binnen de strata van de confounders, zal men concluderen dat de associatie waarschijnlijk niet door confounding kan worden verklaard.
- 3 De mogelijkheid dat de gevonden associatie op toeval berust. Met behulp van statistische technieken (betrouwbaarheidsintervallen) gaat men na of dit alternatief waarschijnlijk is. Een smal betrouwbaarheidsinterval dat niet de waarde 1 (voor RR en OR) dan wel 0 (voor AR) bevat, geeft weinig steun aan deze alternatieve verklaring. In dit verband kijkt men ook wel naar de sterkte van de associatie (op grond van het toeval is een zwakke associatie waarschijnlijker dan een sterke associatie), maar verderop in deze paragraaf zullen we zien dat een sterk verband (een grote RR, OR of AR) niet zonder meer als een bewijs voor causaliteit gebruikt kan worden.

Heeft men alle drie de alternatieve verklaringen als onwaarschijnlijk kunnen afdoen, dan wordt het daarmee waarschijnlijker dat de gevonden associatie een werkelijk causaal verband representeert. Het zal duidelijk zijn dat op deze wijze nooit absolute zekerheid kan worden verkregen over de aanwezigheid van een causaal verband. Wat er in de etiologische epidemiologie in feite gebeurt – in lijn met de opvatting van de wetenschapsfilosoof Karl Popper – is dat de onderzoeker steeds opnieuw probeert de veronderstelling dat er een causaal verband is, te verwerven (*falsificeren*), in nadere analyses van hetzelfde materiaal of in nieuw onderzoek. Zolang dit niet lukt, blijft de hypothese gehandhaafd. Zo groeit de geloofwaardigheid van de hypothese dat er een causaal verband is, naarmate de tests die deze ‘overleeft’ strenger en gevarieerder zijn. ‘Bewijzen’ dat een hypothese juist is, is in deze optiek niet mogelijk. Het hoogste wat een hypothese kan bereiken, is: streng getest en (nog) niet gefalsificeerd zijn.

Ter ondersteuning van de discussie over causaliteit maakt men ook regelmatig gebruik van de methode van *sensitiviteitsanalyse*, waarmee men de kwantitatieve invloed van bias en random meetfouten op de effectschatting kan verkennen. Men gaat dan voor mogelijke selectiebias, misclassificatie en confounding na wat realistische ranges voor alternatieve waarden zouden kunnen zijn. Met behulp van computersimulaties krijgt men

dan een verdeling van mogelijke uitkomsten van het onderzoek onder verschillende realistische aannames voor de diverse vormen van bias. Als deze range van ‘gecorrigeerde’ waarden niet tot wezenlijk verschillende interpretaties leidt, zal men met meer zekerheid uitspraken over causaliteit kunnen doen. Indien echter de interpretatie van het onderzoeksresultaat sterk wordt beïnvloed door ongecontroleerde vormen van bias, dan zal men minder ferme conclusies kunnen trekken. Zo zal men een zwak verband tussen alcoholgebruik en longkanker niet goed kunnen interpreteren wanneer men niet heel nauwgezet heeft gecontroleerd voor de invloed van sigaretten roken. Omgekeerd zal een sterk verband tussen roken en longkanker niet erg variëren wanneer men er realistische veronderstellingen aan toevoegt over verstoring door een slecht gemeten variabele ‘alcoholgebruik’.

Sensitiviteitsanalyse wordt tevens toegepast in andere situaties waarin men met onzekerheden in de opzet en uitvoering van het onderzoek te maken krijgt, zoals bij vergelijkend onderzoek naar de kosteneffectiviteit van twee of meer behandelingen. Een uitspraak over de superioriteit van een van de behandelingen op basis van dergelijk onderzoek zal winnen aan kracht wanneer men in een sensitiviteitsanalyse kan laten zien dat deze conclusie niet verandert wanneer men andere, eveneens realistische waarden hanteert voor onzekere factoren met veel invloed op het resultaat.

In paragraaf 3.3.5 is de attributieve proportie voor de totale populatie ( $AP_T$ ) geïntroduceerd. Deze maat geeft het aandeel van een bepaalde determinant in het voorkomen van de bestudeerde aandoening binnen een bepaalde populatie. Uit het model voor causaliteit zoals beschreven in figuur 6.2 blijkt dat de  $AP_T$  afhangt van de frequentie waarmee de andere determinanten uit dezelfde voldoende oorzaak in de populatie voorkomen. Stel dat de drie voldoende oorzaken uit figuur 6.2 verantwoordelijk zijn voor respectievelijk 80%, 15% en 5% van het aantal gevallen van de onderzochte aandoening. De attributieve proportie voor de totale populatie voor bijvoorbeeld risicofactor K is dan 15%, want als oorzaak K in de populatie wordt weggenomen, valt de voldoende oorzaak II weg die 15% van het aantal ziektegevallen voor zijn rekening neemt. Voor een noodzakelijke oorzaak (bijvoorbeeld C, E en H in figuur 6.2) is de attributieve proportie voor de to-

## 6

tale populatie steeds 100%. Uit deze voorbeelden blijkt ook dat het geen zin heeft attributieve proporties voor de totale populatie bij elkaar op te tellen, omdat men dan al heel snel boven de 100% uitkomt. De reden hiervoor is dat voor het ontstaan van een ziekte weliswaar een samenspel van verschillende factoren nodig is, maar dat reeds het wegnemen van één van die factoren kan voorkomen dat ziektegevallen ontstaan. Het wegnemen van andere factoren voegt daaraan niets toe.

Hetzelfde principe wordt ook geïllustreerd door het volgende voorbeeld. Stel dat de incidentiedichtheid (ID) van kanker in het hoofd-halsgebied uitgedrukt per 100.000 persoonsjaren over rokers en drinkers is verdeeld als getoond in tabel 6.1.

	niet-roker	roker
niet-drinker	1	4
drinker	3	12

Uit de tabel kan worden berekend dat binnen de groep rokende drinkers  $12 - 3 = 9$  van de 12 incidentiegevallen van hoofd-halskanker per 100.000 personen aan het roken, en  $12 - 4 = 8$  van de 12 aan het drinken kunnen worden toegeschreven. De attributieve proportie voor geëxponeerden ( $AP_E$ ) is daarmee voor roken 75% en voor drinken 67%, hetgeen opgeteld beduidend meer is dan 100%.

