

Samenvatting MPV-2

Public Health: de collectieve gezondheid 'voorkomen \leftrightarrow Individu is beter dan genezen'.

- Policy & planning (\rightarrow regels)
 - Preventie (vaccineren)
 - Promotie (stoppen met roken, veilig vrijen)
 - Protectie (riool, vuilnis ophaaldienst)
 - Partnership (brengen alle partijen bij elkaar)
- Cure: richt zich op de diagnostiek en therapie van gezondheidsproblemen.
- Care: omvat de verpleging en verzorging van zieken.

DALY: (Disability Adjusted Life Years) is een maat voor de ziektelast van een populatie en het effect van interventies hierop. De DALY berust op correctie van de levensverwachting naar aanleiding van een ziekte (disability). DALY is een alternatief voor de QALY en is door de Wereldbank ontwikkeld als valide indicator voor de gezondheidstoestand van populaties. Kijkt naar aantal verloren jaren aan het eind en naar de kwaliteit van leven.

- verloren jaren door vroegtijdige sterfte
- jaren geleefd met ziekte

QALY: (Quality Adjusted Life Years) wordt gedefinieerd als één jaar in goede gezondheid. Als door een interventie de levensverwachting wordt verlengd met één jaar in goede gezondheid, dan is de uitkomst één QALY. Evenzo, als de interventie de levensduur niet verlengt, maar wel de kwaliteit van leven doet toenemen van bijvoorbeeld tweedekwaliteit naar volledige kwaliteit gedurende drie jaar, dan is de uitkomst eveneens één QALY. De waarde van levenskwaliteit is bepaald aan de hand van de voorkeur van personen of van de maatschappij voor gezondheidstoestanden. Dit is gemeten met behulp van vragenlijsten, waarop ieder persoonlijk aangeeft welke waarde men hecht aan een bepaalde gezondheidstoestand (bijvoorbeeld, status na myocardinfarct, hemiplegie) ten opzichte van volledige gezondheid. Op basis van de gegevens van een grote groep respondenten zijn tabellen opgesteld die worden gebruikt voor het berekenen van de QALY's.

Illness: Ervaren (on)gezondheid 'ik voelde mij af en toe zo ziek'.
Disease: Ziekte, ook al voelt men zich ziek, dan is men het blijkbaar niet altijd, terwijl het omgekeerde ook geldt. Dit is alleen met behulp van objectieve meetmethoden vast te stellen.
Sickness: Ziektegedrag, zelfs als men zich ziek voelt of een ziekte heeft, gaan sommigen wel naar de dokter of blijven op bed liggen, terwijl anderen het niet doen.
Impairment: Stoornis, wijst op het uitvallen of slechts beperkt functioneren van organen of ledematen.
Disability: Beperking, in het uitoefenen van allerlei activiteiten.
Handicap: verwijst naar de sociale gevolgen die de patiënt ondervindt van stoornissen en beperkingen.

CBS (Centraal Bureau voor de Statistiek): disease

LMR (Landelijke Medische Registratie): disease

NKR (Nederlandse Kankerregistratie): disease

POLS (Periodiek Onderzoek Leefsituatie): disability, illness, disease, sickness

Indirecte standaardisatie: gegevens van de referentiepopulatie gelden voor populatie A & B.

Directe standaardisatie: gegevens van populatie A & B gelden voor de referentiepopulatie.

Epidemie: min of meer plotseling optredende, velen mensen gelijktijdig aantastende en weer voorbijgaande ziekte, al of niet van infectieuze aard.

Pandemie: zeer verbreide epidemie die bijv. in verschillende landen gelijktijdig woedt (oa bij influenza).

Endemie: inheemse ziekte: ziekte die hardnekkig in een bepaalde streek heerst, bv. Malaria.

Griep:

- Influenza A: zorgt voor de wereldwijde pandemie
- Influenza B: gelokaliseerde uitbraken (bijv. op scholen).
- Influenza C: heel soms ziekte in mensen

Preventie: het totaal van maatregelen zowel binnen als buiten de gezondheidszorg die tot doel hebben de gezondheid te beschermen en te bevorderen door ziekte en gezondheidsproblemen te voorkomen.

- *Primaire preventie* is gericht op het voorkomen van nieuwe gevallen van een ziekte en dus op het wegnemen of verminderen van oorzaken van die aandoening. Bijvoorbeeld stoppen met roken ter preventie van longkanker of het vaccineren ter voorkoming van de betreffende infectieziekten.

- *Secundaire preventie* is erop gericht om een aandoening in een zo vroeg mogelijk stadium te ontdekken zodat vroeger behandeling mogelijk is en voorkomen kan worden dat de ziekte vererft. Bijvoorbeeld screening van hypertensie of case-finding van diabetes mellitus.
- *Tertiaire preventie* is het voorkomen of beperken van de gevolgen van een reeds gediagnosticeerde aandoening. Bijvoorbeeld het toedienen van acetylsalicylzuur na een CVA of controle van de glykemie en voorlichting aan diabetespatiënten.
- Bij *collectieve preventie* worden preventieve interventies ontwikkeld en geïmplementeerd gericht op de totale bevolking of grote deelpopulaties daaruit.
- Bij *opportunistische preventie* worden preventieve interventies toegepast als zich, bijvoorbeeld in een ander kader, daarvoor een goede gelegenheid voordoet. Het leefstijladvies door een huisarts aan een patiënt bij wie beginnend overgewicht is geconstateerd, is een voorbeeld van *opportunistische preventie*.

Bij **hoogrisicobenadering** wordt eerst een risicogroep geïdentificeerd, bijvoorbeeld op basis van erfelijke eigenschappen, het veel voorkomen van risicogedrag, leeftijd, en dergelijke. Zo zijn er speciale voorlichtingsprogramma's gericht op HIV-preventie ontwikkeld voor homoseksuelen die bepaalde uitgaansgelegenheden bezoeken.

Bij een **populatiebenadering** wordt de hele bevolking of een grote deelgroep daaruit benaderd. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de landelijke campagnes gericht op het stimuleren van een voeding met minder vet en meer groente en fruit die in Nederland de afgelopen jaren zijn uitgevoerd.

Preventieparadox: een preventieve interventie die grote volksgezondheidswinst kan opleveren, heeft voor ieder afzonderlijk individu vaak weinig voordeel, vanwege het lage relatieve risico. Als iedereen in Nederland minder verzadigd vet en meer groente en fruit gaat eten, zal dit slechts voor een klein percentage van hen persoonlijk voordeel opleveren, terwijl de incidentie van hart- en vaatziekten in de gehele bevolking behoorlijk kan afnemen.

Preventieve interventies kunnen zijn gericht op gezondheidsbescherming, ziektepreventie, of gezondheidsbevordering:

- **Gezondheidsbescherming** is erop gericht de hele bevolking of grote groepen daaruit te beschermen tegen blootstelling aan risicofactoren. Waterzuivering, controle van voedingsmiddelen door de keuringsdienst van waren, een rookverbod in openbare ruimten om passief roken tegen te gaan, zijn voorbeelden van gezondheidsbescherming.
- **Gezondheidsbevordering** is gericht op het bevorderen van gezond gedrag, en maakt van oudsher vooral gebruik van gezondheidsvoorlichting om kennis over de voordelen van gezond gedrag en de risico's van ongezond gedrag over te dragen.
- Bij **ziektepreventie** staat een specifieke aandoening centraal. De van oudsher belangrijkste ziektepreventieprogramma's zijn gericht op het voorkomen van infectieziekten. Programma's gericht op vroege opsporing van aandoeningen (secundaire preventie) zijn ook voorbeelden van ziektepreventie.

Voor de invoering en verspreiding van preventieve interventies kan gebruik worden gemaakt van drie methoden:

- (persuasieve) communicatie
- het creëren van voorzieningen die preventief gedrag mogelijk en gemakkelijk maken (faciliteren)
- regel- en wetgeving

De twee voorwaarden waaraan voldaan moet worden om screening, bijvoorbeeld in de vorm van een bevolkingsonderzoek op kanker, te kunnen aanbevelen zijn niet anders dan die voor elke andere interventie in de geneeskunde en gezondheidszorg (zie ook kader 3-3):

- de netto gezondheidseffecten moeten positief zijn, dat wil zeggen de gunstige gezondheidseffecten moeten de eventuele bijkomende ongunstige gezondheidseffecten duidelijk overtreffen;
- de kosteneffectiviteitsverhouding moet gunstig zijn, dat wil zeggen de investeringen en inspanningen die gedaan moeten worden, moeten in redelijke verhouding staan tot de (netto)gezondheidseffecten.

