UNIVERSITY OF AMSTERDAM

UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Registers in cardiovascular epidemiology

Reitsma, J.B.

Publication date
1999

Link to publication

Citation for published version (APA):
Reitsma, J. B. (1999). *Registers in cardiovascular epidemiology*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights
It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations
If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: https://uba.uva.nl/en/contact, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (https://dare.uva.nl)

Download date:21 Jan 2026

SAMENVATTING

Het gebruik van registraties bij het bestuderen van hart- en vaatziekten vormt de kern van dit proefschrift. Dit brede onderwerp wordt van twee kanten belicht. Binnen het eerste perspectief staan de hart- en vaatziekten centraal. Voor verschillende hart- en vaatziekten worden de trends beschreven in het aantal ziekenhuisopnamen (SIG-gegevens) en doden (CBS-gegevens), en zoeken wij naar mogelijke verklaringen voor deze trends. Het tweede perspectief is methodisch van aard en hierin bestuderen wij de mogelijkheden en beperkingen van registraties in epidemiologisch onderzoek. Speciale aandacht gaat uit naar het vergroten van de rol van registraties in onderzoek, in het bijzonder door het creëren van longitudinale gegevens via het koppelen van gegevens binnen en tussen registraties (medical record linkage).

Het proefschrift combineert empirisch onderzoek naar het patroon van ziekte en sterfte door hart- en vaatziekten in Nederland met theoretisch onderzoek naar de rol van registraties in epidemiologisch onderzoek.

Hoofdstuk 1 biedt een overzicht van de toepassingen van gegevens uit registraties in diverse soorten epidemiologisch onderzoek, variërend van algemeen volksgezondheidsonderzoek tot patiëntgebonden klinisch onderzoek. Het gehele registratieproces valt in twee delen uiteen: het proces van het achterhalen van een gebeurtenis en daarna het proces van vastleggen van gegevens. Voordat een patiënt met een aandoening wordt opgenomen in een registratie, dient aan drie voorwaarden te worden voldaan:
(1) de aandoening veroorzaakt een gebeurtenis waarvoor de registratie is opgezet, (2) de gebeurtenis vindt plaats binnen de doelgroep van de registratie, (3) de gebeurtenis wordt doorgegeven aan de houder van de registratie. Het proces van vastleggen bepaalt de hoeveelheid, de vorm, en de kwaliteit van de gegevens van iedere eenheid in de registratie.

Epidemiologisch onderzoek hebben wij onderverdeeld in momentane en seriële studies, afhankelijk van de vraag of de noodzakelijke informatie op één tijdstip aanwezig is, dan wel in de tijd gescheiden is. Momentane studies zijn vooral geschikt om het vóórkomen van ziekten in de algemene bevolking te beschrijven. Momentane studies staan hierdoor dichter bij registraties dan seriële studies.

Het gebruik van registraties in epidemiologisch onderzoek kent vier potentiële problemen. Ten eerste, registraties beperken zich vaak tot ziektebeelden met een acute episode die aanleiding geeft tot contact met de gezondheidszorg. Deze voorkeur maakt dat verschillende chronische en functionele aandoeningen matig tot slecht zijn terug te vinden in registraties. Ten tweede, registraties missen gebeurtenissen en leggen onterechte gebeurtenissen vast. Ten derde, registraties zijn minder goed in het vastleggen van historische en van follow-up informatie. Deze informatie is onmisbaar in seriële studies. Ten vierde, het ontbreken van gedetailleerde en betrouwbare klinische gegevens in registraties. Deze gegevens zijn in beschrijvend onderzoek nodig om klinisch zinvolle subgroepen te maken en in vergelijkend onderzoek om te kunnen corrigeren voor verschillen in prognostische kenmerken tussen groepen.

Het belang en de gevolgen van deze problemen verschillen per type onderzoek. In *hoofdstuk 1* wordt een algemene richtlijn opgesteld waarin verschillende onderzoeksvormen worden ingedeeld naar toenemende complexiteit in gegevens, waarmee tegelijkertijd ook het gebruik van registraties problematischer wordt.

In *hoofdstuk 2 tot en met 5* worden de trends in de tijd voor de verschillende hart- en vaatziekten in Nederland beschreven.