De optelsom is hier groter dan 100% omdat er sprake is van *effectmodificatie* (op de additieve schaal; zie paragraaf 5.5.5). Immers, zonder roken en zonder drinken zou per 100.000 persoonsjaren 1 geval van kanker zijn opgetreden. Met alleen roken zouden daar 3 gevallen bij gekomen zijn en met alleen drinken 2 extra gevallen. Dat betekent dat er  $12 - 1 - 2 - 3 = 6$  kankergevallen per 100.000 persoonsjaren zijn opgetreden door de combinatie van roken en drinken. Was deze effectmodificatie er niet, dan waren de attributieve proporties voor de groep rokende drinkers respectievelijk  $(6 - 3)/6 = 50\%$  voor drinken en  $(6 - 4)/6 = 33\%$  voor roken.

Uit het model van figuur 6.2 kan tevens worden

afgeleid dat voor een noodzakelijke oorzaak zal gelden dat het attributief risico (AR) gelijk is aan de incidentie van de aandoening in kwestie. Omdat de incidentie in afwezigheid van een noodzakelijke oorzaak per definitie nul is, zal het relatief risico (RR) in theorie oneindig groot zijn. De hoogte van het AR en het RR voor risicofactoren die geen noodzakelijke oorzaak zijn, zal afhangen van de verhouding tussen:

- 1 de frequentie waarmee de aandoening in een bepaalde populatie wordt veroorzaakt door een voldoende oorzaak waarvan de desbetreffende factor deel uitmaakt;
- 2 de frequentie waarmee de aandoening wordt veroorzaakt door een voldoende oorzaak waarvan de desbetreffende factor geen deel uitmaakt.

Dit impliceert tevens dat de *sterkte* van een risicofactor (uitgedrukt in AR of RR) zal afhangen van de populatie waarin men dit onderzoekt.

#### 6.2.4 ARGUMENTEN DIE CAUSALITEIT WAARSCHIJNLIJKER MAKEN

Uit het voorgaande zal duidelijk zijn dat een volledig sluitend bewijs van een oorzaak-gevolgrelatie in de wetenschap en daarmee ook binnen de epidemiologie onmogelijk is. Omdat het in de praktijk toch nodig is om tot causaliteitsuitspraken te komen, bijvoorbeeld als men moet besluiten of een preventieve of curatieve interventie uitgevoerd zal gaan worden, zijn in de loop der tijd richtlijnen geformuleerd waarmee de aannemelijkheid van causaliteit kan worden berekend. Hiertoe worden de onderzoeksresultaten, bij voorkeur van alle onderzoek met de desbetreffende vraagstelling, samengevat aan de hand van bepaalde criteria. Deze criteria zijn bedoeld om op systematische wijze na te gaan of er wellicht van een causale relatie sprake is. Toepassing van deze *causaliteitscriteria*, die in de jaren zestig van de vorige eeuw door de biostatisticus Austin Bradford Hill werden geformuleerd, geeft hierover echter geen absolute zekerheid.

#### Type onderzoek

Bij de beoordeling van de ter zake doende publicaties zal niet ieder type onderzoek evenveel gewicht in de schaal leggen. In het algemeen wordt er een duidelijke hiërarchie van causale geloof-

waardigheid aangebracht. In opklimmende volgorde: patiëntenserie, ecologisch onderzoek, cross-sectioneel onderzoek, patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek en experiment. De achtergrond van dit onderscheid is vooral het feit dat in deze reeks de mogelijkheden om in het onderzoek verschillende vormen van bias en confounding onder controle te houden, toenemen (zie hoofdstuk 4 en 5). Vooral over de relatieve positie van het patiëntcontroleonderzoek en het cohortonderzoek is er enige discussie. Mits goed toegepast, is de causale verklarende kracht van beide designs identiek, maar in de praktijk blijkt het bij (prospectief) cohortonderzoek veelal toch beter mogelijk bias te vermijden dan in patiëntcontroleonderzoek.

#### Validiteit en generaliseerbaarheid

De (interne) validiteit van het onderzoek waaruit men de resultaten in de overweging wil betrekken, is uiteraard van eminent belang. Daarbij is het zaak om zo goed mogelijk na te gaan in hoeverre deze onderzoeksresultaten zullen zijn vertekend door selectiebias, informatiebias en confounding. De verschillende aspecten van validiteit kwamen reeds uitvoerig aan de orde in hoofdstuk 5 en in de eerste paragrafen van dit hoofdstuk. Daarom zal hierop nu niet verder worden ingegaan. Bij de discussie over de *generaliseerbaarheid* van de bevindingen waarvan men de causaliteit tracht in te schatten, gaat het om de vraag of er goede redenen zijn, bij voorkeur gebaseerd op het veronderstelde biologische werkingsmechanisme, om aan te nemen dat het (causale) verband dat men voor een deel van de bevolking heeft gevonden ook geldig is voor andere categorieën van de bevolking. Om tot een positief antwoord op dergelijke vragen te komen, is het niet strikt noodzakelijk dat het onderzoek ook echt bij een dergelijke groep heeft plaatsgevonden.

#### Biologische plausibiliteit

De vraag naar de theoretische of biologische *plausibiliteit* is in feite een beroep op het gezond verstand van een ter zake kundige. De centrale vraag daarbij is of de huidige kennis van de biologie van de mens een causaal verband waarschijnlijk maakt. Zo kan iedereen zich bij een verband tussen roken en longkanker wel iets voorstellen, terwijl velen vermoedelijk de wenkbrauwen zullen

fonsen bij een gesuggereerde associatie tussen roken en baarmoederhalskanker. Een ander voorbeeld is, dat een relatie tussen vliegtuiglawaai en slaapstoornissen niemand zal verbazen, terwijl het veel minder voor de hand ligt om het ontstaan van hazenlippen aan vliegtuiglawaai toe te schrijven. *Biologische plausibiliteit* is echter een moeilijk criterium, want wat voor de ene onderzoeker een redelijke biologische verklaring lijkt, zal soms door een ander als nonsens worden bestempeld. Er zijn in de geschiedenis van de geneeskunde vele voorbeelden te vinden van inventief beschreven werkingsmechanismen die achteraf onjuist bleken te zijn. Daarom is het goed om bij de inschatting van de (biologische) plausibiliteit van een gevonden associatie niet te veel af te gaan op de eigen fantasie en vooral de blik te richten op relevante bevindingen uit biomedisch onderzoek en in het bijzonder dierexperimenteel onderzoek. Het aantonen van een oorzaak-gevolgrelatie bij proefdieren betekent uiteraard niet automatisch dat de relatie ook voor de mens opgaat, maar verschaft veelal wel een sterke aanwijzing in die richting.