Lead time (diagnosevervroeging) is de periode tussen het moment van opsporen door bevolkingsonderzoek en het moment waarop anders, naar aanleiding van symptomen en klachten bij de patiënt, de diagnose zou zijn gesteld.

Daarnaast kan het zo zijn dat met een bevolkingsonderzoek, bijvoorbeeld naar borstkanker, een aantal zeer langzaam groeiende tumoren wordt ontdekt, die bij een natuurlijk beloop slechts na lange tijd of zelfs in het geheel niet tot een klinisch ziektebeeld zouden leiden. Deze gevallen zullen een vertekend beeld geven van de toegenomen overlevingsduur na screening. Dit wordt length bias genoemd.

Kader 3-3 De criteria van Wilson en Jungner

Bij berekeningen van effectiviteit en kosteneffectiviteit van screening wordt een groot aantal aspecten geïntegreerd. Tien van de belangrijkste aspecten zijn al in 1968 geformuleerd door Wilson en Jungner, in de vorm van criteria. Het oorspronkelijke idee was dat een bevolkingsonderzoek aan deze 10 criteria zou moeten voldoen om aanvaardbaar te zijn. Inmiddels is duidelijk dat dit niet het geval hoeft te zijn; de aspecten moeten in onderling verband bekeken worden, en alleen de totaalbalans in termen van effectiviteit en kosteneffectiviteit doet ter zake.

De nog steeds zeer relevante criteria van Wilson en Jungner worden hier als vragen gepresenteerd.

- In welke mate vormt de ziekte een volksgezondheidsprobleem?
- Is er een algemeen aanvaarde behandelwijze van de ziekte?
- Zijn er voldoende voorzieningen voor diagnose en behandeling van de ziekte beschikbaar?
- Is er een herkenbaar latent stadium van de ziekte (zie figuur 3-1)?
- Wat zijn de eigenschappen van de voorgestelde test of onderzoeksmethode voor het bevolkingsonderzoek?
- Hoe aanvaardbaar is de test voor de bevolking?
- Wat is er bekend over het natuurlijk beloop van de ziekte?
- Wat is het beleid ten aanzien wie er als patiënt behandeld moet worden?
- Hoe zijn de kosten van bevolkingsonderzoek (inclusief behandeling van ontdekte patiënten) in verhouding tot de beschikbare middelen voor de volksgezondheid?
- Is het bevolkingsonderzoek georganiseerd als continu proces, en niet als eenmalig project?

Morbiditeit: frequentie van één bepaalde ziekte in een totale bevolking (populatie), bijv. het aantal personen met de ziekte per 100 000 inwoners per jaar.

Mortaliteit: het aantal gestorvenen in een omschreven populatie in een omschreven periode.

Prevalentie: het aantal gevallen van een ziekte dat in een omschreven populatie in een omschreven periode voorkomt. Prevalentie heeft geen invloed op de sensitiviteit en specificiteit.

De prevalentie is 'het aantal zieken' of ziekten in een populatie op een gegeven moment, de **puntprevalentie** (Eng: point prevalence). De prevalentie wordt meestal weergegeven als percentage, het **prevalentiecijfer**. Dit is het aantal zieken gedeeld door het totale aantal personen die risico lopen op de ziekte (uitgedrukt per 1 000 of 10 000 personen). Wanneer men het aantal zieken rapporteert over een bepaalde periode (een maand, een jaar) spreekt men van '**period prevalence**'.

Incidentie: het aantal nieuwe gevallen van een bepaalde ziekte in een omschreven populatie gedurende een omschreven periode. De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven, als cumulatieve incidentie of als incidentiecijfer.

- De **cumulatieve incidentie** (syn: risico) is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. De cumulatieve incidentie berekent men door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder de ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Bijvoorbeeld, in een populatie van 10 000 personen worden gedurende één jaar twee nieuwe gevallen van coloncarcinoom vastgesteld; de (cumulatieve) incidentie van coloncarcinoom in deze populatie is dus 2 per 10 000 per jaar.

- Het **incidentiecijfer** wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de 'populatie at risk'. De populatie at risk wordt bepaald door het totaal aantal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijvoorbeeld per 1 000 patiëntjaren.

Bijvoorbeeld, in een studie over het voorkomen van ernstige gastrointestinale bloedingen bij gebruik van NSAID's worden bij 16 patiënten gastrointestinale bloedingen vastgesteld. De duur van de studie is 9 maanden, maar niet alle patiënten worden even lang opgevolgd. Men telt de duur van follow-up van alle patiënten bij elkaar op en komt tot een totaal van 8 000 patiëntjaren; het incidentiecijfer in deze populatie is dus 16/8 000 of 2/1 000 patiëntjaren.

Histogram: staven tegen elkaar.

Scatterplot: Een scatterplot is een grafische samenvatting van bivariate data (twee variabelen) die het mogelijk maakt om te zoeken naar een lineaire correlatie of om een regressielijn te construeren. Elke eenheid draagt één punt bij aan de scatterplot en punten worden onderling niet verbonden. Een scatterplot wordt gebruikt bij het 'screenen' van de data in de eerste fase van analyse. Op deze wijze krijgt men informatie over het gemiddelde, de vorm van de verdeling, de extreme waarden ('outliers') en de ontbrekende waarden ('missing values').

Boxplot: Een box plot is een grafische weergave van metingen, waarbij de mediaan wordt omgeven door de 'box' met de kwartielen (de 25^e en de 75^e percentielen) die met een lijn is verbonden met de uiterste waarden van de metingen. De 'box' vertegenwoordigt 50% van de waarnemingen.

Correlatie: Een correlatie is een verband tussen twee reeksen waarnemingen of gegevens. Zo kan men bijvoorbeeld vaststellen dat er een samenhang bestaat tussen de twee variabelen lichaamslengte en gewicht: langere mensen wegen over het algemeen meer dan kortere mensen. Om te zien in hoeverre deze samenhang samengevat kan worden door een rechte lijn, kunnen we de correlatiecoëfficiënt berekenen.

De (Pearson) correlatiecoëfficiënt (r) beschrijft het lineaire verband tussen twee continue of dichotome variabelen (bijvoorbeeld, lengte en gewicht), m.a.w. hoe dicht de verschillende meetpunten bij een rechte lijn liggen.

De waarde van de correlatiecoëfficiënt ligt altijd tussen -1 en $+1$. Als de correlatiecoëfficiënt 0 is bestaat er geen verband, een waarde van -1 of $+1$ duidt op een perfect (lineair) verband (met een negatieve helling -1 en met een positieve helling $+1$). Hoe hoger de correlatie, des te beter kan de waarde van de tweede observatie uit de eerste worden voorspeld.

Gemiddelde: wordt berekend door de som van alle gemeten waarden te delen door het aantal waarnemingen.

Mediaan: is de middelste waarde wanneer alle waarnemingen worden gerangschikt van laag naar hoog. De mediaan verdeelt alle waarnemingen in twee delen die elk 50% van de waarnemingen bevatten.

Modus: geeft de meest voorkomende waarneming weer.

Normale verdeling: De normale verdeling is een frequentieverdeling met een specifieke vorm. Op de horizontale x -as zet men de mogelijke waarden uit. De frequentie van elke waarde wordt op de verticale y -as weergegeven. Karakteristieken van deze grafiek zijn: 1) de curve is klokvormig en symmetrisch en de staarten raken niet aan de x -as; 2) het rekenkundig gemiddelde, de mediaan en de modus zijn gelijk; en 3) de vorm wordt bepaald door het gemiddelde en de standaard deviatie.

