



### Populatie attributieve fractie

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi, CHU de Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

In 2017 publiceerde Minerva 2 besprekingen die de populatie attributieve fractie (PAF) hanteerden als uitkomstmaat (1-4). In de Verklarende Woordenlijst (5) wordt de PAF omschreven als “het percentage patiënten in de globale bevolking met een specifieke aandoening dat toegeschreven kan worden aan een bepaalde risicofactor. Het is een belangrijk epidemiologisch concept dat toelaat om de oorzakelijke factor op te sporen en interventies op te zetten op het niveau van deze factor om de incidentie van de aandoening te doen dalen”.

In deze bijdrage kijken we naar het belang van dit concept en zijn beperkingen in de analytische epidemiologie en het nut ervan in klinisch-epidemiologisch onderzoek.

#### Het epidemiologische concept

De analytische epidemiologie tracht de oorzakelijke factoren (determinanten) van een aandoening ('risico') te identificeren door populaties die blootgesteld worden aan een risicofactor te vergelijken met populaties die niet blootgesteld worden aan die risicofactor (6). In de epidemiologie gaat men ervan uit dat een mogelijke oorzaak de frequentie verhoogt. Daarom moet men zowel in de blootgestelde groep als in de niet-blootgestelde groep het aantal personen berekenen dat ziek wordt in een bepaalde periode. De meest eenvoudige methode is de **cumulatieve incidentie**, die de proportie aangeeft van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt.

Om 2 populaties te kunnen vergelijken moet men de berekening uitdrukken als een verhouding, een fractie. In de noemer bevinden zich het aantal blootgestelde patiënten of, om preciezer te zijn, het aantal patiënten tijdens de blootstellingsperiode, uitgedrukt in bijvoorbeeld patiëntjaren. Deze cumulatieve incidentie wordt ook *risico* genoemd, namelijk  $R_e$  (risico voor de blootgestelde groep) en  $R_0$  (risico voor de niet-blootgestelde groep, dat overeenkomt met het basisrisico). Het risico is dus een kenmerk van het individu.

De cumulatieve incidenties (CI) van de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep worden vergeleken door ze te delen. Op die manier bekomt men een *relatief risico* dat gelijk is aan de cumulatieve incidentie in de blootgestelde groep gedeeld door de cumulatieve incidentie in de niet-blootgestelde groep ( $CI_e/CI_0$ ), of aan het risico in de blootgestelde groep gedeeld door het risico in de niet-blootgestelde groep ( $R_e/R_0$ ).

Deze berekening is mogelijk in elke vorm van epidemiologisch onderzoek (cohortstudie, onderzoek op basis van registratie, ...) dat nieuwe gevallen van de ziekte kan opsporen.

De intrinsieke validiteit van het relatief risico hangt af van de kwaliteit van de verzamelde gegevens: al dan niet duidelijke definitie van 'nieuwe gevallen' en van de risicofactor waaraan patiënten blootgesteld worden, methode van gegevensverzameling, ...

De vergelijking van het relatief risico ten opzichte van een hazard model (rekening houdend met de variabiliteit omdat de geobserveerde populaties steekproeven zijn van een populatie) laat toe om de *compatibiliteit* te berekenen van het relatief risico met het hazard model ( $RR=1$ ) (ook de uitdrukking van de nulhypothese genoemd) en dus een aannemelijk *verband* aan te tonen. Bovendien kunnen verschillende correctiemethoden het risico van confounding bias beperken.

Eenmaal er een verband is vastgesteld tussen de blootstelling aan een risicofactor en de ontwikkeling

van een ziekte, wijzen epidemiologen er altijd op dat een verband niet synoniem is aan *causaliteit*. De aanname van causaliteit berust op veel factoren. Hiervoor maakt men vaak gebruik van de 9 **Bradford Hill-criteria**. In deze lijst zijn experimenteel onderzoek en het vaststellen van hetzelfde effect in verschillende studies met een verschillend onderzoeksopzet in verschillende settings en op verschillende locaties 2 fundamentele items (7,8).