#### Tijdsrelatie

In het causaliteitsbegrip ligt het idee besloten dat de oorzaak aan het gevolg voorafgaat. Dit is een noodzakelijke voorwaarde en in feite het enige absolute criterium dat kan worden aangelegd. Wanneer kan worden aangetoond dat het veronderstelde gevolg aan de genoemde oorzaak voorafging, kan van causaliteit geen sprake zijn. Helaas vormt de aanwezigheid van de juiste volgorde in de tijd geen garantie voor de aanwezigheid van een causaal verband.

#### Sterkte van de associatie

De gedachte is dat sterkere verbanden met een grotere mate van waarschijnlijkheid causaliteit representeren dan zwakke verbanden. De reden hiervoor is, dat eventuele confounders waarvoor niet is gecorrigeerd, een minstens even sterk verband met de uitkomst moeten hebben, willen ze de gevonden associatie geheel kunnen verklaren. En omdat sterke risicofactoren veel zeldzamer zijn dan zwakke, ligt het voor de hand bij een sterke associatie eerder tot het bestaan van een causale relatie te besluiten. In paragraaf 6.2.3 is reeds gewezen op het probleem dat de sterkte van een verband sterk bepaald wordt door de fre-

## 6

quentie waarmee de andere determinanten uit het complex van voldoende oorzaken voorkomen. Bovendien is een zwakke associatie geen goed argument om het bestaan van causaliteit te ontkennen.

### Dosis-effectrelatie

Omdat men aanneemt dat een *dosis-effectrelatie* een argument in het voordeel van causaliteit vormt, bestudeert men of een hogere dosis of een langduriger blootstelling een hogere frequentie van het effect met zich meebrengt. Een dosis-effectrelatie kan echter ook door een confounder worden veroorzaakt. Bovendien kan over het algemeen de afwezigheid van een dosis-effectrelatie niet zonder meer worden uitgelegd als argument tegen causaliteit. Er kan bijvoorbeeld sprake zijn van een drempelwaarde waaronder geen effect aanwezig is. Ook kan er een plafondwaarde zijn van de risicofactor waarboven het effect steeds maximaal is. Een andere mogelijkheid is dat de relatie tussen dosis en effect een U-vorm heeft.

### Consistentie

Wanneer hetzelfde verband is aangetoond door verschillende onderzoekers, op verschillende momenten, op verschillende plaatsen, in verschillende populaties en met een verschillende onderzoekspopulatie, pleit dit voor causaliteit. Ook dit criterium – *consistentie* – levert geen absolute maatstaf. Het is immers denkbaar dat bepaalde oorzaak-gevolgrelaties zich uitsluitend onder bijzondere omstandigheden manifesteren. Er is dan in feite sprake van effectmodificatie door die omstandigheden. Ook de interne consistentie van een studie kan worden gebruikt als criterium voor causaliteit. Hiermee wordt bedoeld dat het gevonden verband ook opgaat voor afzonderlijke subgroepen van de onderzoekspopulatie, bijvoorbeeld zowel voor mannen als voor vrouwen, zowel voor ouderen als voor jongeren, en zowel op het platteland als in de stad. De belangrijkste moeilijkheid bij de beoordeling van de consistentie is dat inconsistentie ook het gevolg kan zijn van effectmodificatie. Daardoor is het moeilijk om geconstateerde verschillen in de grootte van het effect eenduidig te interpreteren. Kwalitatieve inconsistenties, dat wil zeggen: een tegenovergestelde richting van het effect, leggen over het algemeen wat meer gewicht in de schaal. Causaliteit is immers minder waarschijnlijk als

dezelfde factor in het ene onderzoek als risicofactor naar voren komt maar in ander onderzoek met dezelfde vraagstelling juist beschermend blijkt te werken.

### 6.2.5 CAUSALITEIT OP INDIVIDUEEL NIVEAU VERSUS CAUSALITEIT OP POPULATIENIVEAU

Bij het interpreteren van associaties probeert men in gedachten na te gaan, voor elke element in de causale keten apart, wat er in de populatie zou gebeuren als de betreffende factor niet aanwezig zou zijn. Zou het effect, de ziekte bijvoorbeeld, ook en in dezelfde frequentie optreden wanneer de situatie volkomen identiek is, maar dan zonder de aanwezigheid van die ene factor. Het gaat dus om een gedachte-experiment waarin men redeneert vanuit de perfect tegengestelde situatie (*spiegelsituatie*, *counterfactuals* in de Engelstalige literatuur). Als in dat gedachte-experiment de ziekte alleen optreedt wanneer de factor wel aanwezig is en niet als deze afwezig is (zoals in het voorbeeld van het lichtknopje in paragraaf 6.2.1), dan is er sprake van een noodzakelijke oorzaak. Treedt de ziekte nog wel op, maar in mindere mate, dan maakt de factor kennelijk wel deel uit van het geheel van determinanten voor de betreffende aandoening, maar is daarin geen noodzakelijke factor. Treedt de ziekte in gelijke frequentie op met en zonder aanwezigheid van de factor (terwijl alle andere factoren gelijk zijn), dan is de betreffende factor kennelijk niet van invloed op het ontstaan van de betreffende ziekte. In dat laatste geval dient de gevonden associatie op andere wijze te worden verklaard, bijvoorbeeld door toeval, of door te laten zien dat de betreffende factor vaak samengaat met een andere factor die wel oorzakelijk aan de betreffende ziekte is gerelateerd (denk aan het dragen van een aansteker in relatie tot het optreden van longkanker, zoals beschreven in paragraaf 6.1.5).

