

Alle Odd's Ratio's VGO-3

en

Hulp bij Interpretieren

Bijlage Inspreek Jack Spithoven

Over Betekenisvol en Statistisch Significant.

Geachte lezer. In 5 minuten spreektijd kan ik niets uitleggen. Daarom dit papiertje. U heeft misschien in de VGO rapportages vaak de termen statistisch significant en Odd's ratio voorbij zien komen. Ik heb altijd getracht mijn studenten een visueel voorbeeld te geven. Dat ga ik nu ook voor u proberen.

Z-curve; Is de standaardnormaal curve met gemiddelde 0 en standaarddeviatie 1

Z score 1,96 = 1,96 standaarddeviaties boven het gemiddelde. Nu is er nog maar 2,5% kans dat een waarneming verder boven het gemiddelde ligt. **Z score -1,96:** er is nog 2,5% kans dat waarde verder beneden het gemiddelde ligt. De kans dat de waarneming tussen Z-1,96 en Z + 1,96 ligt is 95% In de meeste gevallen is dit "Statistisch Significant" De VGO onderzoekers waren extra streng voor zichzelf. Ze wilden 99% zekerheid.

Odd's ratio: Verhouding van kansen.

Voorbeeld: Het Absoluut risico op longkanker bij rokers is 15%. Bij 100.000 rokers krijgen 15000 personen longkanker en 85000 niet. Bij niet rokers is het absolute risico 2%. Dus 2000 personen krijgen longkanker en 98000 niet. (Werkelijke getallen) Wat is de Odd's Ratio:

	Longkanker	geen longkanker
Rokers	15000	85000
Niet rokers	2000	98000

Odd's ratio = $(15000/85000)/(2000/98000) = 0,1675/0,02 = 8,38$ Een roker heeft pakkumbeet 8,4x zoveel kans op longkanker.

Betrouwbaarheidsgrenzen: Tussen welke waarden heb ik 95% kans de echte Odd's ratio te vinden. Dat is een stukje moeilijker uit te leggen. Omdat we te maken hebben met 2 dichotome (2 getallen) verhoudingen moeten we gebruik maken van natuurlijke logaritmen;

. **e** = Eulers getal ~ **2,718**

= $e^{\log X}$ ook Wel LN X (van Natuurlijke Logaritmen) Eerst moeten we de Natuurlijke logaritme van de standaard fout (SF) uitrekenen

= vierkantswortel van $(1/15000 + 1/85000 + 1/2000 + 1/98000)$

= vierkantswortel $(0.00007 + 0.00001 + 0.0005 + 0.00001) = \text{vierkantswortel } 0,00059 = 0,024$

LN Odd's ratio = $\text{LN}(8,38) = 2,126$

De LN van de bovengrens = $2,126 + (1,96 \times 0,024) = 2,126 + 0,047 = 2,173$

Bovengrens = $2,718^{2,173} = 8,78$

De LN van de ondergrens = $2,126 - (1,96 \times 0,024) = 2,126 - 0,047 = 2,079$

Ondergrens = $2,718^{2,073} = 7,99$

Een Odd's ratio is statistisch significant als zowel bovengrens en ondergrens groter zijn dan 1 (beschadigende factor) als wanneer beide kleiner zijn dan 1 (beschermende factor)

Bij roken is de kans om longkanker te krijgen dus zeer veel groter en statistisch sterk significant.

MAAR!!!!

U wordt gedwongen Russische Roulette te spelen. U moet kiezen tussen 2 revolvers met 6 patroon kamers. In de ene revolver zitten in 3 van de 6 kamers een kogel. In de andere maar 1 van de 6.

