

Confounding

Bij observationeel onderzoek is het vaak lastig om te weten van welke risicofactor een geconstateerd effect afkomstig is.

Vermenging van effect van verschillende risicofactoren is daarvan vaak de oorzaak.

Confounding betekent letterlijk verwarring of verstoring.

Het vergelijken van één risicofactor met een andere, vraagt om een afgewogen beoordeling en methodologisch inzicht.

Simone Buitendijk en Esteriek de Miranda*

Daarom is het gemakkelijk te bewijzen dat het gebruik van hoge hoeden en het dragen van paraplu's de borstkas vergroot, het leven verlengt en relatieve immuniteit tegen ziekte waarborgt; de statistieken laten immers zien dat de klassen die deze objecten dragen, groter en gezonder zijn en langer leven dan de klasse die er niet van dromen om zulke artikelen te bezitten.' (George Bernard Shaw 1906. In: Voorwoord bij *'The doctor's dilemma'*)

In bovengenoemd voorbeeld wordt gerefereerd aan de relatie tussen levensverwachting en het dragen van onder andere hoge hoeden. Ongetwijfeld heeft die bestaan. Echter, ook in het begin van de vorige eeuw was al duidelijk dat niet de hoge hoeden zelf verantwoordelijk konden zijn voor de hogere levensverwachting van de dragers ten opzichte van diegenen die nooit een hoge hoed ophadden. Een causaal verband tussen voedingstoestand en leefomstandigheden aan de ene kant en kans op overlijden aan de andere kant, was ook toen al bekend en is in-

middels uit zeer veel epidemiologisch onderzoek nog duidelijker geworden.

In dit voorbeeld zijn het dragen van hoge hoeden en paraplu's eigenlijk de versturende variabelen (*confounders*) in het bestuderen van de relatie tussen bijvoorbeeld blootstelling aan ziekteverwekkers enerzijds en mortaliteit anderzijds.

Confounding is een probleem dat vooral optreedt in observationele, dus niet-experimentele onderzoeken. De onderzoeker moet van tevoren nadenken over mogelijke versturende variabelen en er rekening mee houden in de onderzoeksopzet. Wanneer dat niet of onvoldoende wordt gedaan, kunnen de conclusies die uit een onderzoek worden getrokken volledig of gedeeltelijk verkeerd zijn.

Wanneer kan confounding optreden?

Een factor kan alleen een confounder zijn als er een relatie is tussen zowel de belangrijkste expositiefactor en de confounder als tussen de confounder en de uitkomst die wordt bestudeerd. In feite betekent het dat in de groep met de expositiefactor, de confounder niet in dezelfde mate aanwezig is als in de groep zonder de expositiefactor. Stel dat we willen onderzoeken of alcoholgebruik tijdens de zwangerschap de kans op groeivertraging bij het kind vergroot. Stel verder dat we in staat zijn alcoholgebruik goed te meten. Indien een dergelijk onderzoek in de praktijk uitgevoerd wordt, is het niet onwaarschijnlijk dat blijkt dat zwangeren die veel alcohol drinken tijdens de zwangerschap meer kans hebben op een kind dat te licht is voor de duur van de zwangerschap dan zwangeren die niet of minder drinken. De vraag is of we deze onderzoeksresultaten en met name de conclusie dat alcoholgebruik tijdens de zwangerschap de groei van de foetus vertraagt, ook in een vakblad kunnen publiceren. Ongetwijfeld zal door de beoordelaars van het manuscript worden gevraagd of we bij het onderzoek en het trekken van de conclusie niet rekening hadden moeten houden met

Correspondentie:
dr. S. E. Buitendijk,
TNO-PG,
Postbus 2215 CE
te Leiden

Uit andere onderzoeken is bijvoorbeeld bekend dat roken tijdens de zwangerschap de groei van de foetus kan vertragen en verder dat vrouwen die roken óók vaker alcohol gebruiken