Als we causaliteit beschouwen op het niveau van het individu (bijvoorbeeld: heeft opa longkanker gekregen omdat hij gedurende zijn leven veel sigaretten heeft gerookt), dan is het zeer moeilijk aan te tonen wat de causale factor is. We weten immers niet wat er gebeurd zou zijn in de tegengestelde situatie, wanneer hij niet had gerookt. Roken is immers geen noodzakelijke oorzaak voor longkanker. Alleen als we te maken

hebben met een noodzakelijke oorzaak, kunnen we voor het individu met zekerheid stellen dat hij de ziekte niet zou hebben gekregen als hij niet aan de betreffende factor zou zijn blootgesteld.

Als we in hetzelfde voorbeeld kijken naar causaliteit op populatieniveau, 'is de longkankerepidemie veroorzaakt doordat mensen in groten getale sigaretten zijn gaan roken?' dan is de causaliteit onmiskenbaar. We zijn er immers zeker van dat er veel minder longkanker in de bevolking zou voorkomen wanneer (in de tegengestelde situatie, maar onder overigens vergelijkbare omstandigheden) de mensheid zou afzien van het roken van sigaretten. En omdat gedegen epidemiologisch onderzoek heeft laten zien dat de incidentie van longkanker sterk toeneemt onder invloed van het aantal rokers in de bevolking, kunnen deze gegevens ook gebruikt worden voor toepassing op het individu: iedere roker heeft een grotere kans om longkanker te krijgen en daaraan te overlijden, dan wanneer hij of zij niet rookt. Echter, net zo min als de bevolking gevrijwaard zou zijn van longkanker wanneer niemand rookt, zo heeft het niet-rokende individu geen zekerheid gevrijwaard te blijven van deze ziekte. Het tegengestelde is ook waar: een roker krijgt niet altijd longkanker (de kans dat je het krijgt is zelfs kleiner dan dat je het niet krijgt) en in een populatie verstokte rokers is de incidentie van longkanker lang geen 100%. Toch is roken onmiskenbaar een oorzaak voor de ziekte, zij het geen noodzakelijke, noch een voldoende oorzaak.

### 6.3 Etiologisch onderzoek

#### 6.3.1 MEESTAL KIEST MEN VOOR EEN COHORT OF EEN PATIËNTCONTROLEDESIGN

Zoals in hoofdstuk 4 reeds werd uiteengezet, levert het experiment het beste design voor onderzoek naar oorzaak-gevolgrelaties. In een experiment kan men immers de gepostuleerde oorzaak variëren, terwijl alle overige factoren constant worden gehouden. In feite wordt daarmee het gedachte-experiment uit paragraaf 6.2.5 in de praktijk uitgevoerd. Als in zo'n situatie het bijbehorende gevolg daadwerkelijk optreedt, is dit over het algemeen een sterke aanwijzing voor causaliteit. Jammer genoeg is een experiment voor de beantwoording van vragen naar oorzaken

van het ontstaan en verloop van ziekte vaak niet uitvoerbaar. Immers, het is ethisch gezien niet toelaatbaar om mensen willens en wetens bloot te stellen aan factoren waarvan men vermoedt dat ze het ontstaan van een aandoening in de hand werken, dan wel het beloop ervan nadelig zullen beïnvloeden. Weliswaar is een experiment waarin men de vermoedelijke oorzaak wegneemt bij een deel van de onderzoeksgroep ethisch gezien meer toelaatbaar, maar praktische overwegingen verhinderen toch vaak dergelijke preventieve experimenten. Daarom is men veelal aangewezen op observationeel onderzoek, met als grootste nadeel het feit dat de omstandigheden waaronder de veronderstelde oorzaak-gevolgrelatie zich voltrekt, niet door de onderzoeker onder controle kunnen worden gehouden. De noodzaak van controle over de overige omstandigheden (c.q. de andere determinanten) is gelegen in het feit dat determinanten van een bepaalde ziekte onderling samenhangen. Het is dan moeilijk uit dit samenspel de unieke bijdrage van één determinant te isoleren. Het gebrek aan controle over deze andere factoren in observationeel (niet-experimenteel) onderzoek maakt het naspeuren van oorzaak-gevolgrelaties extra lastig.

Feitelijk heeft men voor etiologisch onderzoek dus de keus tussen cohortonderzoek (historisch of prospectief) en patiëntcontroleonderzoek. Cross-sectioneel onderzoek, ecologisch onderzoek en andere vormen van observationeel onderzoek zullen slechts bij uitzondering kunnen leiden tot oorzaak-gevolginterpretaties.

De opzet van patiëntcontroleonderzoek en cohortonderzoek is in hoofdstuk 4 uitvoerig beschreven. Het verzamelen van gegevens over potentiële confounders vergt relatief veel aandacht en energie, maar is nodig om in de analysefase het effect van de primaire determinant te kunnen isoleren van het effect van de andere determinanten (confounders). Ook wanneer men in de opzet van het onderzoek door middel van selectie, stratificatie of matching vergelijkbare groepen heeft trachten te krijgen, is het goed om gegevens te verzamelen over de belangrijkste confounders, teneinde te kunnen demonstreren dat de beoogde vergelijkbaarheid daadwerkelijk is gerealiseerd. Casus 6.2 geeft een voorbeeld van een etiologisch patiëntcontroleonderzoek. Voorbeelden van etiologisch cohortonderzoek zijn te vinden in hoofdstuk 4 (casus 4.2 en 4.3).