Hoofdstuk 2 start met de epidemiologie van cerebrovasculaire aandoeningen. Cerebrovasculaire aandoeningen vormen een omvangrijke groep binnen de hart- en vaatziekten met een aandeel van 24% (n=12.595) in de totale cardiovasculaire sterfte (n=51.922) en 12% (n=29.394) in alle ziekenhuisopnamen wegens hart- en vaatziekten (n=246.263) in 1994. Tussen 1972 en 1994 daalde de sterfte, na correctie voor veranderingen in de leeftijdsopbouw van de bevolking (de gestandaardiseerde sterfte), met 39% bij mannen en met 45% bij vrouwen. Sinds 1987 is deze daling in sterfte bij zowel mannen en vrouwen afgezwakt. Tussen 1972 en 1986 bedroeg de jaarlijkse daling 2,7% voor mannen (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) -2,8 tot -2,5%) en 3,4% voor vrouwen (95% BI -3,6 tot -3,2%). Vanaf 1987 was de jaarlijkse daling 0,9% (95% BI -1,3 tot -0,4%) voor mannen en 0,5% (95% BI -0,9 tot -0,1%) voor vrouwen. De ziekenhuissterfte daalde van 32,6% in 1972 tot 18,4% in 1983. Sindsdien is de overleving van opgenomen patiënten met een cerebrovasculaire aandoening niet verder verbeterd. De analyse van de verschillende diagnostische subgroepen liet een constante daling zien in het aantal ziekenhuisopnamen voor de slecht omschreven groep, terwijl tegelijkertijd het

aantal opnamen voor de trombo-embolische en bloedige vormen van cerebrovasculaire aandoeningen toenam.

Het is aannemelijk dat de forse daling in sterfte aan cerebrovasculaire aandoeningen zowel te danken is geweest aan het minder vaak vóórkomen van cerebrovasculaire aandoeningen als aan een verbeterde overleving. Door de toegenomen diagnostische mogelijkheden in het ziekenhuis is er een duidelijke verschuiving opgetreden bij het coderen van diagnostische subgroepen.

Aneurysmata van de abdominale aorta staan centraal in *hoofdstuk 3*. In 1992 overleden 590 mannen en 166 vrouwen aan een geruptureerd aneurysma. Dit komt overeen met 2,3 en 0,6% van alle sterfgevallen door cardiovasculaire oorzaken. Tussen 1972 en 1992 werd de gestandaardiseerde sterfte 2,6 keer hoger in mannen en 1,6 keer zo groot in vrouwen. Zowel het aantal ziekenhuisopnamen voor niet-geruptureerde als voor geruptureerde aneurysmata nam sterk toe, maar de toename was beduidend hoger voor niet-geruptureerde aneurysmata. De voor de leeftijd gecorrigeerde ziekenhuissterfte bij patiënten die werden geopereerd aan een niet-geruptureerd aneurysma halveerde van 13% in 1972 tot 7% in 1992. Ook de sterfte onder patiënten met een gebarsten aneurysma daalde, maar was ondanks de vooruitgang in de zorg van ernstig zieke patiënten nog altijd 36% in 1992.

De toename in echografisch onderzoek sinds het midden van de jaren zeventig heeft geleid tot de detectie van vele, voorheen onopgemerkte aneurysmata. De hieruit voortvloeiende opnamen voor diagnostiek en operatie verklaren voor een deel de stijging in het aantal ziekenhuisopnamen. Het verschil in toename tussen mannen en vrouwen en de toename van het aantal opnamen voor geruptureerde aneurysmata passen niet bij het beeld van alleen een toegenomen detectie. Een werkelijke toename in de incidentie is daarom aannemelijk, vooral onder mannen.

Ziekenhuisopnamen wegens hartfalen zijn het onderwerp van onderzoek in *hoofdstuk 4*. Chronisch hartfalen is een complex klinisch syndroom met als kenmerk een progressief verlies in pompkracht van de linker ventrikel. Hartfalen was de oorzaak van 13.022 opnamen onder mannen en 12.944 opnamen onder vrouwen in 1993. Gestandaardiseerde opnamecijfers namen toe met 48% bij mannen en 40% bij vrouwen in de periode 1980-1993. Uit individuele patiëntgegevens van zeven ziekenhuizen werd duidelijk dat heropnamen kort na ontslag frequent voorkwamen onder patiënten met hartfalen. Het percentage patiënten dat binnen 6 maanden na ontslag weer

werd opgenomen in het ziekenhuis bedroeg 14%. Dit percentage nam toe tot 26% onder patiënten die voor een tweede keer waren opgenomen en tot 34% in patiënten die voor de derde keer waren opgenomen voor hartfalen.

De sterke groei in het aantal opnamen voor hartfalen kan worden verklaard door meer patiënten met hartfalen samenhangend met de verbeterde overleving bij het acute hartinfarct alsmede door meer heropnamen als gevolg van de langere overleving bij hartfalen zelf. De rol van verbeterde diagnostische mogelijkheden en van veranderingen in opnamebeleid blijft onduidelijk.