	Kamers met kogel	kamers zonder kogel
Revolver 1	3	3
Revolver 2	1	5

Odd's ratio = $(3/3)/(1/5) = 1/0,2 = 5$ LN 5 = 1,61

LN SF = $\sqrt{(1/3)+(1/3)+1+0,2} = \sqrt{1,87} = 1,36$

LN bovengrens = $1,61 + (1,96 \times 1,36) = 1,61 + 2,66 = 4,27$ Bovengrens = $2,718^{4,27} = 71,5$

LN ondergrens = $1,61 - (1,96 \times 1,36) = 1,61 - 2,66 = -1,06$ Ondergrens = $2,718^{-1,06} = 0,34$

Met 95% zekerheid ligt de Odd's ratio tussen 0,34 en 71,5. Heel ver van statistisch significant. **Maar voor u wel heel betekenisvol voor welke revolver u kiest!!**

Nog een voorbeeld:

Bij het meten van de lengte van 5000 mannen met een neuspiercing en 5000 zonder blijkt met een statistische significantie van 95% dat de gemiddelde lengte van de mannen met piercing 0,75 cm hoger is. Statistisch significant, maar heeft het betekenis??

Een hele reeks van Odd's ratio's die hetzelfde onderzoeken en net niet statistisch significant zijn kunnen wel heel betekenisvol zijn.

Tabel 2.1 Onderzoek naar risico op longontsteking bij omwonenden van geiten- en pluimveehouderijen in chronologische volgorde (publicatiejaar)

Referentie	Onderzoekspopulatie	Onderzoeksopzet; Gegevens longontsteking	Blootstelling	Statistische analysemethode	Resultaten
Smit, 2012 ⁸	22.406 kinderen en 70.142 volwassenen, huisartspatiënten in veehouderijgebied (IVG).	Dwarsdoorsnede onderzoek; Longontsteking in EPD-huisarts, geheel 2009.	Afstand tussen woonadres en veehouderijen.	<i>Generalized additive modelling</i> , univariate en meervoudige logistische regressie.	Longontsteking bij volwassenen was geassocieerd met een kortere afstand tussen woonadres en de dichtstbijzijnde geitenhouderij, een groter aantal geiten binnen 5 km, en de aanwezigheid van een pluimveehouderij binnen 1 km.
Huijskens, 2016 ²⁰	408 in ziekenhuis opgenomen patiënten en 1.096 controlepersonen in veehouderijgebied.	Patiënt-controle onderzoek; Longontsteking bij spoedeisende hulp tussen april 2008 en maart 2009.	Afstand tussen woonadres en veehouderijen.	Univariate en meervoudige logistische regressie.	Longontsteking door <i>Coxiella burnetii</i> is geassocieerd met schapenhouderij en het aantal geiten binnen 1 km. Longontsteking met onbekende verwekker is niet geassocieerd met veehouderij.
Hooiveld, 2016 ⁶	119.036 huisartspatiënten in veehouderijgebied (IVG). 78.060 huisartspatiënten in controlegebied (IVG).	Dwarsdoorsnede onderzoek; Longontsteking in EPD-huisarts, geheel 2009.	Aantal en type 'megastallen' in postcodegebied. Megastallen gedefinieerd als veehouderijen met >250 melkkoeien, >2.500 vleeskalveren, >7.500 vleesvarkens, >1.200 zeugen, >120.000 leghennen, >220.000 vleeskuikens, of >1.500 geiten.	Vergelijking prevalentie tussen regio's met veel en weinig megastallen met multilevel logistische regressie.	Verhoogde prevalentie longontsteking in de hoog blootgestelde regio: OR 1,42 [1,12-1,82].
				Analyse van associatie tussen prevalentie en aantal megastallen binnen de hoog blootgestelde regio met multilevel logistische regressie.	Het aantal megastallen met geiten was positief geassocieerd met longontsteking: OR 1,41 [1,08-1,84].
Freidl, 2017 ¹¹	2.426 deelnemers aan VGO-I-onderzoek.	Dwarsdoorsnede onderzoek; Met vragenlijst gerapporteerde longontsteking (door een arts gediagnosticeerd), en longontsteking in EPD-huisarts, voor de jaren 2012-2014/15.	Aanwezigheid veehouderij in buffers van 500 m intervallen rondom het woonadres.	Meervoudige logistische regressie.	Verhoogde ORs naarmate de afstand tussen woonadres en geitenhouderij kleiner is: 500 m OR 4,4 [2,0-9,8]; 1 km OR 2,0 [1,3-3,1]; 1,5 km OR 1,9 [1,4-2,7]; 2 km 1,9 [1,4-2,6].
			Afstand tussen woonadres en dichtstbijzijnde geitenhouderij.	Meervoudige logistische regressie.	Kleinere afstand (Q1 versus Q4) tot geitenhouderij is positief geassocieerd met longontsteking: OR 1,8 [1,2-2,7].
			Aantal dieren binnen 1 km van woonadres.	Meervoudige logistische regressie.	Meer dan 50 geiten binnen 1 km van woonadres: OR 1,7 [1,1-2,6].
Smit, 2017 ⁹	92.548 huisartspatiënten in veehouderijgebied (IVG).	Dwarsdoorsnede onderzoek; Longontsteking in EPD-huisarts, heel 2009.	Afstand tussen woonadres en pluimveehouderijen.	Spatiële kernelanalyse (heranalyse van Smit, 2012 ⁸).	Het risico op longontsteking gaat 11% omhoog voor elke pluimveehouderij binnen 1,15 km van het woonadres.
Van Dijk, 2017 ⁷	156.690 huisartspatiënten in veehouderijgebied (VGO-I) en 101.015 huisartspatiënten in controlegebied (VGO-I).	Dwarsdoorsnede onderzoek; Longontsteking en lagere luchtweginfecties in EPD-huisarts, voor de jaren 2007-2013.	Onderzoeksgebied met hoge veedichtheid versus controlegebied met lage veedichtheid.	Multilevel logistische regressie.	Verhoogde prevalentie lagere luchtweginfecties (inclusief longontsteking): OR 1,37 [99%BI: 1,06-1,75] en alleen longontsteking: OR 1,37 [99%BI: 1,03-1,83] in onderzoeksgebied voor alle jaren samen.
Benincà, 2017 ²¹	115.036 in ziekenhuis opgenomen patiënten in heel Nederland.	Spatio-temporele analyse; Longontsteking met onbekende ziekteverwekker in ziekenhuisopname database, voor de jaren 2012-2014.	Gebieden met veel of weinig veehouderij.	SaTScan spatiële analyse, en wavelet cluster analyse op tijdseries.	Significante spatiële clusters, onder meer in gebieden met veel veehouderij.