## 6

**Casus 6.2 Pilgebruik en reumatoïde artritis**

Van de volwassen vrouwen in Nederland lijdt een klein percentage aan reumatoïde artritis. Veel vrouwen gebruiken voor langere perioden een anticonceptiepil. Vandaar dat de negatieve associatie tussen pilgebruik en reumatoïde artritis, die aan het einde van de jaren zeventig in enkele studies werd gerapporteerd, nogal wat stof deed opwaaien. In een in Nederland uitgevoerd patiëntcontroleonderzoek werd deze associatie nader bekeken. Zowel de patiënten als de controlepersonen waren afkomstig uit de groep vrouwen die waren ingeschreven bij vijf poliklinieken voor reumatologie. Bij de patiënten luidde de diagnose reumatoïde artritis, terwijl de diagnose van de controlegroep 'wekedelenreuma' was (bijvoorbeeld hernia, lagerugpijn of carpale-tunnelsyndroom). In de analyse werden gegevens gebruikt over onder meer pilgebruik, tijdstip van eerste bezoek met de klachten aan huisarts en specialist, menopauze en burgerlijke staat. Ook in dit onderzoek bleek pilgebruik te beschermen tegen reumatoïde artritis, zoals tabel 6.2 laat zien.

**Tabel 6.2 Odds ratio's voor ooit-pilgebruik vergeleken met nooit-pilgebruik in relatie tot reumatoïde artritis (met 95%-betrouwbaarheidsinterval)**

	<i>nooit</i>	<i>ooit</i>
ongecorrigeerd	1	0,36 (0,25-0,52)
gecorrigeerd*	1	0,42 (0,27-0,65)

\* Gecorrigeerd voor geboortejaar, jaar van eerste bezoek aan de huisarts voor de klachten, burgerlijke staat, menopauze en behandelkliniek.

Omdat de auteurs dit resultaat eigenlijk niet hadden verwacht, wordt in de discussieparagraaf van het artikel waarin het onderzoek wordt beschreven extra zorgvuldig gekeken naar mogelijke bronnen van vertekening:

- Selectiebias. Omdat incidentie gevallen (dat wil zeggen: nieuwe diagnoses) in een specialistische kliniek relatief zelden voorkomen en bovendien moeilijk zijn te definiëren, is gekozen voor prevalentie gevallen. De aanname hierbij is dat het pilgebruik voor patiënten geen

andere invloed heeft op de overlevingskans dan voor controlepersonen. Dit lijkt een redelijke aanname. Een ander probleem kan ontstaan wanneer er een associatie zou zijn tussen pilgebruik en de diagnose in de controlegroep. Daarom is een groot aantal verschillende diagnoses in de controlegroep opgenomen. Bovendien bleek het pilgebruik in de controlegroep niet af te wijken van dat van een vergelijkbare groep vrouwen uit de algemene bevolking. Wel werd de pil in de controlegroep wat vaker voor menstruatieproblemen voorgeschreven, hetgeen misschien wijst op een hogere klagenneigdigheid bij de desbetreffende vrouwen.

Selectiebias hierdoor is echter niet waarschijnlijk, omdat ongeveer dezelfde odds ratio's worden gevonden wanneer de analyse wordt beperkt tot contraceptief gebruik. Selectiebias door selectieve non-respons leek evenmin waarschijnlijk. De respons was hoog (ongeveer 85%), en vergelijkbaar voor patiënten en controlepersonen.

- Informatiebias. Omdat ook de controlepersonen reumatische klachten hadden, kon de vragenlijst voor beide onderzoeksgroepen identiek zijn. Daardoor was de blinding van de respondenten optimaal. Omdat er werd teruggevraagd naar het pilgebruik tot ver in het verleden, zal er vermoedelijk sprake zijn geweest van enige misclassificatie. Omdat dit ook voor de controlegroep geldt, zal deze waarschijnlijk non-differentieel zijn. Hiermee wordt bedoeld dat de fouten in de informatie over pilgebruik in het verleden voor vrouwen met reumatoïde artritis en 'wekedelenreuma' niet systematisch zullen verschillen. Op grond daarvan kan worden beredeneerd (zie paragraaf 5.3.1) dat de werkelijke associatie sterker zal zijn dan de associatie die in het onderzoek is gevonden. Overigens is het de vraag of er van veel misclassificatie sprake zal zijn, wanneer de analyse zich overwegend beperkt tot de categorieën ooit en nooit pilgebruik.
- Confounding. Correctie voor een aantal confounders met behulp van logistische regressieanalyse leidde tot een geringe toename van de odds ratio. De grootste vertekende invloed bleek samen te hangen met het geboortejaar en het tijdstip van het eerste bezoek aan de huisarts voor de klachten. Responderende confounding, doordat confounders niet of slecht zijn gemeten, blijft natuurlijk in principe altijd nog mogelijk.

Ondanks bovenstaande overwegingen benadrukten de auteurs de noodzaak van meer onderzoek alvorens men definitief zou kunnen concluderen dat de anticonceptiepil een beschermende werking heeft tegen reumatoïde artritis. Een belangrijk argument daarbij was dat er nog onvoldoende biomedische onderzoeksgegevens waren om een biologisch plausibel model van het werkingsmechanisme te kunnen schetsen.

(Bron: Vandenbroucke JP, et al. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: Further evidence for a preventive effect. *Lancet* 1982;839-42.)

### 6.3.2 IN DE ANALYSE PROBEERT MEN DE RESTERENDE CONFOUNDING WEG TE WERKEN

Zijn de gegevens in een etiologisch epidemiologisch onderzoek eenmaal verzameld, of het nu een patiëntcontroleonderzoek of een cohortonderzoek betreft, dan zal men in de fase van statistische analyse deze gegevens zo moeten bewerken dat het ‘zuivere’ causale effect van de determinant op de ziekte-uitkomst zo goed mogelijk geschat wordt. Zie bijvoorbeeld casus 6.3. De aandacht gaat daarbij in de eerste plaats uit naar een adequate *correctie voor confounding*. Na een eerste inspectie van de verdeling van de confounders en toepassing van eenvoudige methoden voor confoundercorrectie (stratificatie, standaardisatie) zal een multivariabel regressiemodel uiteindelijk een schatting van het effect van de primaire determinant opleveren die gecorrigeerd is voor het effect van de confounders. Zie hiervoor ook paragraaf 5.3.2. Ook kan men op zoek gaan naar eventuele effectmodificatie door determinanten die daar op grond van het etiologisch model voor in aanmerking komen. Men kijkt daartoe naar het (gecorrigeerde) effect van de primaire determinant in de afzonderlijke strata van de potentiële effectmodifier of neemt een interactieterm op in het multivariabel regressiemodel. In de praktijk blijkt effectmodificatie veel minder vaak aangetoond te worden dan men zou verwachten. Of dit komt doordat de meeste onderzoeken te klein zijn om effectmodificatie te detecteren of doordat er in werkelijkheid minder

effectmodificatie is dan men vermoedt, valt lastig uit te maken.

