

Steekproeftrekking in de praktijk; ervaringen bij het RIVM

Dr ir Bennie Bloemberg[#]

1 Samenvatting

Bij het volksgezondheidsonderzoek dat op het RIVM gebeurt wordt regelmatig gebruik gemaakt van steekproeven uit de Nederlands bevolking. In gevallen van infectieziekten-outbreaks moet op zeer korte termijn een onderzoek worden opgezet. Dit heeft vaak grote gevolgen voor de manier waarop de steekproef getrokken wordt en voor de representativiteit van de steekproef. Daarnaast speelt de logistiek van het onderzoek een rol bij de trekking van de steekproef. Aan de hand van enkele voorbeelden van onderzoek zullen deze punten worden toegelicht.

2 Inleiding

Bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) worden allerlei aspecten van de volksgezondheid en het milieu onderzocht. Het RIVM voert haar taken uit ten behoeve van de beleidsontwikkeling en het toezicht op het gebied van volksgezondheid, milieu en natuur. Daarnaast vervult het RIVM op het gebied van de volksgezondheid en het milieu een calamiteitenfunctie in relatie tot het Staatstoezicht op de volksgezondheid waaronder het milieutoezicht. Het instituut ressorteert onder de Minister van Welzijn, Volksgezondheid en Sport en voert tevens onderzoek uit ten behoeve van andere departementen, met name Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer en Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (Greijmans, 2000).

Met name in het Volksgezondheidsonderzoek neemt het epidemiologisch onderzoek een belangrijke plaats in. Hierbij wordt "de vinger aan de pols gehouden" met betrekking tot het voorkomen van infectieziekten en chronische ziekten en de risicofactoren daarvan (monitoring en surveillance). Ook worden de relaties bestudeerd tussen mogelijke risicofactoren en ziekten

[#] Dr Ir B.P.M. Bloemberg

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

Postbus 1

3720 BA Bilthoven

(etiologisch onderzoek). In het kader van de calamiteitenfunctie van het RIVM wordt outbreak onderzoek uitgevoerd bij een dreigende epidemie (uitbraak) van een infectieziekte. Bij al deze vormen van onderzoek speelt de steekproeftrekking een belangrijke rol. Bij deze steekproeftrekking is er vaak sprake van een tegenstelling tussen aan de ene kant de *representativiteit* en aan de andere kant de *logistiek* van het onderzoek. Om dit verder toe te lichten zullen als voorbeeld drie onderzoeken worden besproken:

- Polio-onderzoek , 1992-1993
- Pienter onderzoek, 1995-1996
- Legionella-onderzoek, 1999

De bespreking zal voornamelijk ingaan op de steekproeftrekking en de daarmee verbonden problemen. Voor een uitgebreide bespreking van de aanleiding en de resultaten wordt verwezen naar de betreffende literatuur.

3 Polio onderzoek

3.1 Aanleiding

Sinds 1957 wordt er in Nederland gevaccineerd tegen poliomyelitis. Deze vaccinatie gebeurt bij jonge kinderen en vindt plaats vanaf het geboortecohort van 1945. Gemiddeld wordt ongeveer 97 procent van de kinderen gevaccineerd. De overige drie procent (ongeveer 300.000 personen) weigert vaccinatie vaak om levensbeschouwelijke redenen. Indien deze weigeraars verspreid over Nederland zouden wonen zou dit geen probleem hoeven zijn. De niet-gevaccineerde personen zouden omgeven zijn door gevaccineerden waardoor de ziekte zich niet kan verspreiden en de blootstelling laag zal zijn. Er is echter sprake van sociale en geografische clustering van deze personen. In Nederland zijn duidelijk gebieden aan te wijzen met een lage vaccinatiegraad. In deze gebieden komen dan ook regelmatig outbreaks van poliomyelitis voor.

In 1992 was er een dergelijke outbreak. Op 17 september 1992 kwam de eerste melding binnen en op 19 februari 1993 werd het laatste geval van in totaal 71 gemeld. In december 1992 werd echter één geval geconstateerd buiten de groep van personen die vaccinatie om levensbeschouwelijke redenen weigeren. Dit zou kunnen betekenen dat het virus in de loop der tijd is veranderd waardoor de vaccinatie minder effectief is en het virus zich heeft kunnen verspreiden buiten de gebieden met een lage vaccinatiegraad. De dreiging van de epidemie

bepert zich dan niet tot een goed omschreven risicogroep maar strekt zich uit tot de gehele bevolking. Aangezien de aanpak van de bestrijding volledig zou moeten worden aangepast was het van groot belang dat op een termijn van enkele dagen een verspreidingsonderzoek zou starten. Het onderzoek werd uitgevoerd in vier verschillende regio's in Nederland (zie tabel 1). Drie regio's liggen binnen het gebied met een bekende lage vaccinatiegraad. Eén gebied ('s-Hertogenbosch) ligt hierbuiten. Alle deelnemers werd gevraagd een korte vragenlijst in te vullen en een faecesmonster in te leveren.