Standaard Deviatie (SD): Dit is een maat, die wordt gebruikt om kenmerken van een verdeling te beschrijven. De standaard deviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties. Bij een normale verdeling geldt dat 95% van alle waarden ligt tussen 1,96 standaard deviaties rechts (plus) en links (min) van het gemiddelde, 90% van de waarden ligt tussen 1,65 standaard deviaties en 99% van de waarden tussen 2,58 standaard deviaties links en rechts van het gemiddelde. Bij een grote standaard deviatie is de spreiding van de waarden rond het gemiddelde groter. Een kleine standaard deviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

Werkelijke status			
Test resultaat	Ziek	Niet ziek	
Positief	a	b	a+b
Negatief	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

- Een **terecht positief** (Eng: *true positive*) resultaat is een positieve testuitslag bij een zieke persoon (veld a in de vierveldentabel).
- Een **terecht negatief** (Eng: *true negative*) resultaat is een negatieve testuitslag bij een niet-zieke persoon (veld d in de vierveldentabel).
- Een **fout-positief** (Eng: *false positive*) resultaat is een positieve testuitslag bij een persoon die niet ziek is (veld b in de vierveldentabel).
- Een **fout-negatief** (Eng: *false negative*) resultaat is een negatieve testuitslag bij een zieke persoon (veld c in de vierveldentabel).
- De **sensitiviteit** van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen).
Sensitiviteit = $a / a+c$
- De **specificiteit** van een test is de proportie van gezonde personen in de populatie bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle gezonde personen).
Specificiteit = $d / b+d$

Voorkans: (*synoniem: prevalentie*) Met de voorkans wordt bedoeld de kans dat iemand een bepaalde ziekte heeft voordat men een diagnostische test toepast. Deze voorkans hangt samen met de prevalentie van die ziekte in de onderzochte populatie. De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als percentage, het "prevalentiecijfer". Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

De voorkans is de kans op ziekte bij een gegeven persoon vóór het uitvoeren van een bepaalde onderzoekshandeling (observatie, anamnese, klinisch onderzoek of test). *Bijvoorbeeld:* Bij een screeningsonderzoek is de voorkans gelijk aan de prevalentie van de te onderzoeken aandoening in de algemene bevolking. De voorkans van een patiënt die zijn arts consulteert is gewoonlijk hoger dan de prevalentie in de algemene bevolking, o.a. door de aanwezigheid van klachten en/of symptomen.

Achterafkans: De nakans (achterafkans) of post-test probability is de kans op ziekte na het in rekening nemen van een argument.

Voorspellende (predictieve) waarde: De voorspellende waarde van een positieve test is de kans dat een persoon met een positieve test de ziekte heeft of zal ontwikkelen. De voorspellende waarde van een positieve test wordt berekend door de werkelijk zieke personen met een positieve test (werkelijk zieken, Eng: *true positives*) te delen door het totaal aantal personen met een positieve test. *Positieve voorspellende waarde* = $a / a+b$.

De voorspellende waarde van een negatieve test is de kans dat een persoon met een negatieve test de ziekte niet heeft of niet zal ontwikkelen. De voorspellende waarde van een negatieve test wordt berekend door de werkelijk gezonde personen met een negatieve test (Eng: *true negatives*) te delen door het totaal aantal personen met een negatieve test. *Negatieve voorspellende waarde* = $d / c+d$.

De Voorspellende (predictieve) waarden van een test zijn afhankelijk van de prevalentie van de ziekte in de onderzoekspopulatie. Zie ook sensitiviteit en specificiteit.

Regel van Bayes:

Voorafkans → Pretest Odds (Kans / (1-kans)) x Likelihood Ratio → Posttest Odds (kans = odds / (1+odds)) → Achterafkans.

Pre-test odds: De pre-test odds of prior odds is de kans op een ziekte ten opzichte van de kans op geen ziekte vóór het uitvoeren van een diagnostische test: voorkans / (1- voorkans).

Post-test odds: De post-test odds is de kans op een ziekte bij een positieve testuitslag ten opzichte van de kans op geen ziekte bij een positieve testuitslag. $\text{Post-test odds} = \text{pre-test odds} \times \text{likelikhed ratio}$.

Post-test probabiteit: De post-test odds kan worden omgezet in een risico, dit is de post-test probabiteit. $\text{Post-test probabiteit} = \text{post-test odds} / (\text{post-test odds} + 1)$

Likelikhed ratio: De likelikhedratio (LR) is een maat voor de aannemelijkheid van het resultaat van een diagnostische test.

- **De positieve likelikhedratio (LR+)** geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van bijvoorbeeld een positief testresultaat. Men spreekt ook wel van *aantonende kracht* van een positief testresultaat. De LR+ wordt berekend als: $\text{sensitiviteit} / 1 - \text{specificiteit}$.

Dit getal is groter dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR+ dichter tot oneindig nadert.

- **De negatieve likelikhedratio (LR-)** geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. Dit wordt ook wel ontkennende kracht genoemd. De LR- wordt berekend als $\text{specificiteit} / 1 - \text{sensitiviteit}$.

De LR- is een getal kleiner dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert.

ROC-curve: De ROC curve is een grafiek waarmee het vermogen van een screeningstest om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen wordt weergegeven. In een ROC curve wordt bij verschillende afkapwaarden de sensitiviteit van de test (terecht-positieven) op de y-as uitgezet tegen de fout-positieven (1-specificiteit) op de x-as. De meest optimale afkapwaarde ligt in de linker bovenhoek van de curve (hoge proportie terecht-positieven en lage proportie fout-positieven). Een ROC-curve kan ook worden gebruikt om verschillende diagnostische testen onderling te vergelijken (bijvoorbeeld in een meta-analyse).

De 'area under the curve' geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test, die alle zieken kan identificeren zonder fout-positieven, en 0,5 is een waardeloze test, die evenveel terecht-positieven als fout-positieven detecteert.

Afkappunt: Dit is een bepaalde (arbitraire) drempelwaarde voor de uitslag van een test. Indien het testresultaat gelijk is aan of hoger is dan de afkapwaarde, wordt de test als positief beschouwd.

Randomisatie: Toewijzing door middel van randomisatie betekent dat iedere aan het onderzoek deelnemende persoon evenveel kans heeft om in een van de onderzoeksgroepen terecht te komen. De verdeling in groepen gebeurt meestal aan de hand van 'random numbers'

- Wanneer randomisatie op het niveau van groepen individuen (in plaats van aparte individuen) gebeurt spreekt men van **cluster randomisatie**. Bijvoorbeeld, bij cluster randomisatie per huisartspraktijk worden alle patiënten die behoren tot de praktijken die aan de interventie zijn toegewezen aan die interventie onderworpen. De patiënten van de overige huisartspraktijken behoren tot de controlegroep.

- Men spreekt van **systematische of quasi-randomisatie** wanneer deelnemers aan een onderzoek niet met behulp van 'random numbers', maar op een andere wijze over de verschillende onderzoeksgroepen worden verdeeld. Dit kan bijvoorbeeld alternerend gebeuren, dat wil zeggen 'om en om' op volgorde van binnenkomst of dossieropmaak of op geboortjaar. Deze methode is een goede benadering van randomisatie, maar heeft methodologische bezwaren. Het is in zo'n geval bijvoorbeeld gemakkelijker te achterhalen aan welke groep een patiënt is toegewezen.

Intention to treat (ITT): Volgens het intention-to-treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de onderzoeksgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

Bias (vertekening, systematische fout): Wanneer bias of vertekening optreedt wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek; zoals bij de opzet van de studie, bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren.

- Een systematische fout kan worden geïntroduceerd bij de samenstelling van de onderzoeksgroepen. Men spreekt van **selectie-bias** (Eng: selection bias) wanneer de vertekening van de resultaten wordt veroorzaakt door een verschil in personen die in een studie werden geïnccludeerd en de geëxcludeerde personen.

Bijvoorbeeld, als men bij het includeren van personen in een studie systematisch de personen selecteert bij wie de te onderzoeken interventie meer effect heeft.

- Er is sprake van **allocation bias** wanneer de deelnemers aan een onderzoek niet aselekt over de onderzoeksgroepen werden verdeeld, bijvoorbeeld door onjuiste randomisatie procedures.
- Wanneer er een fout optreedt in een meting van te onderzoeken parameters spreekt men van **informatie-bias** (Eng: information bias, measurement bias, assessment bias).
- De fout kan liggen bij de onderzoeker, wanneer bijvoorbeeld geen eenduidige definities van de onderzoeksparameters zijn vastgelegd (**interviewer bias, observer bias, interpretation bias,...**).
- Ook de patiënt kan zorgen voor vertekening door zich een belangrijk gegeven niet te herinneren (**recall bias**).
- Men spreekt van **response bias** wanneer sommige personen akkoord zijn met bepaalde uitspraken, ongeacht de inhoud ervan, of wanneer de respondenten alleen sociaal wenselijke antwoorden geven.
- Een niet onbelangrijke vorm van vertekening is **publicatiebias** (Eng: publication bias). Indien publicatie van studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten, is er sprake van publicatiebias. Deze vorm van vertekening is belangrijk bij meta-analyses. Men kan onderzoeken of er sprake is van publicatiebias door bijvoorbeeld het maken van een funnel plot.