Referentie	Onderzoekspopulatie	Onderzoekopzet; Gegevens longontsteking	Blootstelling	Statistische analysemethode	Resultaten
Poulsen, 2018 ⁵	11.910 patiënten en 59.550 controles, veehouderijgebied in Pennsylvania, Verenigde Staten.	Nested case-control onderzoek; Longontsteking in EPD, voor de jaren 2004-2015.	'Poultry operation activity metric': variabele includeert omvang en nabijheid van pluimveestallen.	Mixed effects logistische regressie.	Verhoogd risico op longontsteking in het hoogste versus laagste kwartiel van de pluimvee blootstellingsmaat: OR 1,66 [1,27-2,18]
Kalkowska, 2018 ¹⁰	140.059 huisartspatiënten in veehouderijgebied (VGO-II).	Dwarsdoorsnede onderzoek; Longontsteking in EPD-huisarts, voor de jaren 2009-2013.	Afstand tussen woonadres en veehouderijen.	Spatiële kernanalyse (uitbreiding van analyse Smit, 2017 ⁹ met breder tijdsinterval en grotere selectie van veehouderijtypes).	Associatie tussen longontsteking en afstand tot pluimveehouderij en geitenhouderij voor alle jaren. Risicoverhoging pluimvee binnen 1 km van 3,7% tot 15,9%. Risicoverhoging geiten binnen 1,5-2 km van 12,3% tot 52,1%.
Klous, 2018 ¹⁴	941 deelnemers aan VGO-I-onderzoek in veehouderijgebied.	Dwarsdoorsnede onderzoek; Met vragenlijst gerapporteerde longontsteking (door een arts gediagnosticeerd), en longontsteking in EPD-huisarts, voor de jaren 2012-2014/15; Met GPS bepaalde mobiliteit gedurende 7 dagen per deelnemer (studieperiode 2014-2016).	Afstand tussen woonadres en veehouderijen.	Meervoudige logistische regressie.	Associatie tussen longontsteking en woonafstand tot geitenhouderij: 500m OR 6.2 [2.2-16.5]; 1 km OR 2.5 [1.4-4.3] Geen verband met pluimvee.
			Afstand tussen woonadres en veehouderijen, en met GPS bepaalde mobiliteit gedurende 7 dagen.	Meervoudige logistische regressie.	Associatie tussen longontsteking en woonafstand tot geitenhouderij + gps-mobiliteit binnen buffer van geitenhouderijen: 500m OR 6,2 [2,2-16,9]; 1 km OR 2,5 [1,3-4,7] Geen verband met pluimvee.
			Afstand tussen woonadres en veehouderijen, en tijd besteed in de buitenlucht.	Meervoudige logistische regressie.	Associatie tussen longontsteking en woonafstand tot geitenhouderij en langere tijd in de buitenlucht: 500m OR 12,7 [3,6-45,4]; 1 km OR 3,0 [1,4-6,2] Geen verband met pluimvee.
Borlée, 2019 ¹³	2.457 deelnemers aan VGO-I-onderzoek in veehouderijgebied.	Dwarsdoorsnede onderzoek; Met vragenlijst gerapporteerde longontsteking (door een arts gediagnosticeerd), voor de jaren 2012-2014/15.	Afstand tussen woonadres en veehouderijen, score voor denkwijze over veehouderij.	Meervoudige logistische regressie.	Associatie tussen longontsteking en woonafstand binnen 1 km van geitenhouderij: OR 1,78 [1,07-2,95] Groep met positievere en groep met negatievere mening hebben vergelijkbare associatie tussen longontsteking en geitenhouderij op 1 km Associatie tussen longontsteking en geitenhouderij blijft gelijk na het uitsluiten van mensen die hun gezondheidsklachten aan veehouderij toeschrijven: OR 1,75 [1,02-3,01].