3.2 Steekproef

Uit ieder gebied moest op binnen twee dagen een steekproef worden getrokken van 600 personen uit de leeftijdsgroep 5-14 jarigen en 750 uit de groep 40-64 jarigen. Uit tabel 1 blijkt dat hierbij zeven gemeenten betrokken waren. Achtergronden en details van het onderzoek zijn elders beschreven (Conyn-van Spaendonck et al. 1996).

Tabel 1. Steekproefgrootte van het polio-onderzoek verdeeld naar leeftijd en gemeente

Regio	Gemeente	Leeftijd	
		5-14	40-64
Rotterdam	Krimpen a.d. IJssel	300	375
	Ridderkerk	300	375
Rivierenland	Culemborg	300	375
	Kesteren	136	172
	Opheusden	164	203
Zeeland	Goes	600	750
's-Hertogenbosch	's-Hertogenbosch	600	750

Het grootste probleem bij de steekproeftrekking was dat het een aselechte steekproef uit bevolkingsregister van gemeente moest zijn. De registratiesystemen van de (kleine) gemeenten waren echter geheel niet ingesteld op aselechte steekproeftrekking. Verder was het geautomatiseerd aanleveren van bestanden niet altijd mogelijk. Aangezien het veldwerk in drie dagen georganiseerd moest zijn moest er op allerlei fronten worden geïmproviseerd. Eén gemeente kon de complete steekproef op diskette aanleveren. De andere gemeenten konden

het complete naam-adres-woonplaats (NAW) bestand in de betreffende leeftijdsranges aanleveren als ascii-bestand op diskette of als printerbestand op diskette (o.a. 8 inch) of op papier. Al het binnengekomen materiaal moest eerst worden ingelezen. Daarna werden op het RIVM de steekproeven aselekt getrokken en moest alles worden geconverteerd naar een identiek NAW formaat. Het omzetten van de coderingen voor diakritische tekens vormde hierbij een onverwachte complicatie. Vervolgens moesten er 5400 etiketten worden geprint en 5400 enveloppen worden gevuld met brief, vragenlijst, faecesschepje, retourenveloppen etc.

3.3 Resultaten

De totale response rate was gemiddeld 58,9%. Het poliomyelitisvirus werd alleen geïsoleerd bij kinderen uit risicogroep. Er werd geconcludeerd dat gedurende de 1992-1993 outbreak het risico voor poliomyelitis zich beperkte tot de subpopulaties die vaccinatie weigeren. De ene patiënt die niet tot deze subpopulatie behoorde had mogelijk door toeval weinig antistoffen tegen poliomyelitis.

4 Pienter onderzoek

4.1 Aanleiding

In Nederland bestaat sinds 1957 het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Naast het in de vorige paragraaf genoemde poliomyelitis wordt er ook gevaccineerd tegen difterie, tetanus, kinkhoest, bof, mazelen, rodehond en haemophilus influenza type b. Ondanks de hoge vaccinatiegraad is het om aantal redenen nodig inzicht te krijgen in het lange termijn effect van mass-immunisatie (De Melker en Conyn-van Spaendonck, 1998).

Omdat een aantal van deze ziekten zelden voorkomt wordt niet alleen naar het aantal ziektegevallen gekeken maar wordt in het serum bepaald of een persoon voldoende beschermd is tegen de infectieziekte ("serosurveillance"). Hiertoe is besloten een serumbank aan te leggen die representatief moet zijn voor de Nederlandse bevolking.

4.2 De steekproef

Om logistieke redenen moest de steekproef aan een aantal voorwaarden voldoen. Uit de laaggevacceerde risicogroep (ongeveer 30.000) moesten relatief meer personen in de steekproef komen omdat een goede schatting van de vaccinatiegraad in deze groep van groot

belang was. Verder wilde men in staat zijn regionale verschillen te onderzoeken. Daarnaast was het slechts mogelijk om de bloedafname op een beperkt aantal plaatsen te doen.