één of meer verstorende variabelen. Uit andere onderzoeken is bijvoorbeeld immers bekend dat roken tijdens de zwangerschap de groei van de foetus kan vertragen en verder dat vrouwen die roken ook vaker alcohol gebruiken. Het is dus zeer goed mogelijk dat niet het alcoholgebruik, maar het rookgedrag de oorzaak is van de groeivertraging. In dit voorbeeld is 'roken' dus de verstorende factor, alcoholgebruik de expositiefactor die we wilden bestuderen en groeivertraging de belangrijkste uitkomst. Er bestaat een relatie tussen roken en alcoholgebruik en tussen roken en groeivertraging. Daarom kan 'roken' inderdaad een confounder zijn. 'Roken' komt dus niet in dezelfde mate voor in de groep met de expositiefactor (alcoholgebruik) als in de groep zonder, waardoor het de bestudeerde relatie kan verstoren. Het schijnbare effect van alcoholgebruik is dus groter dan het werkelijke. Het kan zelfs zijn dat alcoholgebruik in het geheel geen relatie heeft met de uitkomst en dat de schijnbare relatie geheel aan het roken kan worden toegeschreven.

Het gaat dus om het ten onrechte toeschrijven van (een deel van) het effect aan de bestudeerde risicofactor, terwijl dus een andere externe factor, de confounder, voor dit effect verantwoordelijk is. In vakjargon heet het de vermenging van het effect van de centrale expositiefactor (E) op het vóórkomen van de ziekte (Z) met dat van een andere determinant (F) (zie schema). In bovenstaand voorbeeld is alcoholgebruik de expositiefactor E, groeivertraging de ziekte Z en roken de andere determinant F, tegelijkertijd een confounder.

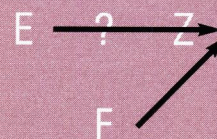
Het mogelijke effect van confounding

Wanneer geen rekening gehouden wordt met een confounder omdat hij niet bekend was of niet goed is gemeten, kunnen de onderzoeksconclusies onjuist zijn. Een werkelijk bestaand effect kan groter lijken dan het is, of een niet-bestaand effect kan aanwezig lijken. In bovenstaand voorbeeld lijkt het effect van alcoholgebruik op groeivertraging

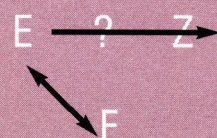
figuur 1.

Er zijn drie voorwaarden die samen moeten optreden voor een factor een confounder kan zijn en die schematisch als volgt omschreven kunnen worden:

1. De factor is een onafhankelijke determinant van de bestudeerde ziekte, los van de bestudeerde determinant.



2. De factor is geassocieerd met de determinant waarvan primair het effect wordt bestudeerd.



3. De factor is géén verbindingsschakel in de causale keten tussen determinant en ziekte.



groter dan het in werkelijkheid is. Misschien blijkt het wel helemaal niet te bestaan wanneer op de juiste manier rekening wordt gehouden met de confounder. Op zijn minst is het kleiner dan het lijkt. Een confounder kan er echter ook voor zorgen dat een in werkelijkheid bestaand effect kleiner lijkt of helemaal niet meer kan worden aangetoond. Als zwangeren die alcohol gebruiken *minder* roken dan zwangeren die geen alcohol gebruiken, is 'roken' nog steeds een confounder, alleen in dit geval een confounder die een eventueel effect tussen alcoholgebruik en groeivertraging *kleiner* laat lijken dan het in werkelijkheid zou kunnen zijn. Door een verstorende variabele kan een gemeten risicoschatting dus hoger of lager zijn dan in werkelijkheid. De mate waarin dit

plaatsvindt, is afhankelijk van de sterkte van de relatie tussen de versturende variabele en de uitkomst. In het voorbeeld is 'roken' een factor die een groot effect heeft op de kans op groeivertraging. Het gemeten risico van alcoholgebruik zal sterk afwijken van de werkelijkheid wanneer geen rekening wordt gehouden met roken. Een andere confounder zou 'voeding' kunnen zijn. Zwangeren die veel drinken, eten mogelijk minder gezond en voedingstoestand van de moeder heeft invloed op de groei van het kind. Ook dit kan ervoor zorgen dat de relatie tussen alcoholgebruik en groei van het kind sterker lijkt dan hij in werkelijkheid is. Maar wanneer in onze onderzoekspopulatie de relatie tussen voeding van de zwangere en groei van het kind minder sterk is dan die tussen roken en groei van het kind, kan 'voeding' als confounder niet zo'n sterke afwijking geven in de meting van het risico van alcoholgebruik, als 'roken'. De ernst van het effect van een confounder hangt dus af van de sterkte van het effect van die factor op de gemeten uitkomst.