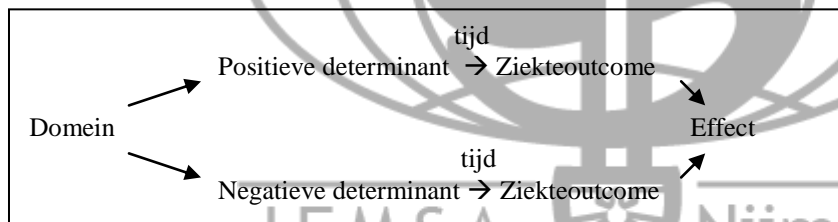
Systematische fout: Dit is een systematische afwijking (naar een kant toe: ofwel onderschatting, ofwel overschatting) van de metingen van een werkelijke waarde. Deze fout kan gemaakt worden bij het ontwerp, de uitvoering en de interpretatie van klinisch onderzoek. Systematische fouten leiden tot vertekening van de resultaten (bias). Een systematische fout kan bijvoorbeeld optreden wanneer men bloeddruk meet met een bloeddrukmeter die niet geijkt is. Indien men de fout niet kent, kan hiervoor niet worden gecorrigeerd in de resultaten. Dit in tegenstelling tot een toevallige fout (random error), die meestal in verschillende richtingen gaat (zowel overschatting als onderschatting van de werkelijke waarde). Wanneer de steekproef groot genoeg is zal de toevallige fout geen invloed hebben op het resultaat.

Determinant: factor die het ontstaan van iets (bijvoorbeeld een ziekte) geheel of gedeeltelijk bepaalt

Ziekte-uitkomst: de uitkomst (dus bijv. wel / niet ziek)

Tijdsrelatie: hoelang de determinant nodig heeft om uitkomst te geven.

Domain: de te testen groep.



Betrouwbaarheidsinterval: In een klinisch onderzoek kan men zelden de gehele populatie onderzoeken. Meestal moet men zich beperken tot een kleinere groep binnen de gehele populatie (een steekproef). Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt. Dit noemen we een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI). Het betrouwbaarheidsinterval zegt iets over de nauwkeurigheid van de in het onderzoek gevonden waarden. De onder- en bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval worden de nauwkeurigheidsmarges of betrouwbaarheidsgrenzen genoemd. Hoe dichter die grenzen bij elkaar liggen, dus hoe kleiner het interval, des te nauwkeuriger is de schatting van het werkelijke effect. Het betrouwbaarheidsinterval hangt af van de variabiliteit (in de vorm van de standaard deviatie) en de grootte van de steekproef (het aantal personen in de onderzoekspopulatie). Hoe groter de steekproef, des te smaller is het betrouwbaarheidsinterval.

Als 0 erin zit → geen verschil → resultaat kan op toeval berusten.

Normale verdeling: De normale verdeling is een frequentieverdeling met een specifieke vorm. Op de horizontale x-as zet men de mogelijke waarden uit. De frequentie van elke waarde wordt op de verticale y-as weergegeven. Karakteristieken van deze grafiek zijn: 1) de curve is klokvormig en symmetrisch en de staarten raken niet aan de x-as; 2) het rekenkundig gemiddelde, de mediaan en de modus zijn gelijk; en 3) de vorm wordt bepaald door het gemiddelde en de standaard deviatie.

Variantie: De variantie is een maat voor de spreiding van de verschillende metingen in een onderzoek. De variantie wordt berekend door de (absolute waarde van de) afwijking van alle verschillende metingen ten opzichte het gemiddelde te kwadrateren en vervolgens op te tellen en te delen door het aantal metingen. De vierkantswortel uit de variantie is de standaard deviatie.

Som-regel: elk event sluit de andere uit (geen tanden: 0.67, beetje: 0.24, geen: 0.09 $P(g+b) = 0.67 + 0.24 = 0.91$
 $P(A \text{ of } B) = P(A) + P(B)$

Vermenigvuldigregel: A & B zijn onafhankelijk van elkaar (2 patiënten met alle tanden = $0.67 \times 0.67 = 0.45$)
 $P(A \& B) = P(A) \times P(B)$

Populatie: de hele groep waarin het onderzoek geïnteresseerd is.

Steekproef: groep individuen die representatief zijn voor de populatie.

Standaardfout (SE): De standaard fout van een statistische parameter is de standaardafwijking (of standaard deviatie) van een steekproefverdeling van deze parameter. De standaard fout hangt af van de grootte van de steekproef.

Wanneer een gemiddelde wordt gemeten spreekt men van ‘**standaard fout van het gemiddelde**’ (Eng: standard error of the mean (SEM)). Dat wil zeggen, wanneer we een onderzoek met verschillende steekproeven herhalen verkrijgen we van elke steekproef een eigen gemiddelde. Al deze puntschattingen van het werkelijke gemiddelde vormen zelf een normale verdeling. De standaard deviatie van deze verdeling van gemiddelden is de standaard fout van het gemiddelde (SEM).

→ groot: de bepaling (schatting) is onprecies

→ klein: de bepaling is precies

Bijvoorbeeld, de gemiddelde lengte van de Belg kan men door middel van metingen in kleinere groepen (steekproeven) trachten te schatten. Dit levert een aantal gemiddelden (van elke steekproef een). De afwijking van de aldus gemeten gemiddelden van de werkelijke gemiddelde lengte van de Belg noemt men de standaard fout van het gemiddelde. De standaard fout hangt af van de grootte van de steekproef, maar ook van de spreiding van de eigenschap (i.c. lichaamslengte) in de populatie. Een grote standaard fout betekent dat de gemiddelde lichaamslengte die is gevonden in de steekproef geen goede puntschatting is van de werkelijke gemiddelde lichaamslengte.

Precisie: Een parameter is precies wanneer deze nauwkeurig gedefinieerd is en kleine verschillen kan meten. Metingen dienen zowel precies als accuraat te zijn; dat wil zeggen zo nauwkeurig mogelijk (*precisie*), maar ook overeenkomend met de werkelijke waarde die men wil meten (*accuraat*). Bijvoorbeeld, een temperatuurmeting van 37,5°C is accuraat maar niet precies, als een gevoeliger thermometer 37,562°C meet.

Een andere maat voor precisie is de ‘standaard fout’ (SE) of de ‘standaard deviatie’ (SD) van een verschillend aantal metingen. Hoe kleiner de standaard fout of de standaard deviaties hoe groter de precisie van de meting. In de statistiek verstaat men onder precisie de inverse van de variantie van de meting ($1 / \text{variantie}$).

Gouden standaard: Dit is een methode, procedure of meting die algemeen beschouwd wordt als de best beschikbare methode. Een gouden standaard (referentietest) wordt vooral gebruikt bij het vergelijken van diagnostische testen en wordt dan omschreven als de test die het best kan discrimineren tussen patiënten met en zonder een bepaalde ziekte. Aangezien de gouden standaard meestal een omslachtige of invasieve test is (zoals bijvoorbeeld een keelkweek voor de diagnostiek van streptokokken faryngitis of gastroscopie voor het diagnosticeren van een maagulcus) gebruikt men in de praktijk minder accurate diagnostische testen. De waarde van diagnostische testen wordt in vergelijking met de gouden standaard uitgedrukt in sensitiviteit en specificiteit.