BI: betrouwbaarheidsinterval; EPD: Elektronisch patiëntendossier; GPS: global positioning system; OR: Odds ratio; VGO: Veehouderij en Gezondheid Omwonenden. Resultaten zijn gepresenteerd als OR [95% BI], tenzij anders aangegeven.



Figuur 1. Ligging van deelnemende praktijken in de onderzoeks- en controlegebieden voor de periode 2014-2017

- Onderzoekgebied Peel
- Onderzoekgebied UGO
- Controle gebieden

= statistisch significant: kans dat verschil werkelijk bestaat $\geq 95\%$

= net niet statistisch significant: Kans dat verschil werkelijk bestaat $\geq 90\%$ (Nette manier in statistiek om te zeggen: "Volgens mij is er echt wat aan de hand"!!!!)

Hieronder Odd's Ratios kans op longontsteking Onderzoek gebied Peel <> Controlegebieden (VGO-3 Nivel)

Tabel 2. Verschillen (OR, 95% BI) per jaar (periode 2010-2016) in acute en chronische aandoeningen tussen studiegebieden en controlegebieden (significante verschillen zijn dikgedrukt)*

Aandoening	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Pneumonie*	1.56 (0.99-2.47)	1.26 (0.88-1.80)	1.29 (0.95-1.75)	1.50 (1.03-2.17)	1.45 (1.00-2.10)	1.58 (1.09-2.30)	1.60 (1.13-2.28)
Pneumonie bij kinderen*	1.38 (0.74-2.55)	1.54 (0.85-2.76)	1.59 (0.87-2.91)	1.75 (0.94-3.26)	1.43 (0.75-2.73)	1.98 (0.95-4.14)	2.22 (1.20-4.10)
Pneumonie bij ouderen*	1.75 (1.08-2.83)	1.37 (0.94-1.98)	1.33 (0.95-1.85)	1.53 (1.07-2.17)	1.49 (0.98-2.25)	1.55 (1.09-2.20)	1.70 (1.18-2.45)
Infecties lagere luchtwegen	1.52 (1.00-2.31)*	1.18 (0.85-1.64)	1.22 (0.93-1.61)	1.38 (0.97-1.95)	1.31 (0.94-1.83)	1.44 (1.01-2.05)	1.46 (1.03-2.05)

*Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaardeel

Prevalentie in jaar 2010: studiegebied 1.63% vs controlegebied 1.24%; prevalentie in jaar 2016: studiegebied 2.01% vs controlegebied 1.43%