Uiteraard zal men in de statistische analyse ook werk moeten maken van het laten zien van de toevalsvariatie rond elk van de geschatte effectparameters. Dit kan eenvoudig door met behulp van de standaardfouten van de gemeten regressiecoëfficiënten passende betrouwbaarheidsintervallen te berekenen. Over de statistische analyse van patiëntcontroleonderzoek en cohortonderzoek gericht op het maximaliseren van de validiteit en precisie zijn dikke statistiekboeken geschreven. Raadpleeg daartoe de literatuurlijst achter in dit hoofdstuk. Aarzel ook niet om voor dit doel tijdig een professionele (bio)statisticus in te schakelen.

### 6.3.3 INTERPRETATIE: IS CAUSALITEIT AANNEMELIJK?

In paragraaf 6.2 zijn diverse strategieën beschreven die gehanteerd kunnen worden bij het maken van een vertaling van de (voor confounders gecorrigeerde) associatiemaat (regressiecoëfficiënt, RR, AR, OR) naar een antwoord op de vraag of betreffende determinant nu wel of niet deel uitmaakt van de causale keten die tot het ontstaan van ziekte leidt. Enerzijds maakt men aannemelijk dat het gevonden verband niet verklaard kan worden door bias (confounding, selectiebias, informatiebias) of toeval, en dat derhalve een causale relatie als de meest waarschijnlijke optie overblijft. Anderzijds bespreekt men het resultaat in het licht van de criteria die werden ontworpen door Austin Bradford Hill en die zijn beschreven in paragraaf 6.2.4.

In alle gevallen komt men tot een waarschijnlijkheidsuitspraak: causaliteit van deze relatie is meer of minder waarschijnlijk. Hoe beter het onderzoek is opgezet, des te groter is de kans dat het onderzoeksresultaat een duidelijke interpretatie toelaat. Een goede onderzoeksopzet begint met een heldere vraagstelling, die goed gefundeerd is in een etiologisch model dat de stand van kennis adequaat weergeeft. Zo'n model maakt het mogelijk een bij de vraagstelling passende epidemiologische functie te ontwerpen en daarbij een passend epidemiologisch design te ontwikkelen.

**Tabel 6.3** Risico's op een hart-vaatziekte naar ijzeropname

ijzeropname	incidentie dichtheid (aantal patiënten/persoonjaren)	hazard ratio (ruw)	95% betrouwbaarheidsinterval	hazard ratio (gecorrigeerd <sup>1</sup> )	95% betrouwbaarheidsinterval
< 1,28 mg/d	54/17413	1,0	-	1,0	
1,28-1,76	53/17384	0,98	0,67-1,44	1,06	0,71-1,59
1,76-2,27	57/17334	1,06	0,73-1,54	1,12	0,74-1,71
> 2,27 mg/d	88/17469	1,62	1,16-2,28	1,65	1,07-2,53

<sup>1</sup> Gecorrigeerd voor leeftijd, energieopname, BMI, roken, fysieke activiteit, hypertensie, diabetes, hoog cholesterol, opname van vetten, koolhydraten, vezels en alcohol, opname van diverse vitaminen.

### Casus 6.3 Ijzer en risico op een hartinfarct

Uit de literatuur komt naar voren dat menstruerende vrouwen lagere ijzerbloedspiegels hebben en daardoor minder risico lopen op een hartinfarct. Na de menopauze kunnen vrouwen een ijzerstapeling ontwikkelen die hen meer gevoelig maakt voor hart- en vaatziekten. Ook bij frequent voorkomende vormen van erfelijke ijzerstapeling (hemochromatose) is sprake van een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. In-vitro- en in-vivo-onderzoek laat zien dat ijzerstapeling ook ontstaat door verhoogde opname van ijzer via de voeding. Er is daarom humaan onderzoek uitgevoerd naar de invloed van hoge voedingsinname van ijzer op de kans een hart-vaatziekte te ontwikkelen bij laagrisicopersonen (Van der A et al.; 2005). In dit onderzoek zijn in de periode 1993-97 bij ruim 16.000 vrouwen van 49-70 jaar de ijzerstatus en andere relevante kenmerken bepaald. Al deze vrouwen zijn 3-7 jaar (gemiddeld 4,2 jaar) gevolgd. Omdat bij inclusie van de deelnemers ook een uitvoerige voedingsanamnese is afgenomen, kon de inname van ijzer via de voeding bepaald worden. Daarbij zijn de vrouwen ingedeeld in vier kwartielen op basis van de verdeling van de ijzerinname bij de initiële metingen. In de follow-upperiode deden zich 252 cardiovasculaire incidenten voor. Omdat de follow-up niet voor alle deelnemers compleet is, hebben de onderzoekers incidentiedichtheden berekend op basis van het aantal persoonjaren dat elke vrouw in het onderzoek gevolgd kon worden. Met deze gegevens is een proportionele hazardanalyse uitgevoerd (zie paragraaf 3.3.3). Met de groep met de laagste ijzeropname als referentie zijn voor de

andere drie subcohorten hazard ratio's geschat (zie tabel 6.3). Omdat dit onderzoek zich richt op het bestuderen van ijzeropname, zijn alle andere determinanten voor coronaire hartziekten potentieel versturende variabelen: bijvoorbeeld leeftijd, totale energieopname, BMI, roken, fysieke activiteit, bloeddruk, diabetes, cholesterolniveau, opname van vetten en koolhydraten, vezels, alcohol, en diverse vitaminen. Voor al deze factoren is in de data-analyse gecorrigeerd.

Uit tabel 6.3 blijkt dat na correctie voor genoemde versturende variabelen, vrouwen in het hoogste kwartiel voor ijzerinname 65% meer kans hadden op een hartinfarct.

Men kan op basis van deze gegevens ook het verschil in incidentiedichtheid berekenen, bijvoorbeeld voor de hoogste en laagste ijzeropnamekwartielen:  $88/17469 - 54/17413 = 1,9$  per 1000 persoonjaren ofwel 37,7% van de incidentiedichtheid in de hoogste categorie.