Wie beslissingen moet nemen op het vlak van volksgezondheid, is geïnteresseerd in de reële impact van en de kosten verbonden aan het onder controle houden van de risicofactor waarvan eventueel een oorzakelijk verband aangetoond is. Het gaat hier dus om de kosten-batenverhouding. Om die te berekenen moeten we nagaan hoeveel de ziekte extra voorkomt in de blootgestelde groep. Dat is het attributieve risico. Als we dit omzetten in percentage, kunnen we de probabiliteit inschatten.

### De uitwerking van het concept

- Het *attributief risico* (AR) of extra risico: is het verschil tussen het risico in de blootgestelde groep en het risico in de niet-blootgestelde groep.  $AR = Re - R_0$ .
- De *attributieve fractie* (AF): geeft aan welke fractie van het risico van de blootgestelde groep te wijten is aan de blootstelling zelf.  $AF = AR / Re = (Re - R_0) / Re$ ; uitgedrukt met de relatieve risico's betekent dit:  $AF = (RR - 1) / RR$  (ter herinnering:  $RR = Re - R_0$ ).
- De *populatie attributieve fractie* (PAF, alias etiologische fractie in de populatie): meet in een cohort het extra risico dat te wijten is aan de blootstelling; voor een populatie hangt de impact van de risicofactor af van de prevalentie van de populatie die blootgesteld is ( $Pe$ ) en van het relatief risico ( $RR$ );  $PAF = Pe * (RR - 1) / (1 + Pe * (RR - 1))$ ; indien de prevalentie gelijk is aan 1, vinden we de formule voor de attributieve fractie terug bij de blootgestelde groep.

De populatie attributieve fractie is interessant voor beleidsmensen en voor alle actoren op het vlak van volksgezondheid om te kunnen nagaan hoeveel ziekte kan vermeden worden door interventies op te zetten die de blootstelling op bevolkingsniveau kunnen reduceren (9).

*Illustratie van deze concepten bij een cohort van 156 rokers met een hartaanval die 5 jaar opgevolgd werden om te zien of stoppen met roken na een hartaanval het risico van sterfte kan verlagen. (Bron: Kleinbaum et al. (10)).*

<i>Patiënten met een hartaanval</i>	<i>Patiënten die verder blijven roken</i>	<i>Patiënten die gestopt zijn met roken</i>	<i>Totaal</i>
<i>Overlijden</i>	27	14	41
<i>Overleving</i>	48	67	115
<i>Totaal</i>	75	81	156

- *Risico bij patiënten die verder roken:  $Re = 27/75 = 0,36$*
- *Risico bij patiënten die gestopt zijn met roken:  $R_0 = 14/81 = 0,17$*
- *Relatief risico:  $Re/R_0$ , of:  $0,36/0,17 = 2,1$*
- *Attributief risico:  $Re - R_0$ , of  $0,36 - 0,17 = 0,19$ . Op 100 patiënten met een hartaanval die verder roken gedurende 5 jaar (de blootgestelde groep) zullen er dus 19 sterven door, bovenop hun basisrisico, te blijven verder roken.*

*Berekening van de attributieve fractie en de populatie attributieve fractie:*

- *Attributieve fractie:  $(Re - R_0) / Re$ , of:  $(0,36 - 0,17) / 0,36 = 0,52$ . Op 100 patiënten met een hartaanval die verder blijven roken gedurende 5 jaar, zal dus meer dan de helft van de patiënten die sterven, overlijden door verder te blijven roken.*
- *Populatie attributieve fractie: de prevalentie van de blootgestelde populatie ( $Pe$ ) is  $75/156 = 0,48$ .  $PAF = Pe * (RR - 1) / (1 + Pe * (RR - 1))$ , of:  $0,48 * (2,1 - 1) / (1 + 0,48 * (2,1 - 1)) = 0,34$ . 34% van de sterfgevallen in deze cohort zijn dus te wijten aan het blijven verder roken. Voor*