0-14 jaar: N=27073 (studiegebied: 18714, controlegebied: 8359) in jaar 2010; N=25226 (studiegebied: 14108, controlegebied: 11118) in jaar 2016

≥65 jaar: N=25867 (studiegebied: 20651, controlegebied: 9216) in jaar 2010; N=39177 (studiegebied: 22178, controlegebied: 16999) in jaar 2016

Afkoeting: OR, Odds ratio; BI, Betrouwbaarheidsinterval

*p<0.01, *p=0.01

Hieronder Odd's ratios afstand rond geitenfarm Peel (VGO-3 Nivel)

Tabel 3. Associaties voor volwassenen tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 500 m, 1000 m, 1500 m, en 2000 m van het woonadres en longontsteking in 2014-2016 (OR (95% BI)), geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse

	500 m	1000 m	1500 m	2000 m
Volwassenen (n=73.510)*	1.51%	8.47%	19.05%	32.90%
Aanwezigheid geitenhouderij binnen straal rondom de woning				
Logistische regressie ‡	1.60 (1.25-2.03)***	1.36 (1.21-1.53)***	1.25 (1.14-1.37)***	1.17 (1.09-1.27)***
Multi-level§	1.33 (1.03-1.71)*	1.11 (0.97-1.28)	1.08 (0.97-1.20)	1.07 (0.98-1.18)
Meta-analyse ¶	1.58 (1.10-2.27)*	1.22 (0.97-1.55)	1.08 (0.96-1.22)	1.07 (0.97-1.18)

p<0.15; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

*Percentages volwassenen met geitenhouderij(en) binnen de aangegeven straal rondom de woning

‡Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht

§ Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht, en met huisartsenpraktijk als random intercept

¶ Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartsenpraktijken (gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht)

Aangezien 1 model op alle afstanden tot 2000 meter een significant verhoogd risico op longontsteking laat zien, zou vanuit het voorzorgsprincipe geen bewoning plaats moeten vinden binnen een straal van 2000 meter rondom een geitenfarm.

Hieronder Odd's ratios kans op longontsteking Onderzoekgebied UGO <> Controlegebieden (RIVM+IRAS VGO-3)

Tabel 4. Verschillen (OR, 95% BI) per jaar (periode 2014-2017) in prevalentie pneumonie tussen onderzoeksgebied en controlegebied.

	2014	2015	2016	2017
Aandoening				
Pneumonie ¹	1,41 (1,02-1,95)	1,44 (0,99-2,09)	1,38 (0,98-1,95)	1,40 (1,01-1,93)
Pneumonie bij kinderen ²	1,45 (0,94-2,22)	1,80 (1,03-3,15)	1,78 (1,02-3,10)	1,96 (1,17-3,30)
Pneumonie bij ouderen ³	1,47 (1,03-2,10)	1,37 (0,95-1,96)	1,45 (1,03-2,05)	1,36 (0,99-1,86)

¹Totale steekproef, ²0-14 jaar, ³≥65 jaar

Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, registratieduur.

Table 1. Comparing UGO and control area for pneumonia prevalence and differences in risk per year.

	2014	2015	2016	2017
NO. PATIENTS IN UGO (N PRACTICES)	58,291 (20)	68,698 (21)	71,396 (21)	74,093 (21)
PREVALENCE (%) OF PNEUMONIA	1.61	1.81	1.64	1.92
NO. PATIENTS IN CONTROL AREA (N PRACTICES)	72,469 (22)	71,908 (22)	69,806 (21)	50,139 (18)
PREVALENCE (%) OF PNEUMONIA	1.27	1.43	1.37	1.41
OR (95%CI) PNEUMONIA	1.41 (1.02–1.95)***	1.44 (0.99–2.09)**	1.38 (0.98–1.95)***	1.40 (1.01–1.93)**
OR (95%CI) HERPES ZOSTER	1.05(0.90–1.22)*	0.93(0.78–1.12)*	0.97(0.80–1.17)*	1.12(0.92–1.36)*

UGO (2014; 2017): Percentage women: 49.8%; 49.8%. Average age: 41.3 (SD 23.9); 41.3 (SD 24.2). Percentage children (0–14 year): 18.3%; 18.5%. Percentage elderly (65+): 19.8%; 20.4%.