Rekening houden met confounding

Het optreden van confounding in onderzoek is het gevolg van de wijze waarop de onderzoeksgroep is samengesteld. Vaak is het niet te vermijden dat potentieel-versturende variabelen in het ene deel van de onderzoeksgroep vaker voorkomen dan in het andere. De onderzoeker moet de eventuele confounding wel zoveel mogelijk opsporen en waar mogelijk elimineren. Dit wordt ook wel controleren voor de confounder genoemd. Dit kan op drie manieren: bij de opzet, de analyse of beide. Bij de opzet kan rekening gehouden worden met reeds bekende confounders door restrictie, door stratificatie, door te matchen, of door te randomiseren. In de analyse kan met confounders rekening gehouden worden door stratificatie of door multivariate-analyse.

Restrictie is het onderzoek beperken tot een bepaalde groep, bijvoorbeeld tot een bepaalde leeftijdscategorie wanneer leeftijd een

confounder kan zijn. In bovenstaand voorbeeld zou het hele onderzoek kunnen worden beperkt tot alleen vrouwen die niet roken. Wanneer dan een relatie blijkt tussen alcoholgebruik en groeivertraging, kan die in ieder geval niet worden veroorzaakt door 'roken' als confounder.

Stratificatie is het maken van subgroepen op verschillende niveaus van de confounder. Voordat het onderzoek begint of na afloop worden dan verschillende groepen geformeerd die apart geanalyseerd kunnen worden. Wanneer ze al van te voren bekend zijn, kan ervoor gezorgd worden dat in alle strata voldoende deelnemers zitten. In ons voorbeeld: in plaats van de hele groep rookers buiten beschouwing te laten zoals bij restrictie gebeurde, kunnen we verschillende subgroepen definiëren. Binnen de subgroep niet-rookers, de subgroep zwangeren die één tot vijf sigaretten per dag rookt, die zes tot tien per dag rookt, die elf tot twintig en die meer dan twintig sigaretten per dag rookt, kan het effect van alcoholgebruik dan apart worden gemeten. Binnen elke subgroep is het effect van roken als confounder dan verdwenen of in ieder geval een stuk beperkt. Dit werkt alleen wanneer niet al te veel confounders of niveaus van confounders tegelijkertijd hoeven worden bestudeerd.

Matchen is ervoor zorgen dat deelnemers in beide groepen zoveel mogelijk overeenkomen wat betreft de mogelijke confounders. Alcohol- en niet- alcoholgebruikers kunnen wat betreft hun rookgedrag worden gematched. Wanneer dit paarsgewijs gebeurt, betekent dit dat elke drinkster die rookt, wat betreft de groei van het kind wordt vergeleken met een niet-drinkster die (ongeveer) evenveel rookt. Paarsgewijs matchen kan erg ingewikkeld worden wanneer er veel confounders zijn waar rekening mee moet worden gehouden en/of wanneer confounders veel verschillende niveaus hebben.

Randomisatie verdeelt confounders gelijk over beide groepen. Door het lot worden de deelnemers toegewezen aan de groep met of de groep zonder de expositiefactor die be-

Wanneer geen rekening gehouden wordt met een confounder omdat hij niet bekend was of niet goed is gemeten, kunnen de onderzoeksconclusies onjuist zijn

Door een verstorende variabele kan een gemeten risicoschatting hoger of lager zijn dan in werkelijkheid

studeerd wordt. Als de totale groep groot genoeg is, zullen de bekende en onbekende confounders ongeveer gelijk over de te vergelijken groepen verdeeld worden. Daarmee zijn deze factoren niet meer in staat om de relatie tussen de expositiefactor en de uitkomst te verstoren.