Hoofdstuk 5 geeft een totaalbeeld van hart- en vaatziekten in Nederland. Alle hart- en vaatziekten tezamen waren verantwoordelijk voor de dood van 25.635 mannen en 26.694 vrouwen in 1995. Dit komt overeen met een aandeel in de totale sterfte van respectievelijk 38 en 40%. Hart- en vaatziekten zijn hiermee afgetekend doodsoorzaak nummer 1, gevolgd door de groep van alle kankers met 36.489 sterfgevallen (27%). Tussen 1975-1995 daalde de sterfte aan hart- en vaatziekten met een constante snelheid van 2% per jaar. In tegenstelling tot de sterfte nam het aantal ziekenhuisopnamen wegens hart- en vaatziekten jaarlijks toe met 1,3%. Deze toename werd vooral veroorzaakt door coronaire hartziekten (jaarlijkse toename 2,6%) met een opvallend verschil tussen chronische vormen van coronaire hartziekten (5,1% groei) en acute vormen (0,7% groei), door hartfalen (2,1% groei) en arterieel vaatlijden (1,8% groei).

De bevindingen laten zich als volgt samenvatten: 'Hart- en vaatziekten in Nederland: minder sterfte maar meer patiënten met een chronische aandoening'. Deze verschuiving binnen de hart- en vaatziekten van acuut en dodelijk naar chronisch is vooral te danken aan de verbeterde behandeling van het acute hartinfarct. Dit leidt tot een steeds groter wordende groep van patiënten die hun hartinfarct hebben overleefd. Zij houden echter een verhoogde kans op hernieuwde coronaire gebeurtenissen en andere manifestaties van atherosclerose. Daarnaast hebben zij een verhoogde kans op het ontwikkelen van chronische vormen van hart- en vaatziekten, zoals hartfalen en atriumfibrilleren.

Hoofdstuk 6 beschrijft de principes van het koppelen van medische gegevensbestanden wanneer een uniek identificatienummer ontbreekt ('medical record linkage'). Het bijeenbrengen van records die tot dezelfde persoon behoren, kan zowel plaatsvinden tussen twee verschillende bestanden als binnen één bestand. Tot nu toe werd record linkage in medisch onderzoek vooral gebruikt

om follow-up gegevens te vergaren binnen cohortonderzoek. Voorbeelden hiervan zijn het achterhalen van sterfte in grootschalig cohortonderzoek en 'clinical trials', en onderzoek naar mogelijke bijwerkingen van medicatie (farmaco-epidemiologie).

Wegens het ontbreken een uniek identificatienummer wordt bij het herkennen van records die tot dezelfde persoon behoren, gebruik gemaakt van partieel identificerende variabelen zoals geslacht, geboortedatum, geboorteplaats, achternaam, huwelijkse staat en postcode. Het combineren van meerdere van dergelijke variabelen kan leiden tot een sterk identificerend systeem. Hierbij dient wel rekening te worden gehouden met de aanwezigheid van invoerfouten. Computerprogramma's vergelijken alle mogelijke combinaties van records (paren) uit beide bestanden. Ieder paar wordt ingedeeld als behorende tot dezelfde persoon (link) of tot twee verschillende personen (non-link). Dit indelen geschiedt aan de hand van het vergelijken van waarden van corresponderende variabelen. De betekenis van overeenstemmen dan wel afwijkend zijn kan worden uitgedrukt in een maat, ook wel gewicht genoemd. De hoogte van het gewicht wordt bepaald door de verhouding van de kansen op overeenstemmen (afwijkend zijn) onder records die daadwerkelijk bij elkaar horen met dezelfde kans onder records die tot verschillende personen behoren. De gewichten van afzonderlijke variabelen worden samengevoegd tot één totaal gewicht. Dit totaal gewicht voegt al het aanwezige bewijs samen en vormt daarmee een logische, kwantitatieve maat voor het indelen van recordparen in links and non-links.

Record linkage toont vele overeenkomsten met diagnostiek. Beide zijn te beschouwen als dichotome classificatieproblemen. Bij diagnostiek worden patiënten ingedeeld als ziek en niet-ziek, terwijl bij record linkage paren worden geclassificeerd als links en non-links. Aannemelijksverhoudingen (likelihood ratio's) in diagnostiek komen overeen met gewichten in record linkage.

Hoofdstuk 7 laat de meerwaarde zien van de koppeling van bestanden bij het onderzoek naar de lange termijn gevolgen van een acuut hartinfarct. Door het ontbreken van een landelijk identificatienummer in de landelijke registratie van ziekenhuisopnamen blijven heropnamen bij standaard analyses verborgen. Wij gebruikten record linkage technieken om heropnamen en sterfte te herkennen in een cohort van patiënten met een initiële opname wegens een acuut hartinfarct.