Control area (2014; 2017): Percentage women: 49.7%; 49.4%. Average age: 41.9 (SD 23.5); 42.0 (SD 23.5). Percentage children (0–14 year): 16.6%; 15.9%. Percentage elderly (65+): 19.8%; 20.0%.

* not significant.

** $p < 0.10$.

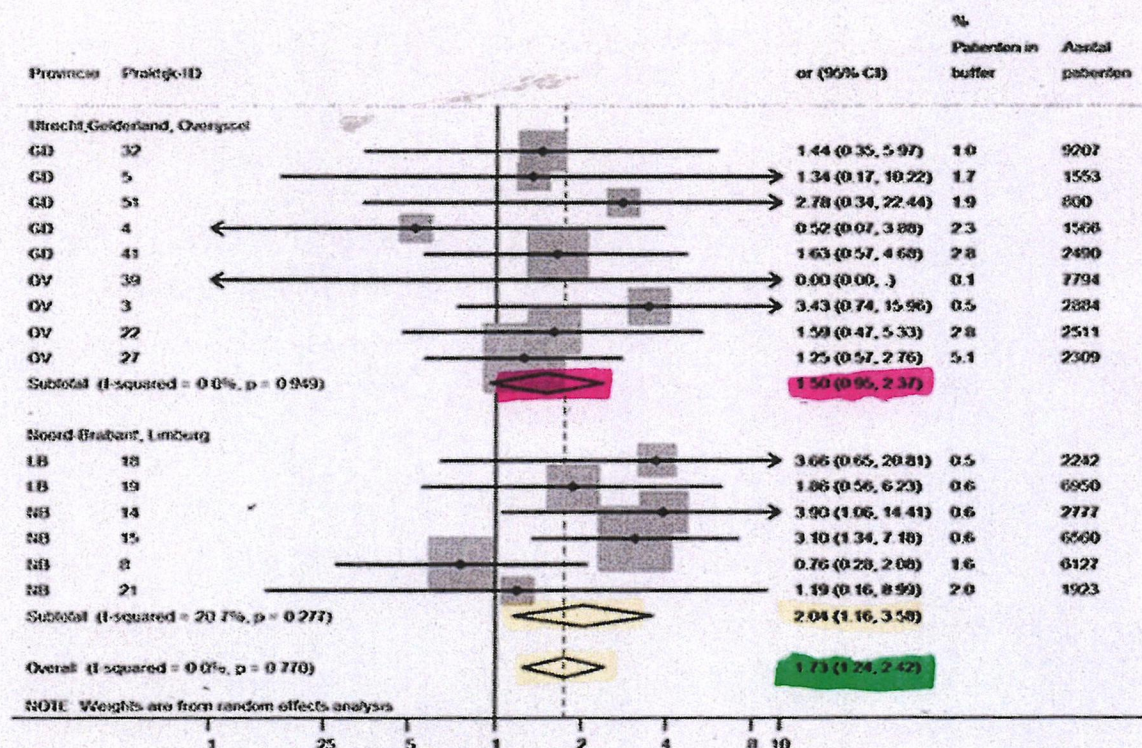
*** $p < 0.05$.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286972.t001>

Hieronder Odd's ratios meta analyse (Peel + UGO) kans longontsteking wonend binnen een straal van 500 meter rond geitenfarm en wonend verder dan 500m van een farm.

(RIVM + IRAS VGO-3)

A)