Gelet op de aanleiding voor het onderzoek, is het niet vreemd dat men het onderzoek heeft beperkt tot een cohort vrouwen. Omdat er geen reden is te denken dat het verband tussen ijzer en hart- en vaatziekten anders ligt voor mannen en vrouwen, zouden de resultaten van dit onderzoek wellicht ook naar mannen van middelbare leeftijd gegeneraliseerd kunnen worden.

(Bron: Grobbee DE, Hoes AW. Clinical Epidemiology. Principles, methods and applications for clinical research. Sudbury: Jones and Bartlett publishers; 2008.  
Van der A, DL, Peeters PHM, Grobbee DE, Marx JJM, Van der Schouw Y. European Heart Journal 2005;26:257-262.)

## 6.4 Etiologisch onderzoek vindt toepassing in de preventieve gezondheidszorg, inclusief de gezondheidsvoorlichting

### 6.4.1 PREVENTIE

Etiologisch onderzoek levert primair wetenschappelijke kennis over oorzaken van ziekten en over determinanten die het verloop van ziekte beïnvloeden. Deze kennis wordt gebruikt voor het ontwerpen van preventieve en therapeutische maatregelen. Als men immers een van de determinanten kan elimineren uit het complex van voldoende oorzaken, dan zal de ziekte via dat mechanisme niet meer kunnen ontstaan. Minder vanzelfsprekend is dat het wegnemen van een ziekteoorzaak bij patiënten met de ziekte ook de ziekte zal wegnemen. Soms zal dit wel het geval zijn (antibiotica bijvoorbeeld doden de bacterie die verantwoordelijk is voor het voortduren van de infectieklachten), maar vaak ook niet (lawaaidoofheid zal bijvoorbeeld niet genezen door voortaan oorbeschermers te dragen).

Kennis van de oorzaken van een ziekte leidt overigens niet zonder meer tot effectieve preventiemaatregelen. Het is zelfs zo dat voor effectieve preventie volledige kennis van de oorzaken niet altijd per se noodzakelijk is. Denk bijvoorbeeld aan veilig vrijen en de preventie van aids. Deze maatregel werd reeds gepropageerd voordat men kennis had over de ziekteoorzaak (het hiv-virus). In het algemeen echter gaan preventie en kennis van etiologische factoren hand in hand. Preventieve interventies zijn bijvoorbeeld het aanpassen van de fysieke omgeving (riolering, vangrails), het uitvaardigen van wettelijke voorschriften (voedselveiligheid, snelheidsbeperkingen), het voorschrijven van een profylactische medicatie (foliumzuur, fluoride), het verrichten van een preventieve chirurgische ingreep (circumcisie, dotteren), of het uitbannen van pathogene micro-organismen (vaccinatie) en gezondheidsvoorlichting.

Men onderscheidt preventie op drie niveaus: primaire, secundaire en tertiaire preventie. *Primaire preventie* heeft ten doel het ontstaan van de aandoening te voorkómen. Hier richt men zich op etiologische factoren. Het stoppen met roken, of liever nog er nooit mee beginnen, ter voorkoming van onder andere astma, coronaire hartziekten en

longkanker is er een voorbeeld van. *Secundaire preventie* richt zich op het vroegtijdig ontdekken van een aandoening, nadat deze is ontstaan. De bedoeling is om daarmee de kans op genezing te vergroten. Een voorbeeld hiervan is het propageren van borstzelfonderzoek teneinde vroegtijdige ontdekking van borstkanker te bewerkstelligen. Ook door professionals uitgevoerd bevolkingsonderzoek (screening, zie ook paragraaf 9.7) en ‘case-finding’ in de praktijk van huisartsen en specialisten maakt deel uit van de secundaire preventie. *Tertiaire preventie* is aan de orde bij hen die de aandoening eenmaal hebben, richt zich op een spoediger en zo mogelijk volledig herstel, en tracht de gevolgen alsmede de kans op terugkeer van de aandoening te minimaliseren. Een voorbeeld hiervan is de patiëntenvoorlichting die aan patiënten met diabetes wordt gegeven, maar ook casus 6.3 geeft hiervan een voorbeeld. Hoewel in feite ook medicamenteuze of chirurgische therapie als tertiaire preventie kan worden geïnterpreteerd, wordt deze term overwegend gereserveerd voor interventies bij patiënten op basis van gezondheidsvoorlichting.

### 6.4.2 GEZONDHEIDSVORLICHTING

*Gezondheidsvoorlichting* vormt een belangrijk toepassingsgebied van etiologisch onderzoek. Gezondheidsvoorlichting dient te zijn gefundeerd op een grondig inzicht in de oorzaken van het gezondheidsprobleem dat men wil voorkomen. De in dit hoofdstuk gegeven aanwijzingen voor etiologisch onderzoek kunnen daarbij van dienst zijn. Gezondheidsvoorlichting richt zich op het voorkomen van gezondheidsproblemen door beïnvloeding van de motivatie tot gerichte verandering van leefstijl en gedrag. Gezondheidsvoorlichting richt zich doorgaans op een welomschreven segment van de samenleving, in de regel samenhangend met het gezondheidsprobleem dat men wil voorkomen. De beschrijvende epidemiologie (inclusief het gebruik van gezondheidsstatistieken) kan hierbij goede diensten leveren. Het is overigens niet zonder meer evident dat een strategie gericht op een risicogroep tot een beter resultaat zal leiden. Weliswaar zullen in dat geval de effecten op individueel niveau groter zijn, zeker omdat personen met een hoog risico veelal makkelijker tot gedragsverandering te motiveren zijn. Toch leidt een geringe risicoreductie bij de

## 6

hele bevolking vaak tot een grotere reductie in het absolute aantal ziektegevallen. Dit fenomeen wordt aangeduid als de *preventieparadox*. Om een realistische schatting te maken van de opbrengst van de mogelijke alternatieve strategieën, wordt vaak gebruikgemaakt van de *potentiële invloedfractie* (PIF, zie paragraaf 3.3.6).