*actoren op volksgezondheidsniveau betekent dit dat stoppen met roken na een hartaanval bij een populatie die overeenkomt met de onderzochte cohort, over een periode van 5 jaar potentieel 34% van de sterfgevallen die vastgesteld zijn na een hartaanval, zou kunnen vermijden.*

*Het belangrijkste argument voor een oorzakelijk verband ligt in het experimentele opzet.*

Bovenstaande berekeningen tonen vanuit verschillende invalshoeken aan in welke mate interventies om de risicofactor te vermijden, impact kunnen hebben op de gezondheid van een populatie. Een positieve invloed op gezondheid is alleen mogelijk als de risicofactor werkelijk geëlimineerd wordt én als er duidelijk een oorzakelijk verband aangetoond is. Experimenteel onderzoek en de vaststelling van hetzelfde effect in andere omstandigheden zijn ongetwijfeld de belangrijkste criteria om een causaliteit aan te tonen. Experimenteel onderzoek op het niveau van de bevolking is echter zelden mogelijk omdat dit ethisch niet verantwoord is. Dat heeft niet belet om het oorzakelijke verband tussen roken en longkanker te onderkennen, ook al is deze evidentie lang en heftig aangevochten door de tabaksindustrie (11).

RCT's zijn aanvankelijk opgezet om in een klinische context het effect van een specifieke behandeling te vergelijken met het effect van een controlebehandeling, meestal een placebo (12). RCT's kunnen ook toegepast worden in een epidemiologische context om een hypothese van causaliteit te formuleren op basis van gegevens uit voorafgaand observationeel onderzoek. Een voorbeeld hiervan is de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (13). Deze studie was opgezet om de hypothese te testen dat controle van de gemiddelde glykemie de ontwikkeling van diabetische retinopathie tegengaat bij patiënten met type 1-diabetes. In de jaren voor deze studie van start ging, was er een felle controverse over dit oorzakelijke verband (14). De DCCT-studie vergeleek een intensief behandelde groep met een klassiek behandelde groep. Dit soort experimenteel onderzoek behoort tot de klinische epidemiologie. Het verbindt het klinische onderzoek met de preventieve geneeskunde eigen aan de epidemiologie (15). Bij het lezen van een experimentele studie in klinisch-epidemiologische context moeten we rekening houden met een belangrijk methodologisch aspect: de experimentele interventie op de veronderstelde oorzakelijke factor verlaagt de verwachte incidentie van klinische gebeurtenissen. Het relatieve risico ( $R_i/R_c$ , namelijk risico in de interventiegroep/risico in de controlegroep) zal dus kleiner zijn dan 1. De resultaten worden dikwijls uitgedrukt in **relatieve risicoreductie (RRR)**:  $(1-RR)*100\%$ , ofwel  $((R_i-R_c)/R_c)*100\%$ , het rekenkundige equivalent van de attributieve fractie.

### **Wat is het oorzakelijke verband tussen atheromatose, de risicofactoren ervan en de klinische eindpunten (cardiovasculaire aandoeningen)?**

De Framingham-studie is een grootschalige cohortstudie die startte in 1948 en nog steeds lopende is (16). De initiële doelstelling was om de determinanten na te gaan van cardiovasculair lijden (oorspronkelijk waren er 28 etiologische hypothesen).

Heel snel ontdekte men dat overgewicht, type 2-diabetes, hypertensie, dyslipidemie en roken belangrijke risicofactoren waren (17,18).