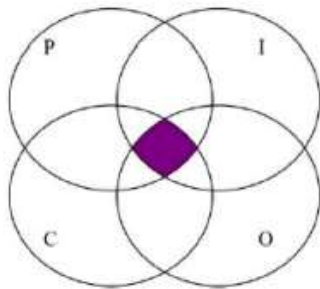
EBM (Evidence Based Medicine):

- Het formuleren van een beantwoordbare klinische vraag
- Het zoeken van de beste literatuur (evidence) om deze vraag te beantwoorden
- Het kritisch beoordelen van de gevonden literatuur
- Het interpreteren van de resultaten
- Het toepassen van de resultaten in de praktijk
- (- Evalueren van effectiviteit en efficiëntie door de stappen 1-4 te voltrekken en een manier zoeken om ze te verbeteren)

PICO (Patiënt Interventie Controle Outcome):

PICO-methode

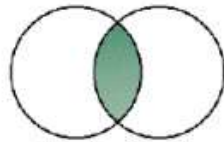
De cirkels met daarin de letters P, I, C en O moeten worden gezien als verzamelingen van gevonden literatuur. Door deze verzamelingen te combineren blijft de juiste literatuur (= gearceerde gebied in de figuur) over. Combinaties kunnen worden gemaakt met zogenaamde Boolean's.



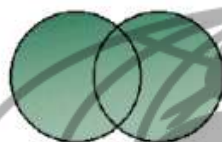
P = patiëntenpopulatie
I = interventie of diagnostische test
C = controle interventie
(bijvoorbeeld placebo of andere interventie) of referentietest (het liefst de gouden standaard)
O = outcome

Gearceerde gebied= het resultaat van de literatuurzoekactie: P and I and C and O.

Boolean's



AND



OR



NOT

Validiteit: Validiteit is de mate waarin een onderzoek of een meetinstrument of meettechniek meet wat het beoogt te meten. Om de validiteit van een meetinstrument te bepalen wordt het vergeleken met een instrument, waarvan men zeker is dat dit het gewenste effect meet, de gouden standaard. In veel gevallen is het echter niet vanzelfsprekend om een geschikte gouden standaard te vinden. Validering is daarom vaak een complexe aangelegenheid.

- Een mogelijk bruikbaar artikel gevonden over een diagnostische test
 - Onafhankelijk gemeten?
 - Representatieve patiënten?
 - Omschrijving/omschreven ongeacht de diagnostische testresultaten?
- Demonstreert dit bruikbare artikel een belangrijke mogelijkheid van deze test om accuraat patiënten te scheiden die wel/niet een ziekte hebben?
- Kan ik deze valide, belangrijke, diagnostische test gebruiken voor een specifieke patiënt?
 - Is deze test beschikbaar, betaalbaar, accuraat en precies in onze setting?
 - Kunnen we een klinische redelijke schatting van onze patiënten pre-test waarschijnlijkheid tot stand brengen?
 - Klinische ervaring, regionale/nationale prevalentie statistieken, praktijk databases, originele informatie die we gebruikt hebben voor het bepalen van de preciesheid en belangrijkheid van de test, studies die specifiek zijn toegeweid aan het bepalen van pre-test mogelijkheden.
 - Zullen de resulterende post-test mogelijkheden onze patiënt helpen?

Validiteit resultaten studie:

- Is het aanwijzen van de patiënten met behandeling gerandomiseerd?
- Was de randomisatie verblind (geblindeerd)? → niemand weet wie welke behandeling krijgt toegewezen
- Waren de groepen gelijk (identiek) van het begin van de studie? (behalve in behandeling niet)
- Was de follow-up lang genoeg en volledig?
- Zijn alle patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze gerandomiseerd waren?
- Is de behandeling geblindeerd voor patiënten, artsen en onderzoekers?
- Zijn groepen gelijk behandeld, behalve de experimentele behandeling?

Relevantie: belangrijk binnen een bepaald kader.

Toepasbaarheid: toe te passen?

Accuraatheid: de mate waarin de verdere metingen of de berekeningen dezelfde resultaten zullen tonen. Hoe

groter de precisie, hoe kleiner de standaardafwijking. De accuraatheid van een test wordt als volgt berekend: aantal terecht-positieven (a) plus het aantal terecht-negatieven (d), gedeeld door het totaal aantal testen ($a+b+c+d$).

Representatief: de test moet bv. representatief zijn voor de groep waarop de behandeling uiteindelijk gebruikt moet worden.

P-waarde: De p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid (Eng: probability) dat het gevonden resultaat van een epidemiologisch onderzoek berust op toeval. Strikt genomen is de p-waarde een maat voor de kans dat de nulhypothese ten onrechte is verworpen (en het gevonden verschil tussen onderzoeksgroepen dus in werkelijkheid op toeval berust). Praktisch gezien is de p-waarde een waarde tussen 0 en 1, die wordt bepaald door middel van een statistische toets. Bij een p-waarde van 1 kunnen we aannemen dat het gevonden resultaat op toeval berust. Met een p-waarde dichtbij 0 kunnen we ervan uitgaan dat de gevonden waarde een werkelijke associatie aanduidt. Gewoonlijk hanteert men $p=0,05$ als grens van statistische significantie. Indien $p=0,05$ dan is de kans dat het gevonden resultaat aan het toeval is te wijten (en we de nulhypothese ten onrechte verwerpen) kleiner of gelijk aan 5%, dit noemt men 'statistisch significant'. Als een resultaat statistisch significant is, hoeft dit niet automatisch in te houden dat het ook van klinisch belang is. Men mag statistisch significant niet verwarren met klinisch relevant (van belang voor de patiënt in de praktijk).

$p > 0,05 \rightarrow$ past bij H_0

$p < 0,05 \rightarrow$ past bij H_1

Nul-hypothese: De nulhypothese stelt dat een gevonden associatie of verschil berust op toeval, met andere woorden dat er in werkelijkheid geen associatie of verschil bestaat. Dit in tegenstelling tot de 'alternatieve hypothese' die een associatie veronderstelt. Deze nulhypothese vormt het uitgangspunt van statistische toetsen, waarmee men de kans berekent dat een resultaat aan het toeval kan worden toegeschreven. Wanneer men de nulhypothese onterecht verwerpt maakt men een type-I of α -fout, wanneer men de nulhypothese onterecht aanneemt maakt men een type-II of β -fout.

Bijvoorbeeld, wanneer men in een klinische studie het effect van statines op mortaliteit onderzoekt ten opzichte van placebo, stelt de nulhypothese dat er geen verschil in mortaliteit is tussen de beide groepen.

Power: De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventueel werkelijk bestaande associatie aan te tonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoekspopulatie en de grootte van de steekproef. Bij aanvang van een studie kiezen de onderzoekers zelf de gewenste power om hiermee de benodigde steekproefgrootte te berekenen. Meestal wordt een power van 80% als minimale vereiste beschouwd. Dit betekent dat er 80% kans is dat de studie een effect kan aantonen.

Post hoc power analyse: na de resultaten kijken hoe groot de power is.

zo groot mogelijk, zo klein mogelijk.

Type-I-fout (α fout): Dit is het onterecht verwerpen van de nulhypothese, dat wil zeggen aannemen dat er een verschil bestaat tussen twee interventies, terwijl dit in werkelijkheid niet het geval is. De kans op een type-I-fout (α) wordt door de onderzoeker gekozen. Meestal hanteert men een $\alpha = 0,05$; met andere woorden men accepteert 5% kans dat men een gevonden verschil onterecht 'significant' noemt. De type-I-fout hangt dus samen met het gekozen significantieniveau (p-waarde).

Type-II-fout (β fout): Dit is het onterecht aannemen van een nulhypothese, dat wil zeggen aannemen dat er geen verschil bestaat tussen twee interventies, terwijl dit in werkelijkheid wel het geval is. De kans op een type-II-fout is β , welke onder andere afhangt van de steekproefgrootte. Hoe groter de steekproef, des te kleiner is β en des te kleiner is de kans op een type-II-fout. De kans om geen type-II-fout te maken ($1 - \beta$) is de power van een studie.

Statistisch significant: In de statistiek wordt hiermee bedoeld dat een gevonden resultaat (waarschijnlijk) niet op toeval berust. Bij het toetsen van significantie gaat men uit van de nulhypothese die stelt dat een gevonden associatie of verschil berust op toeval, met andere woorden dat er in werkelijkheid geen associatie of verschil bestaat. Met behulp van een statistische toets kan deze hypothese worden getest. Wanneer de gevonden waarde in belangrijke mate afwijkt van de onder de nulhypothese verwachte waarde kunnen we de nulhypothese verwerpen. De gevonden associatie of het gevonden verschil wordt dan statistisch significant genoemd. De nauwkeurigheid van een statistisch significant resultaat wordt weergegeven door een p-waarde. Als grenswaarde voor statistische significantie neemt men meestal $p = 0,05$.