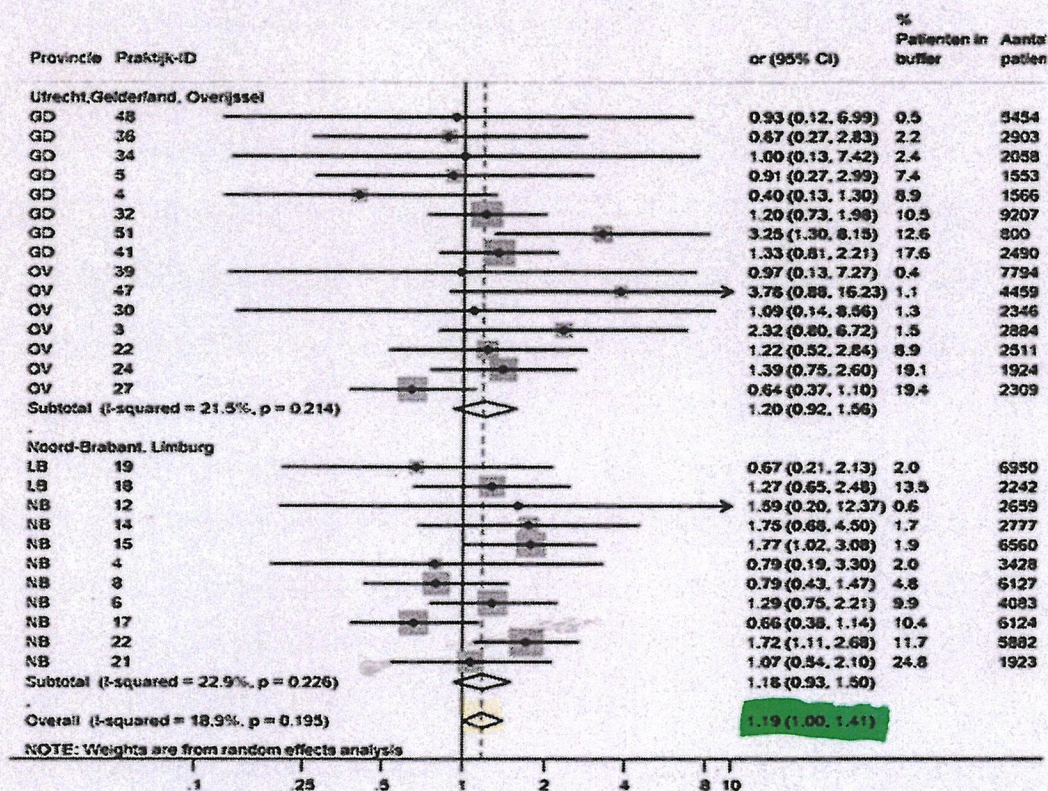
Kans op longontsteking 73% groter wanneer men binnen 500 meter woont van geitenfarm dan wanneer men verder dan 500 meter van een geitenfarm woont.

LET OP!! In Peel is kans ruim 2x zo groot en statistisch significant.

Hieronder Odd's ratios meta analyse (Peel+UGO) kans op longontsteking wonend binnen een straal van 1000 meter rond geitenfarm en wonend verder dan 1000 meter van die farm.

(RIVM+IRAS VGO-3)

B)



Kans op longontsteking **19%** groter wanneer men binnen een straal van 1000 meter rond geitenfarm woont dan wanneer men verder dan 1000 meter van een geitenfarm woont.

Hieronder Odd's ratio's ook in "schillen" (donuts) van 500 meter dik rond geitenfarms. Schil 1 (0-500 m) wonen rond geitenfarm vergeleken met wonen verder dan 1000 meter, schil 2 wonen (500 – 1000 m) wonen rond geitenfarm vergeleken met wonen verder dan 1000 meter van geitenfarm. Aanvullend onderzoek januari 2026 VGO-3 stuurgroep.

Tabel 1. Resultaten van meta-analyses voor de associatie tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een bepaalde afstand van de woning en longontsteking uitgedrukt in totale (overall) odds ratio's (95% betrouwbaarheidsintervallen).

Woonafstand tot geitenhouderij	Referentiecategorie	OR (95% BI)
0-500 meter	>500 meter (buffer)	1.73 (1.24-2.42) ^{1,2}
0-1000 meter	>1000 meter (buffer)	1.19 (1.00-1.41) ^{1,2}
0-500 meter	>1000 meter	1.71 (1.22-2.41)
500-1000 meter	>1000 meter (donut)	1.14 (0.94-1.39)

Let op!!! Deze vergelijkingen zijn gemaakt voor bewoners binnenin de risicogebieden Peel en UGO. Onbekend is (nog) wat de kans verhoudingen zijn voor krijgen longontsteking tussen bewoners in de donuts van de risicogebieden en bewoners in de controle gebieden of binnenin de risico gebieden wonend verder dan 2000 meter van geitenfarm. **Excuses voor het inkleuren. Ik heb geen kleurenprinter!**