De wijzen waarop de voorlichting wordt vormgegeven, zijn zeer divers: folders, advertenties, websites, videoclips, boeken, lespakketten, affiches, radio- en televisieprogramma's, alsmede verbale interactie van de voorlichtende professionals met individuen of groepen.

De effectevaluatie richt zich primair op de vraag of het einddoel van de interventie, het voorkomen van een bepaald gezondheidsprobleem dan wel het elimineren van de gevolgen van een bepaalde aandoening, is bereikt. Het is zaak hiervoor met zorg de juiste uitkomstmaat te kiezen. Voor voorlichting over cariës zal dat bijvoorbeeld het aantal gaatjes zijn in de jaren na de interventie, en voor voorlichting over veiligheid bij sportbeoefening het aantal blessures in de doelgroep. Soms is de keuze van de juiste uitkomstmaat niet eenvoudig of stuit het meten van het effect op praktische bezwaren. In hoofdstuk 10 zal op deze problemen nader worden ingegaan.

#### Kernpunten

- Het is lastig wegwijs te worden in het complexe veld van oorzaak-gevolgredeneringen.
- Het doel van etiologisch onderzoek is verklaren van ziekte.
- Voor risicostratificatie behoeft de determinant niet noodzakelijkerwijs een causale factor te zijn.
- Causale determinanten voor het ontstaan van ziekte zijn niet noodzakelijkerwijs ook causale determinanten die het verloop van ziekte verklaren.
- Het etiologisch model geeft een theoretische verklaring voor het ontstaan van ziekte.
- De epidemiologische functie is de vertaling van het etiologisch model.
- De hamvraag is steeds of er sprake is van oorzakelijkheid of dat er slechts een associatie is.

- Oorzakelijke factoren worden met veel verschillende termen aangeduid.
- Een oorzakelijke factor is een essentieel onderdeel van een causaal complex.
- Verschillende determinanten vormen samen een voldoende oorzaak.
- Een noodzakelijke oorzaak komt als component in alle voldoende oorzaken voor.
- In een causale redenering probeert men uit te sluiten dat het verband verklaard kan worden door toeval of bias.
- Er zijn zeker acht criteria die causaliteit waarschijnlijker maken.
- Causaliteit op individueel niveau drukt men uit in kansen, afgeleid van attributieve proporties.
- Meestal kiest men bij etiologisch onderzoek voor een cohort of een patiëntcontroledesign.
- In de analysefase van een etiologisch onderzoek probeert men de resterende confounding weg te werken.
- Bij de interpretatie van de resultaten van etiologisch onderzoek beantwoordt men de vraag: is causaliteit aannemelijk?
- Etiologisch onderzoek vindt zijn toepassing in de preventieve gezondheidszorg; gezondheidsvoorlichting is daar een belangrijk onderdeel van.

#### Aanbevolen literatuur

- Fletcher RH, Fletcher SW. *Clinical epidemiology: The essentials*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.
- Grobbée DE, Hoes AW. *Clinical Epidemiology. Principles, methods and applications for clinical research*. Sudbury, Jones and Bartlett Publishers; 2009.
- Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965;58:295-300.
- Miettinen OS. Evidence in medicine: Invited commentary. *Can Med Assoc J* 1998;158:215-21.
- Rothman KJ. *Epidemiology: An introduction*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
- Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology beyond the basics*. 2nd ed. Sudbury, Jones and Bartlett Publishers; 2007.
- Vineis P. Causality in epidemiology. In Morabia A (editor). *A history of Epidemiologic Methods and Concepts*. Basel: Birkhäuser Verlag; 2004.

# Opdrachten

- 1 Ga na wat in figuur 6.2 de attributieve proportie voor de totale populatie ( $AP_T$ ) is voor de afzonderlijke risicofactoren, onder de aanname dat de drie voldoende oorzaken respectievelijk 80, 15 en 5% van de aandoeningen veroorzaken. Verklaar waarom de som van alle  $AP_T$ 's de 100% ver overstijgt.
  - 2 Voor het vaststellen van causaliteit is bij voorkeur experimenteel onderzoek beschikbaar en zijn in ieder geval observationele studies met een adequate controlegroep nodig. Toch zijn hierop uitzonderingen. Probeer er enkele te bedenken.
  - 3 De associatie tussen sigaretten roken en longkanker is zorgvuldig bestudeerd. Welke van de volgende uitspraken dragen bij aan de overtuiging dat er sprake is van een causale relatie?
    - a Het risico op longkanker neemt toe bij toename van de dagelijkse consumptie van sigaretten en/of van de periode waarin wordt gerookt.
    - b Ex-rokers hebben longkankerincidentiecijfers die tussen die van rokers en niet-rokers in liggen.
    - c Dierexperimenten laten een toename zien van het aantal voorstadia van kanker na inhalatie van sigarettenrook.
    - d Cohort- en patiëntcontroleonderzoek geven vergelijkbare associaties tussen het roken van sigaretten en het optreden van longkanker.
  - 4 Cross-sectioneel onderzoek laat zien dat mensen die een hartinfarct hebben gehad (en dat overleefd hebben) in het jaar voorafgaand aan het infarct meer stress hebben ervaren dan controlepersonen zonder een infarct. Kan hieruit worden geconcludeerd dat stress hartinfarcten veroorzaakt?
  - 5 Onderzoek bij moeders met kinderen met een aangeboren afwijking wijst uit dat zij vaker steroïden tijdens de zwangerschap hebben geslikt dan een vergelijkbare controlegroep van moeders met gezonde kinderen. Kunnen we op basis hiervan concluderen dat gebruik van steroïden tijdens de zwangerschap leidt tot aangeboren afwijkingen?
  - 6 Pas de criteria voor causaliteit toe op een probleemstelling uit uw eigen vakgebied. Zoek daartoe een recent en kwalitatief goed overzichtartikel (review) op en ga in de eerste plaats uit van de informatie die daarin wordt gegeven. Eventueel kunnen, wanneer de review onvoldoende informatie biedt, tevens enkele oorspronkelijke onderzoeksartikelen worden geraadpleegd.
- Zie voor de antwoorden op de opdrachten: [www.bsl.nl/epidemiologischonderzoek](http://www.bsl.nl/epidemiologischonderzoek)