Schatten (=kwantitatief), dwz een parameter (prevalentie, effect, associatie) wordt kwantitatief uitgedrukt met een 95% betrouwbaarheidsinterval.

Toetsen (=kwalitatief), dwz een hypothese (H_0) wordt verworpen of geaccepteerd bij een bepaalde P-value. De bekendste toetsen, zijn de t-toets (de ongepaarde en gepaarde variant) en de chi-kwadraattoets.

T-toets: De t-toets wordt toegepast bij het vergelijken van gemiddelden en gaat na of de gemiddelden van twee groepen statistisch van elkaar verschillen. Met het resultaat van de t-toets (Eng: t-statistic) kan men uit een statistische tabel een p-waarde aflezen. De t-toets is een parametrische toets en veronderstelt dus dat de waarden normaal verdeeld zijn.

→ groot getal als het verschil groot is.

Chi²-toets: De Chi²-toets gebruikt men voor het analyseren van categorische variabelen, bijvoorbeeld om te berekenen of twee of meer proporties van elkaar verschillen. Deze toets wordt gebruikt om geobserveerde data te vergelijken met data die we zouden verwachten op basis van de nulhypothese van onafhankelijkheid. Met behulp van de Chi²-waarde (Eng: Chi²-statistic) kan men uit een statistische tabel een p-waarde aflezen. Deze p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid dat het gevonden resultaat op toeval berust.

Prognose: de uitspraak van de arts over het vermoedelijke verloop van een ziekte. Dit kan dus variëren van een gunstige prognose (volledige genezing) tot een ongunstige prognose (sterfte, soms verder aangeduid met een bepaalde verwachte termijn). De arts baseert zich hierbij zoveel mogelijk op wetenschappelijke kennis, het waargenomen verloop van de ziekte bij een zo groot mogelijke groep patiënten met dezelfde ziekte in hetzelfde stadium. De uitspraak van de arts blijft echter altijd een onzekere: een patiënt kan onverwachts tóch overlijden, of juist onverwachts lang blijven leven.

- Goede patiënten sample
- Iedereen begint op tijdstip 0
- Patiënten moeten lang genoeg gevolgd worden
- Alle dingen die belangrijk zijn voor patiënten (dus ook bijv. pijn → 5 D's – Death, Disease, Discomfort, Disability, Dissatisfaction).

Risicofactor: is een getal dat de toegenomen waarschijnlijkheid op het oplopen van een (infectie-)ziekte weergeeft in verband met een bepaald gegeven. Dit verband is echter niet altijd causaal. Zo is kind zijn niet voldoende om mazelen op te lopen, maar zijn het vooral kinderen die risico lopen op deze ziekte omdat ze nog geen immuniteit hebben opgebouwd.

Een risicofactor geeft de verhouding weer tussen het risico van blootgestelde personen te vergelijken met het risico voor niet-blootgestelde personen.

Censored: patiënten die op een bepaald moment uit de studie vallen door iets anders dan de uitkomst waar naar gekeken wordt (worden niet genoemd in de noemer).

Kaplan-Meier schatting: Dit is een (non-parametrische) methode, ontwikkeld door Kaplan en Meier (1958) om overlevingstabellen te maken. Deze methode houdt rekening met het feit dat niet iedereen tot het gewenste eindpunt kan worden opgevolgd. Er worden hierbij geen co-variabelen in de analyse betrokken (univariate analyse). Dit in tegenstelling tot het Cox model dat een vorm van multivariate analyse is. (exacte overlevingsduur).

Actuariële methode: vaste tijdsintervallen.

Multicenter studie: Dit is een studie waaraan meerdere centra meewerken. Een centrum kan zijn een ziekenhuis, kliniek of huisartspraktijk. Alle centra passen hetzelfde onderzoeksprotocol toe. De resultaten van alle centra worden samengevoegd en als één studie geanalyseerd.

Behandeling: een interventie die bedoeld is om het verloop van de ziekte te verbeteren als de ziekte is vastgesteld.

Interventie: dingen die je doet om een verloop te verbeteren, 'tussenkompst': therapie, prevalentie, vroege aanpak.

Observationeel onderzoek: Onderzoek waarbij geen interventie of experimentele behandeling wordt getoetst noemt men observationeel onderzoek.

- **Longitudinaal:** verschillende meetmomenten voor de determinant en de ziekte.

- **Cohortonderzoek:** de onderzoekspopulatie wordt geformeerd op basis van de te bestuderen determinant.

- **Patiëntcontrole onderzoek:** de onderzoekspopulatie wordt geformeerd op basis van de te bestuderen ziekte.
- **Transversaal:** wordt op één moment in de tijd gekeken naar de blootstelling (determinant) en naar de ziekte.

Cohort: De term cohort stamt af van de Latijnse term voor een gevechtseenheid. In de epidemiologie is een cohort een groep personen, die gedurende een bepaalde periode in een onderzoek wordt opgevolgd.

Cohortonderzoek:

- In een **prospectief cohortonderzoek** worden personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor (zoals een schadelijke stof of een leefstijlfactor) gedurende lange tijd (meestal jaren) opgevolgd. De onderzochte populatie moet bij aanvang vrij zijn van de te onderzoeken uitkomst, zodat op deze wijze de incidentie van de uitkomst in de groep met blootstelling en de groep zonder blootstelling kan worden berekend.
- In een **retrospectief cohortonderzoek** gaat men uit van een groep personen met een bepaalde ziekte of uitkomst (cases). De kenmerken en eerder vastgelegde informatie over vroegere blootstelling aan mogelijke risicofactor(en) wordt vergeleken met deze van personen zonder de betreffende ziekte of uitkomst (controls). Dit wordt ook wel een case-control onderzoek genoemd.

Voordelen en nadelen van Cohort studies:

Voordeel	Nadeel
<ul style="list-style-type: none"> - De enige manier om incidentie (absoluut risico) direct vast te stellen - Volgt dezelfde logische als klinische vraag: Wanneer personen blootgesteld worden, krijgen ze dan de ziekte? - Exposure kan veroorzaakt worden zonder bias wanneer de uitkomst al bekend is. - Kan de relatie bepalen tussen exposure en vele ziektes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Inefficiënt doordat veel meer onderwerpen moeten worden opgegeven dan het ervaren van de event van interesse; daarom kan het niet gebruikt worden voor zeldzame ziektes. - Duur door de vele hulpmiddelen die nodig zijn die nodig zijn om veel mensen te bestuderen. - Resultaten zijn niet beschikbaar voor een lange tijd. - Bepaalt de relatie tussen ziekte en exposure bij relatief maar een paar factoren.