Randomisatie is de beste manier om met confounders rekening te houden. Indien het ethisch niet zo vreselijk onverantwoord zou zijn, zou voor de vraagstelling in ons voorbeeld de ideale onderzoeksopzet zijn dat vrouwen worden gerandomiseerd naar wel of geen alcoholblootstelling. Op basis van het lot worden ze dan toegewezen tot de groep die wel of de groep die niet drinkt. Mits de totale onderzoeksgroep groot genoeg is, bevinden zich dan in de twee te vergelijken groepen evenveel rooksters, evenveel zware of minder zware rooksters, evenveel vrouwen die niet gezond eten, etcetera. Zelfs stressfactoren die het drinken veroorzaken, of genetische predispositie, of confounders waar we überhaupt nog niet van weten, zijn dan in principe uitgeschakeld omdat ze in vrijwel gelijke mate in de beide groepen voorkomen.

Multivariate analyse Door het toenemend beschikbaar komen van computersoftware is het mogelijk geworden om met een groot aantal mogelijke confounders tegelijkertijd rekening te houden en om schattingen te krijgen van het onafhankelijke effect van alle mogelijke confounders en van de belangrijkste expositie. Deze manier van de gegevens bestuderen wordt ook wel multivariate analyse genoemd. Met behulp van een dergelijke benadering kan dan bijvoorbeeld het effect van roken, drinken, voeding, medicijngebruik, pariteit, sociaal-economische status en leeftijd op groeivertraging van het kind, simultaan worden bestudeerd. De computer genereert eigenlijk een groot aantal strata en middelt over alle strata het effect van de factoren op de uitkomst. Een voorbeeld van een dergelijke analyse is logistische regressie. Dit wordt vooral gebruikt bij dichotome uitkomsten (uitkomsten met twee cate-

rieën zoals ja/nee). Uit zo'n logistisch regressiemodel kan dan worden afgelezen wat het effect is van alcoholgebruik op groeivertraging van de foetus, na correctie voor roken, voedingsgewoonten, medicijngebruik, pariteit, sociaal-economische status en leeftijd.

Het gebruik van een dergelijke analysetechniek is echter geen wondermiddel. In de eerste plaats vereist het kennis van welke factoren mogelijke confounders zijn. In de tweede plaats vereist het dat al die potentiële confounders juist zijn gemeten. Vooral dat laatste is lang niet altijd eenvoudig. Hoe meet men bijvoorbeeld 'voedingstoestand' of 'slechte voeding' en hoe definieert men die variabelen dusdanig dat er in de analyse voor te controleren is? Randomisatie blijft dan ook de gouden standaard en een observationele studie, hoe goed ook, kan in bewijskracht nooit een gerandomiseerde trial evenaren.

Het vinden van confounders

Hoe is confounding op te sporen? Door goed bestuderen van de literatuur over hetgeen onderzocht gaat worden. Veel mogelijke confounders kunnen met behulp van kennis uit de bestaande literatuur aannemelijk worden gemaakt. In het voorbeeld over alcoholgebruik en groeivertraging is roken een aannemelijke confounder, omdat bekend is uit de literatuur dat rooksters vaker drinken en omdat er natuurlijk veel literatuur is over de schadelijke effecten van roken op de groei van het kind. Een factor is werkzaam als confounder in een studie wanneer deze factor zelf een risicofactor is voor de aandoening die bestudeerd wordt, en in de studie ongelijk verdeeld blijkt te zijn over de verschillende categorieën van de risicofactor waarvan men het effect wil bestuderen. Dit betekent dat een factor alleen een confounder kan zijn wanneer hij zowel gerelateerd is aan de uitkomst die wordt bestudeerd, als aan de belangrijkste expositiefactor. Als roken niet gerelateerd is aan groeivertraging, kan het geen confounder zijn in de relatie tussen alcohol en groeiver-

traging, ook al roken zwangeren die alcohol gebruiken meer dan degenen die dat niet doen. Omgekeerd, als zwangeren die alcohol gebruiken niet vaker ook roken, kan roken geen confounder zijn, ook al is er een duidelijke relatie tussen roken en groeivertraging.

Effectmodificatie

Effectmodificatie betekent dat het effect van een te bestuderen factor verschilt per subgroep of categorie (stratum) van een andere risicofactor (de effectmodificator). Zo zijn verloskundigen in Nederland ervan overtuigd (zo bleek uit een representatieve enquête) dat pariteit van invloed is op de slaggingskansen van het strippen van de intacte vliezen. Bij multipariteit zou strippen effectiever zijn. De effectmodificator is dan de pariteit. Tot nu toe blijkt het niet uit de literatuur, maar de 'stripstudie' zal misschien antwoord kunnen geven op de vraag of het nu wel of niet zo is.

Effectmodificatie is niet hetzelfde als confounding. In het hypothetische voorbeeld van alcoholgebruik en groeivertraging kan het zo zijn dat alcoholgebruik schadelijker is bij zwangeren die slecht gevoed zijn dan bij degenen die goed zijn gevoed. Dan is voedingstoestand een effectmodificator. Het is dan belangrijk om het effect van alcoholgebruik weer te geven in de groep zwangeren met een goede en met een slechte voedings-toestand apart.

Een factor kan zowel een confounder als een effectmodificator zijn. In ons voorbeeld zou het best kunnen dat roken een confounder is en dat het eigenlijke effect van alcoholgebruik lager is wanneer gecorrigeerd wordt voor roken. Tegelijkertijd kan het zijn dat alcohol schadelijker is in de groep rooksters dan in de groep niet-rooksters. Voor een effectenmodificator dient niet te worden gecorrigeerd. Daarmee valt namelijk het effect van de factor in de causale keten weg en kan de relatie tussen de expositiefactor en de uitkomst niet meer worden aangetoond. Om te beslissen of een

factor eerder een verbindingsschakel dan een confounder is, is kennis van en inzicht nodig in het biologisch werkingsmechanisme. Om dit soort effecten goed te kunnen weergeven, is kennis nodig van de literatuur en daarnaast van de epidemiologische en de statistische methoden waarmee de effecten kunnen worden aangetoond.

Conclusie

Wanneer exposities worden bestudeerd die in gerandomiseerd onderzoek kunnen worden getoetst, is dit altijd een betrouwbaarder benadering dan het kiezen van een observationele onderzoeksopzet. Door randomisatie wordt het effect geminimaliseerd van zowel bekende en dus te meten confounders als van moeilijk te meten en zelfs van onbekende confounders. Matchen, stratificatie of multivariate analyse kunnen nooit het effect van randomisatie evenaren. Er zijn alleen vele onderzoeksvragen waarbij geen gerandomiseerde onderzoeksopzet kan worden gekozen. Dan is aan de onderzoeker de uitdaging de potentiële confounders zo goed mogelijk te identificeren en te meten en er bij de onderzoeksopzet en analyse rekening mee te houden. Aan de lezer van een eventueel artikel voortvloeiend uit zo'n onderzoek is dan de taak om te beslissen of hij of zij vindt dat de onderzoekers aannemelijk hebben gemaakt dat ze dat voldoende hebben gedaan. Het voorbeeld van de hoge hoeden is aardig, omdat het ook voor minder ingevoerde lezers duidelijk is dat niet de hoeden zelf de bescherming tegen ziekte kunnen bieden. In feite zijn zij niet een echte confounder, maar fungeren ze als exponent van hogere sociaal-economische status. Voor vroeg-twintigste-eeuwse Engelse onderzoekers die bijvoorbeeld de relatie tussen blootstelling aan ziektekiemen en de kans op ziekte en overlijden wilden bestuderen, wel een factor om rekening mee te houden. Helaas zijn niet alle confounders zo evident en is de interpretatie van uitkomsten van observationele studies daardoor altijd iets wat aandacht, vakkennis en inzicht vraagt. ●

Vaak is het niet te vermijden dat potentieel versturende variabelen in het ene deel van de onderzoeksgroep vaker voorkomen dan in het andere deel

Geraadpleegde literatuur:

- Bouter LM., van Dongen MCJM. Epidemiologisch onderzoek, opzet en interpretatie. Bohn, Stafleu, Van Loghum, Houten 1995.
- Vandenbroucke JP, Hofman A. Grondslagen der epidemiologie. Bunge, Utrecht 1991.