Cardiovasculaire heropnamen kwamen frequent voor na een acuut hartinfarct. De hoogste heropnamefrequentie (160 per 1.000 patiënten) werd

waargenomen in de eerste drie maanden na ontslag. Het aantal heropnamen verschilde niet tussen mannen en vrouwen. Wel werden mannen vaker opgenomen met coronaire diagnoses, terwijl vrouwen vaker in het ziekenhuis kwamen wegens hartfalen. Diabetici hadden niet alleen een hogere kans op sterfte (relatief risico 2,3; 95% BI 1,5 tot 3,6), maar ook een hoger risico op heropname (relatief risico 1,7; 95% BI 1,4 tot 2,2), in het bijzonder voor hartfalen (relatief risico 2,5; 95% BI 1,8 tot 3,5). Dit onderzoek laat het belang zien van hartfalen zowel bij de initiële opname als het ontwikkelen van deze symptomen daarna. Beide fenomenen kwamen vaker voor bij diabetici en verklaren de hogere kans op heropnamen en sterfte in deze groep.

In *hoofdstuk 8* is onderzocht hoe vaak en op welke wijze directe standaardisatie wordt toegepast in vier belangrijke medische tijdschriften. Directe standaardisatie is een frequent toegepaste techniek (zie *hoofdstuk 2 tot en met 5*) om te corrigeren voor confounding, bijvoorbeeld ter correctie voor veranderingen in de samenstelling van de bevolking. De hoogte van een gestandaardiseerd cijfer hangt af van de gekozen standaard en is het aantal gebeurtenissen dat *zou hebben plaatsgevonden* indien de samenstelling van de onderzoekspopulatie gelijk was aan die van de gekozen standaard. De keuze van de standaard kan invloed hebben op de uitkomst van een vergelijking. Voor de lezer is het daarom belangrijk om te weten welke standaard is toegepast. In een vijfde van alle gevallen kon deze informatie niet in het artikel worden teruggevonden.

De *Algemene Discussie* beschrijft in vogelvlucht de veranderingen binnen de cardiovasculaire epidemiologie. Het benadrukt de vooruitgang die is geboekt in de kennis over en het bestrijden van hart- en vaatziekten. Niettemin blijven hart- en vaatziekten een groot gezondheidszorgprobleem. Dit onderstreept de noodzaak om het gedrag van hart- en vaatziekten te blijven volgen om zo verwachte veranderingen te bevestigen en onverwachte trends tijdig te signaleren. Registraties zijn hierin onmisbaar.

De specifieke rol van registraties in het bestuderen van trends in de tijd wordt nader besproken. De fundamentele vraag bij een verandering in de tijd luidt: *'is zij echt?'*. Door verschillende oorzaken kan er sprake zijn van een 'artificiële' stijging of daling, die niet samenhangt met een echte stijging of daling in incidentie.

Oorzaken van artificiële veranderingen zijn:

- verandering in doelgroep
- verandering in aanmeldgedrag
- verandering in de relatie tussen ziekte en registratie-eenheid
- verandering in classificatie
- verandering in codeergedrag

De eerste drie oorzaken behoren tot het proces van het achterhalen van een gebeurtenis, de laatste twee tot het proces van vastleggen.

De discussie eindigt met enkele algemene aanbevelingen om het gebruik van registraties in epidemiologisch onderzoek te verbeteren. Vooral het volgen van patiënten binnen en tussen registraties door het koppelen van gegevens staat daarbij centraal. Het belang van dergelijke longitudinale gegevens is toegenomen door de verschuiving binnen de hart- en vaatziekten van acuut en dodelijk naar chronisch. Longitudinale gegevens zijn noodzakelijk om de precieze lange termijn gevolgen van een primaire aandoening te beschrijven. Dit soort gegevens is schaars. Door het ontbreken van een uniek identificatienummer in de gezondheidszorg in Nederland zijn record linkage technieken noodzakelijk om patiënten te kunnen volgen. Dit vraagt om heldere richtlijnen die enerzijds de privacy van individuele patiënten waarborgen, maar die tegelijkertijd de ruimte bieden voor het uitvoeren van belangwekkend epidemiologisch onderzoek.

De mogelijkheden voor epidemiologisch onderzoek met registraties zijn in Nederland toegenomen door de komst van de Gemeentelijk Basisadministratie. Dit bestand bevat de actuele verblijfplaatsen van alle Nederlanders. Wij zijn gestart met een pilotstudie om de mogelijkheden van de Gemeentelijke Basisadministratie te onderzoeken als intermediair bij het koppelen van ziekenhuisgegevens met sterftegegevens. Dit toont de inspanningen die worden ondernomen om het veranderde patroon van ziekte en sterfte door hart- en vaatziekten te kunnen blijven onderzoeken. Door de complexiteit van onderzoek met registraties vereist dit een intensieve samenwerking tussen medici, epidemiologen, statistici en registratiedeskundigen.