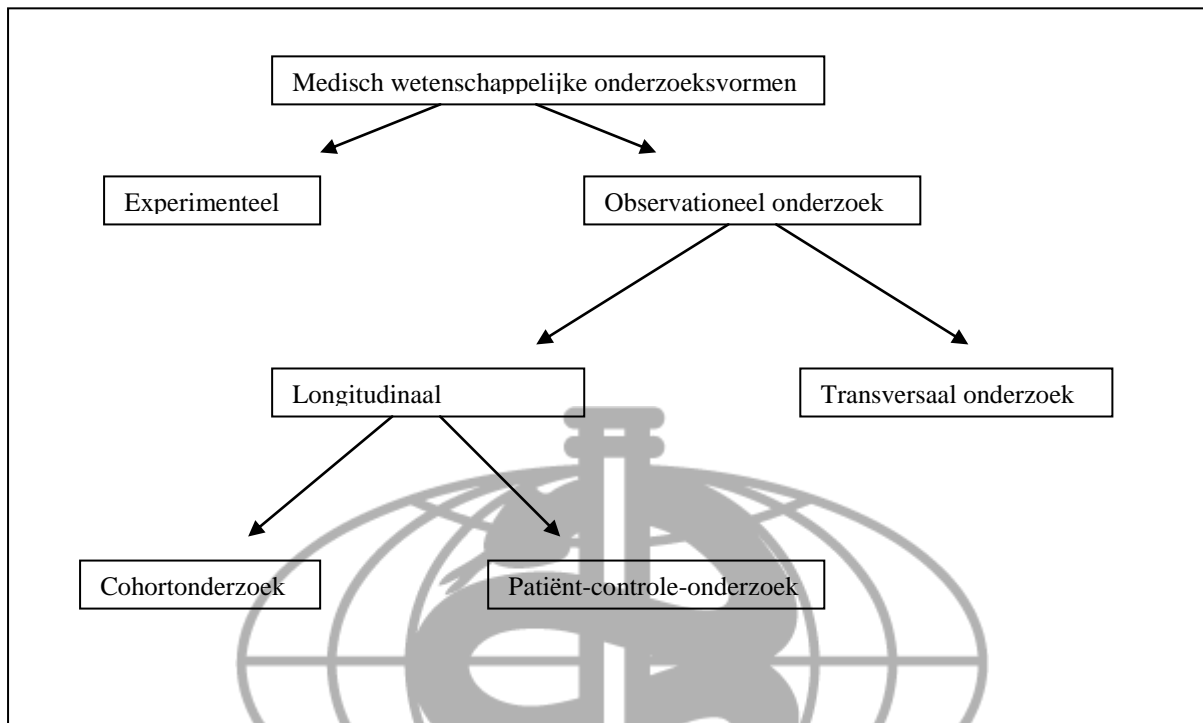
Patiëntjaren: Wanneer bij een cohortonderzoek alle personen in de onderzoeksgroep gedurende dezelfde periode geobserveerd zijn, kunnen de incidentiecijfers gemakkelijk berekend worden. Echter, bij cohortonderzoeken met een langdurige follow-up periode kunnen meestal niet alle onderzochte personen even lang worden geobserveerd. Om rekening te houden met de variërende observatieperioden wordt gebruik gemaakt van patiëntjaren of persoonjaren bij het berekenen van incidentiecijfers. Het aantal patiëntjaren of persoonjaren is de som van de observatieduur (deelname aan het onderzoek) van alle afzonderlijke deelnemende personen.

Case-control onderzoek (patiënt-controle onderzoek): In een case-control onderzoek gaat men uit van een groep personen met een bepaalde ziekte of te onderzoeken uitkomst (cases) en een groep personen zonder deze eigenschappen (controls). Men meet en vergelijkt de blootstelling aan een mogelijke risicofactor in elk van beide groepen. Het relatieve risico van blootstelling wordt in een case-control onderzoek geschat en uitgedrukt als de odds ratio. Case-control onderzoeken worden vooral toegepast in etiologisch onderzoek. In geval van zeldzame ziekten of ziekten die zich over een lange tijd ontwikkelen kan men met behulp van deze onderzoekspopulatie uitspraken doen over de mogelijke relatie van risicofactoren of oorzaken tot het ontstaan van de ziekte.

Standaardisatie: Standaardisatie is een methode om te corrigeren voor ongelijke verdelingen tussen groepen (bijvoorbeeld in leeftijd en geslacht). Er bestaan twee verschillende methodes om te standaardiseren.

- **Directe standaardisatie:** Hierbij gaat men uit van bijvoorbeeld de leeftijdspecifieke sterftcijfers van de onderzoekspopulatie en past deze toe op een standaardpopulatie. Op deze wijze kan men het te verwachten aantal overlijdens in de standaardpopulatie berekenen in elke leeftijdsgroep. Opgeteld levert dit een totaal aantal te verwachten overlijdens gestandaardiseerd naar leeftijd.
- **Indirecte standaardisatie:** Hierbij gaat men uit van bijvoorbeeld de leeftijdspecifieke sterftcijfers van een standaardpopulatie en past deze toe op de onderzoekspopulatie. Deze methode gebruikt men als de leeftijdsverdeling van de overlijdens wel bekend zijn, maar de leeftijdspecifieke sterftcijfers van de onderzoekspopulatie niet bekend zijn. Men berekent het aantal overlijdens dat in de onderzoekspopulatie is te verwachten met behulp van de leeftijdspecifieke sterftcijfers in de standaardpopulatie. De te verwachten

overlijdens worden opgeteld (dit is het aantal overlijdens dat verwacht wordt als de onderzoekspopulatie een zelfde leeftijdsverdeling zou hebben als de standaardpopulatie). Vervolgens wordt het waargenomen aantal overlijdens gedeeld door het te verwachten aantal overlijdens. Het resultaat is de **Standardised Mortality Ratio (SMR)**. Dit getal wordt meestal als percentage weergegeven (vermenigvuldigd met 100). Een SMR van 1.5 of 150% wil zeggen dat in de onderzoekspopulatie het sterftecijfer 50% hoger ligt dan in de standaardpopulatie.



Hawthorne effect: Dit is het (meestal gunstige) effect van een interventie op een onderzochte persoon, dat uitsluitend te wijten is aan het feit dat deze aan een onderzoek meedoet. De naam van dit effect is afgeleid van studies die in de veertiger jaren in een elektriciteitsfabriek in de Verenigde Staten (Hawthorne) werden uitgevoerd. Men onderzocht het effect van verlichting op de werkplek op de productiviteit van de werknemers en stelde vast dat ook in de controlegroep de prestaties verbeterden.

Placebo-effect: Het placebo-effect (meestal, maar niet noodzakelijk, positief) is het effect dat niet verklaard kan worden op basis van een fysiopathologisch model, maar wordt toegeschreven aan andere factoren, zoals het natuurlijk verloop van de klacht of aandoening, de arts-patiënt relatie, of de verwachting (door patiënt, arts of onderzoeker) dat een bepaalde interventie of behandeling effect zal hebben.

Placebo: Een placebo interventie is een interventie die volledig gelijk is aan de te onderzoeken interventie, maar dan zonder het werkzame deel. Wanneer het effect van een medicament wordt onderzocht dient het placebo dezelfde kleur, smaak, grootte, consistentie en toedieningswijze te hebben als het te onderzoeken medicament.

Treatment received analyse: de patiënten worden ingedeeld aan de hand van de behandeling die ze daadwerkelijk gehad hebben, los van de randomisatie.

Per protocol / on treatment analyse: alleen die patiënten worden meegenomen in de analyse die de toegewezen behandeling daadwerkelijk (en volledig) hebben ontvangen.

Een **controlled clinical trial** is een klinische studie waarbij een of meer interventiegroepen worden vergeleken met een of meer controlegroepen, die de interventie/behandeling niet krijgen.

Een **randomised controlled/clinical trial (RCT)** is een interventiestudie (controlled clinical trial) waarbij de onderzoekspopulatie op aselecte wijze wordt verdeeld in een interventiegroep en een controlegroep. RCT's

worden beschouwd als de beste onderzoeksmethode om een hypothese te testen. In een placebogecontroleerde RCT krijgt de controlegroep een placebo toegediend.

Natuurlijk verloop (NV): hoe de ziekte zich zou ontwikkelen zonder interventie.

Specifieke effect (SE): het netto resultaat van de interventie, dus het effect waar men naar op zoek is.

Effect van externe effecten (EE)

Effect van meetfouten (MF)

Waargenomen effect = NV + SE + EE + MF (= interventiegroep)

- Controlegroep: NV + EE + MF

Number Needed to Harm (NNH): Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie.

$NNH = 1 / ARR$ van de negatieve uitkomst x 100

Number Needed to Treat (NNT): Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen.

$NNT = 1 / ARR$ x 100

Likelihood of being Helped versus Harmed (LHH): $(1/NNT)/(1/NNH)$

N-of-1 trial: In een gerandomiseerd onderzoek met één persoon kan men bijvoorbeeld de optimale behandeling voor een individuele patiënt onderzoeken. De patiënt ondergaat een aantal 'gepaarde behandelingen' bestaande uit een experimentele behandeling en een controlebehandeling (of placebo). De volgorde van de behandelingen wordt willekeurig (aselect) bepaald en bij voorkeur zijn zowel de behandelend arts als de patiënt blind voor de gevolgde behandeling. In de ene periode volgt de patiënt de experimentele behandeling en in de andere periode de controlebehandeling. Het afwisselen van de behandelingen wordt herhaald totdat arts en patiënt ervan overtuigd zijn dat de behandelingen verschillend of zeker niet verschillend zijn.

Concealment of allocation: Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselect ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt (bijvoorbeeld door het uitdelen van de omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering ook niet te achterhalen is. Op deze wijze voorkomt men 'allocation bias'.