Drie voorbeelden van effecten van mogelijke interventies op basis van experimenteel onderzoek:

- het potentiële effect van cholesterolverlaging werd gesuggereerd in 1975, op basis van de berekening van de attributieve fractie (19); het oorzakelijke verband werd aangetoond op het ogenblik dat een medicamenteuze interventie vrij werkzaam was om de risicofactor (hypercholesterolemie) te beïnvloeden (20)
- daarentegen kon geen oorzakelijk verband worden aangetoond voor de HDL-cholesterol (21)
- voor cardiovasculaire mortaliteit door type 2-diabetes werd een populatie attributieve fractie vastgesteld van 18% bij vrouwen en 7% bij mannen (22); toch blijft de twijfel over causaliteit bestaan (23), omdat er tot op heden geen overtuigend bewijs is van een verband tussen controle van de gemiddelde glykemie en evolutie naar klinische tekenen van atheromatose.

## Besluit

Voor zorgverleners in de eerste lijn is het belangrijk om het concept ‘populatie attributieve fractie’ te kaderen binnen het lange traject van empirisch observeren naar de werkelijke causale aard van een risicofactor. Alleen als de causaliteit goed aangetoond is, zal een rationele interventie die eventueel leidt tot een wijziging in het natuurlijke verloop van de aandoening, in aanmerking komen voor de individuele patiënt.

### Referenties

1. Dehaene I, Roelens K, Poelman T. Hoe het risico op pre-eclampsie bepalen? *Minerva* 2017;16(6):138-41.
2. Bartsch E, Medcalf K, Park A, Ray J; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753
3. Vanhaeverbeek M. Liraglutide voor de behandeling van type 2-diabetes: cardiovasculaire risico's? *Minerva bondig* 15/02/2017.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
5. Minerva. Populatie attributieve fractie. Woordenlijst.
6. Morabia A. *Epidémiologie causale*. Chêne-Bourg: Médecine et hygiène, 1996.
7. Bhopal RS. *Concepts of epidemiology*. Third edition. Oxford: Oxford University Press, 2016.
8. Ioannidis JP. Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill. *Stat Med* 2016;35:1749-62. DOI: 10.1002/sim.6825
9. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998;88:15-9.
10. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. *A pocket guide to epidemiology*. New-York: Springer, 2007.
11. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control* 2012;21:87-91. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050338
12. Fuchs FD, Klag MJ, Whelton PK. The classics: a tribute to the fiftieth anniversary of the randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2000;53:335-42. DOI: 10.1016/S0895-4356(99)00185-7
13. The DCCT Research Group. Are continuing studies of metabolic control and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus justified? *N Engl J Med* 1988;318:246-250. DOI: 10.1056/NEJM198801283180411
14. Pirart J, Lauvaux JP, Rey W. Blood Sugar and Diabetic Complications. *N Engl J Med* 1978;298:1149. DOI: 10.1056/NEJM197805182982020
15. Paul JR. President's address clinical epidemiology. *J Clin Invest* 1938;17:539-41. DOI: 10.1172/JCI100978
16. Giroux E. Origines de l'étude prospective de cohorte: épidémiologie cardio-vasculaire américaine et étude de Framingham. *Revue d'Histoire des Sciences* 2011/2;64:297-318. DOI 10.3917/rhs.642.0297
17. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease. Epidemiologic clues to pathogenesis. The Framingham Study. *Natl Cancer Inst Monogr* 1968;28:9-20.
18. Long MT, Fox CS. The Framingham Heart Study- 67 years of discovery in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:177-83. DOI: 10.1038/nrendo.2015.226
19. Whyte HM. Potential effect on coronary-heart-disease morbidity of lowering the blood-cholesterol. *Lancet* 1975;1:906-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)91698-0
20. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995;76:64C-68C. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)80473-1
21. Rosenson RS. The high-density lipoprotein puzzle: why classic epidemiology, genetic epidemiology, and clinical trials conflict? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:777-82. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307024
22. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8. DOI: 10.1001/jama.1979.03290450033020
23. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. WITHDRAWN: Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub4