



Voor- en nadelen van nested-case-control-onderzoek

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Minerva bespreekt zelden case-control-studies. Ze worden vooral ingezet voor epidemiologisch onderzoek en meer bepaald voor onderzoek naar zeldzame aandoeningen. Het zijn observationele studies en ze worden beschouwd als een zwak onderzoeksdesign met tal van tekortkomingen waardoor extrapolatie naar de klinische praktijk moeilijk is.

Typisch voor een case-control-studie is dat men vertrekt van cases (zieken) en niet van personen die een bepaald risico vertonen om de ziekte te krijgen (1). Daarom is dit onderzoeksdesign niet geschikt voor onderzoek naar zeldzame risicofactoren. Evenmin wordt de totale populatie als controle gebruikt, maar alleen een beperkt aantal controles (zij die de ziekte niet hebben) uit de algemene populatie. Het belangrijkste probleem dat kan optreden, is selectiebias van de controlepersonen (2). Als de selectie niet at random uit een grote populatie gebeurt, kunnen de controles verschillen van de algemene populatie en kunnen de gevonden verschillen tussen cases en controles te wijten zijn aan deze foute selectie. Een tweede groot probleem is **recall bias** (3). Meestal heeft men meer achtergrondinformatie verzameld over de cases dan over de controles of ontbreekt de achtergrondinformatie en moet ze worden opgevraagd via een vragenlijst die peilt naar factoren uit het verleden. Hierbij kan het zijn dat de cases zich meer herinneren dan de controles met vertekening tot gevolg. Een case-control-studie laat niet toe om de incidentie of de prevalentie van een aandoening te bepalen. Hierdoor kan de relatieve impact van risicofactoren op het ziekerisico niet berekend worden. Om de relatie tussen risicofactoren en ziekte aan te geven mag men in een case-control-studie enkel odds ratio's (OR) en geen relatieve risico's (RR) gebruiken. Wel kan men via multivariate regressieanalyse rekening houden met bekende confounders. Maar, meestal zijn niet alle confounders bekend, wat de werkelijke relatie tussen de onderzochte risicofactoren en de ziekte kan verstoren. Een deel van de ongelijkheid tussen cases en controles kan geneutraliseerd worden door de controles te matchen voor een aantal factoren zoals bijvoorbeeld geslacht, leeftijd en regio, maar dit kan maar in zoverre deze factoren op voorhand bekend zijn (4). Ten slotte laat deze studieopzet evenmin toe om oorzaak en gevolg aan te geven: het opzet is altijd retrospectief en associatief.

Ondanks al deze tekortkomingen die inherent verbonden zijn aan een case-control-studie, bespreken we deze maand bondig in Minerva een studie die het verband onderzoekt tussen de inname van een anticonceptiepil en het optreden van trombo-embolie (5,6). Het is een nested-case-control-studie (7). 'Nested' betekent hier dat de cases (patiënten met een trombo-embolie) en de controles (patiënten zonder trombo-embolie) uit twee grote databanken (cohortes) geëxtraheerd zijn. Hierdoor omzeilen de onderzoekers een aantal tekortkomingen van een klassieke case-control-studie. De databanken 'Clinical Practice Research Datalink' en 'QResearch primary care database' zijn prospectief opgebouwd met gegevens van patiënten uit eerstelijnspraktijken in het VK. Hieruit definieerde men een afgelijnde cohorte van vrouwen tussen 15 en 49 jaar die tussen 2001 en 2013 geregistreerd waren in één van de deelnemende eerstelijnspraktijken. Men extraheerde de cases en voor elke case zocht men 5 controles waarbij gematcht werd voor leeftijd en praktijk. Een indexdatum werd bepaald op basis van de datum van optreden van trombo-embolie in de gematchte indexcase. Tegelijk verzamelde men gegevens over anticonceptiepilvoorschriften in het laatste jaar vóór de indexdatum bij cases en controles. Men zocht naar factoren die het voorschrijfgedrag voor anticonceptie en factoren die de kans op trombo-embolie beïnvloed konden hebben. Omdat de cases en controles werden geëxtraheerd uit een grote cohorte, die als representatief beschouwd wordt voor de algemene populatie in het VK, is het risico op selectiebias klein.

Ondanks de prospectieve opbouw van deze databanken blijft de (nested-case-control-)analyse retrospectief. Het voordeel van de prospectieve gegevensverzameling zit in het neutraliseren van de recall bias: de gegevens over pilgebruik en beïnvloedende factoren zijn prospectief en op gelijke wijze verzameld voor cases en controles. Dit liet ook toe om het voorschrijven van anticonceptie te evalueren vóór het optreden van trombo-embolie. Niettemin kan men met deze studieopzet geen causaal verband aantonen omdat voor onbekende confounders (die invloed hebben op deze relatie) niet gecorrigeerd kan worden. We kunnen dus enkel spreken over een verband tussen gebruik van de anticonceptiepil en het optreden van trombo-embolie. Enkel een gerandomiseerde studie, die onbekende confounders gelijk verdeelt of een (theoretische) prospectieve cohortstudie (8), die alle confounders zou kennen en in rekening brengt, kan de oorzaak-gevolgrelatie juist inschatten.

Besluit

Een nested-case-control-studie is een retrospectieve observationele studie die gebruikmaakt van de prospectieve gegevens van een bestaand cohortonderzoek. Hierdoor kan men de recall bias van een case-control-studie uitschakelen.

Referenties

1. Sedgwick P. Case-control studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 2014;348:f7707.
2. Sedgwick P. Selection bias versus allocation bias. *BMJ* 2013;346:f3345.
3. Sedgwick P. What is recall bias? *BMJ* 2012;344:e3519.
4. Sedgwick P. Why match in case-control studies? *BMJ* 2012;344:e691.
5. Peremans L. De pil en trombo-embolie? *Minerva* bondig 18/05/2016.
6. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015;350:h2135.
7. Sedgwick P. Nested case-control studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 2014;348:g1532
8. Sedgwick P. Prospective cohort studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 2013;347:f6726.