Blinding: In experimenteel onderzoek spreekt men van blinding wanneer de betrokkenen of de effectbeoordelaars niet op de hoogte zijn van de toegewezen behandeling(en). Deze procedure wordt onder meer toegepast bij interventiestudies (RCT's) om te voorkomen dat de uitkomst van het onderzoek wordt beïnvloed.

- In een **enkelblinde opzet** (Eng: single blind) is de onderzoeker/behandelend arts wel en de deelnemer (patiënt) niet op de hoogte van de toegediende behandeling.

- In een **dubbelblind onderzoek** zijn noch de onderzoekers of behandelaars noch de deelnemers aan het onderzoek op de hoogte van de toegewezen behandelingsvorm.

- Een **blinde uitkomstevaluatie** houdt in dat het klasseren of benoemen van de uitkomsten wordt uitgevoerd door personen, die niet op de hoogte zijn van de groep waarin de patiënten zijn ingedeeld.

Risico:

In een *cohortonderzoek* bijvoorbeeld, waar men het verband onderzoekt tussen blootstelling aan een bepaalde risicofactor en een uitkomst zoals een ziekte kan men het risico van deze uitkomst berekenen voor de personen in de blootgestelde groep en voor de personen die niet aan deze risicofactor waren blootgesteld (zie vierveldentabel 1). De kans om ziek te worden in de groep blootgesteld aan de risicofactor is $R_i = a / a+b$. Het risico in de niet-blootgestelde groep is $R_c = c / c+d$.

Vierveldentabel 1: Berekening van het risico in een cohortonderzoek.

	Ziek	Niet ziek	
Blootgesteld	a	b	a+b
Niet blootgesteld	c	d	c+d
	a+c	b+d	

In een *interventieonderzoek* (RCT), waar men het effect van een interventie onderzoekt op een bepaalde (meestal gewenste) uitkomst (zoals bijvoorbeeld ‘genezing’ of ‘verdwijnen van de koorts’, etc...) kan men de kans (het risico) op deze uitkomst berekenen voor de interventiegroep en de controlegroep (zie vierveldentabel 2). Het risico van de uitkomst in de interventiegroep is $R_i = a / a+b$. Het risico van diezelfde uitkomst in de controlegroep is $R_c = c / c+d$.

Vierveldentabel 2: Berekening van het risico in een interventieonderzoek (RCT).

	Genezen	Niet genezen	
Interventiegroep	a	b	a+b
Controlegroep	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Relatief Risico (RR): Het quotiënt van deze twee (absolute) risico's noemt men het relatief risico RR (R_i / R_c). In een cohortonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal malen dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de niet-blootgestelde groep. In een interventieonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal malen dat de kans op een uitkomst (bijvoorbeeld ‘genezing’) in de interventiegroep groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controlegroep. RR heeft geen dimensie.

Risicoverschil: Het risicoverschil is het verschil tussen het risico op een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico op die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep ($R_i - R_c$). Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil **absolute risicoreductie (ARR)** (absolute risk reduction), bij toename **absolute risicotoename (ARI)** (absolute risk increase). Het absolute risicoverschil (ARR of ARI) wordt berekend als de absolute waarde van $R_i - R_c$.

Relatieve Risicoreductie (RRR): Een relatieve maat voor risicodaling is de RRR (relatieve risicoreductie). Dit is de verhouding van het risicoverschil tussen de interventiegroep en de controlegroep ten opzichte van het risico in de controlegroep. Deze uitkomstmaat geeft de proportionele reductie weer van het risico van een ongunstige uitkomst door de interventie. De RRR wordt berekend als $(R_i - R_c) / R_c$ ofwel ARR / R_c .

Bijvoorbeeld, in een studie bij patiënten die een myocardinfarct doormaakten onderzoekt men het effect van cholesterolverlagende medicatie (statines) op mortaliteit. De resultaten na follow-up van 6 jaar zetten we in een vierveldentabel.

	Dood	Niet dood	
Statinegroep	498	4014	4512
Placebogroep	633	3869	4502
	1131	7883	9014

Het risico van mortaliteit in de statinegroep is $a / a+b = 498 / 4512 = 0,11$

Het risico van mortaliteit in de placebogroep is $c / c+d = 633 / 4502 = 0,14$

Het relatieve risico van mortaliteit in de statinegroep vergeleken met de placebogroep is $0,11 / 0,14 = 0,78$

Het absolute risicoverschil van de twee interventies is $0,11 - 0,14 = 0,03$

De relatieve risicoreductie voor statines vergeleken met placebo is $0,03 / 0,14 = 0,21$ of 21%

Absoluut risico	Wat is de incidentie van ziekte in een groep die aanvankelijk vrij was van de conditie/ziekte?	<zelf formules invullen>
Risico verschil	Wat is de incidentie van ziekte attributable tot uitbraak?	
Relatief risico (risico ratio)	Hoe veel keer meer waarschijnlijk worden blootgestelde mensen ziek vergeleken met nietblootgestelde mensen?	
Populatie-attributable risico	Wat is de incidentie van een ziekte in een populatie, samenhangend met de prevalentie van een risico factor?	
Populatie-attributable fractie	Wat voor fractie van ziekte in een populatie is attributable aan exposure aan een risico factor?	

Lost to follow-up: De personen van wie aan het einde van het onderzoek de te onderzoeken uitkomsten niet bekend zijn en voor wie men geen reden voor uitval heeft kunnen registreren noemt men lost to follow-up.

Odds:

De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet optreden ervan.

	Ziek	Niet ziek	
Blootgesteld	a	b	a+b
Niet blootgesteld	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Bijvoorbeeld, als er in een groep van 100 rokers 60 rokers een chronische hoest ontwikkelen en 40 niet, dan is de odds voor het ontwikkelen van chronische hoest in de groep rokers $60/40$. In onderstaande vierveldentabel komt dit overeen met a/b . Op dezelfde wijze kan de odds voor het optreden van chronische hoest bij niet-rokers berekend worden. Wanneer in een groep van 100 niet-rokers er 10 gevallen van chronische hoest zijn is de odds voor het optreden van chronische hoest in de groep niet-rokers $10/90$. In de vierveldentabel komt dit overeen met c/d .

Odds-ratio: De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds, namelijk $(a/b) / (c/d)$, ofwel ad / bc . In het voorbeeld van het optreden van chronische hoest bij rokers ten opzichte van niet-rokers is de odds ratio gelijk aan de odds voor rokers gedeeld door de odds voor niet-rokers, ofwel $(60/40) / (10/90) = 13,5$. Dit betekent dat rokers 13,5 maal vaker een chronische hoest ontwikkelen dan niet-rokers.

In een case-control onderzoek is de odds ratio een inschatting van het relatief risico. Indien de prevalentie van de onderzochte aandoening laag is kan de odds ratio worden geïnterpreteerd als een relatief risico.

Bijvoorbeeld, als er in een groep van 100 patiënten met longkanker (cases) 97 rokers zijn en 3 patiënten niet roken, dan is de odds om roker te zijn in de groep longkankerpatiënten $97/3$. Wanneer in een controlegroep van 100 patiënten zonder longkanker (controls) er 70 roken en 30 niet roken, dan is de odds om roker te zijn in de controlegroep $70/30$. De odds ratio voor de associatie van longkanker met roken is de odds bij de cases ($97/3$)

gedeeld door de odds bij de controls (70/30); dit is gelijk aan 14. Dit betekent dat de kans dat een longkankerpatiënt rookt 14 maal groter is dan dat hij niet rookt. Aangezien longkanker een lage prevalentie heeft in de bevolking kunnen we deze odds ratio interpreteren als een relatief risico: de kans om longkanker te ontwikkelen is 14 maal groter bij rokers dan bij niet-rokers.

Frequentie exposure hoger \rightarrow odds ratio > 1 \rightarrow indiceert een groter risico.

Frequentie exposure lager \rightarrow odds ratio < 1 \rightarrow indiceert bescherming.

Hoe sterker de associatie tussen de uiting en ziekte, hoe hoger de odds ratio.

Odds ratio is alleen gelijk aan relatief risico wanneer de incidentie van een ziekte laag is.

Web of causation: meerdere factoren kunnen een ziekte beïnvloeden.



(MBV <http://www.minerva-ebm.be>)