Om deze redenen is gekozen voor een “two-stage cluster sampling” techniek. Hiertoe werd Nederland verdeeld in vijf regio’s met ongeveer gelijke aantal inwoners. Uit deze vijf regio’s werden acht gemeenten aselekt getrokken gewogen naar inwoneraantal per gemeente. Uit deze gemeenten zijn 380 personen aselekt getrokken uit bevolkingsregister, gestratificeerd naar leeftijd. De leeftijdsstrata waren 0, 1-4, 5-9, ... 75-79 jarigen. Uit de eerste twee strata werden 40 personen geselecteerd uit de overige strata 20 personen (totaal 380 personen). De reden voor de oversampling in jonge leeftijdsklassen was de verwachte lagere response in deze groepen. Naast dit nationale sample is een achttal gemeenten geselecteerd op grond van de “bekende” lage vaccinatiegraad. In deze gemeenten is op identieke wijze een steekproef van 380 personen getrokken.

In totaal moesten bij 48 verschillende gemeenten gestratificeerde steekproeven getrokken worden. De procedures voor toestemming bij deze gemeenten duurden vaak (te) lang en de kosten voor de trekking verschilden sterk per gemeente. Daarnaast was het gestratificeerd trekken voor veel gemeenten te moeilijk of te kostbaar. Daarom werden verschillende procedures voor steekproeftrekking gehanteerd:

- door gemeente zelf. De grotere gemeenten waren soms zelf in staat de steekproeven aan te leveren
- met aangeleverd PC programma. Een speciaal ontwikkeld PC-programma werd aan de gemeenten geleverd waarmee zelf de gestratificeerde steekproef kon worden getrokken.
- op lokatie door RIVM-er. Bij enkele gemeenten moest door een medewerker van het RIVM de steekproef ter plekke getrokken worden.

4.3 Resultaten

Het Rijksvaccinatieprogramma bleek over het algemeen goede en langdurige immuniteit te induceren tegen de ziekten waartegen wordt gevaccineerd. De oudere, niet-gevaccineerde leeftijdsgroepen hebben door natuurlijke infecties een goede immuniteit verkregen voor bof, mazelen, rodehond en poliomyelitis. Een aanzienlijk deel van de volwassenen heeft echter

onvoldoende antistoffen tegen difterie of tetanus. Deze volwassenen zouden kunnen profiteren van (re)vaccinatie voor difterie en tetanus.

De leeftijdspecifieke seroprevalentie gegevens voor kinkhoest duiden erop dat infecties met de bacterie die kinkhoest veroorzaakt in de algemene bevolking frequent voorkomen. De seroprevalentie voor hepatitis B en C bleek in de algemene bevolking laag te zijn. De prevalentie van antistoffen tegen hepatitis A virus, duiden erop dat Nederlanders geboren na de Tweede Wereldoorlog minder frequent werden blootgesteld dan oudere cohorten.

4.4 Gevolgen voor de analyse van de gegevens

Door de gekozen “two-stage cluster sampling” techniek moest voor berekening van de prevalenties met weegfactoren gewerkt worden. In het gebruikte statistisch pakket SAS waren daarvoor geen standaard procedures beschikbaar. Dit moest met allerlei macro's worden opgelost. De analyses waarbij gekeken werd naar de risicofactoren voor lage immunisatiegraad werden uitgevoerd zonder weging.

5 Legionella onderzoek

5.1 Aanleiding

Tussen 7 en 10 maart 1999 werden 8 patiënten met ernstige pneumonie opgenomen in het Westfriese Gasthuis ziekenhuis in Enkhuizen. Op 13 maart werd bij zes van deze patiënten legionellose vastgesteld. Bij nader onderzoek bleek dat alle patiënten de bloemententoonstelling “De Westfriese Flora” in Bovenkarspel (gemeente Grootebroek) hadden bezocht. Er werd geconcludeerd dat de bron van de outbreak zich bevond in het tentoonstellingsgebouw. Om te bepalen waar de mogelijke besmettingsbron zich bevond is er een outbreak onderzoek gestart. Dit outbreak onderzoek bestond naast het aanleggen van een patiëntenregister, het bemonsteren van mogelijke bronnen en een cohortonderzoek bij medewerkers van de tentoonstelling uit een patiënt-controle onderzoek (Den Boer JW et al. 2000).

Het doel van dit patiënt-controle onderzoek was de bron van de besmetting op te sporen door het vergelijken van patiënten en controles met betrekking tot hun gedrag tijdens het bezoek aan de flora. Door middel van vragenlijsten, enkele situatieschetsen van de beurs en een plattegrond werd geprobeerd een beeld te krijgen van de bezochte stands en activiteiten.

5.2 Steekproef

De controlegroep moest bestaan uit personen die de Flora bezocht hadden. Aangezien uit heel Nederland en zelfs uit het buitenland bezoekers naar deze tentoonstelling waren gekomen was het onmogelijk om op zeer korte termijn een aselechte steekproef van alle bezoekers te verkrijgen.

Vandaar dat er voor gekozen is het steekproefkader te beperken tot de inwoners van de gemeente Grootebroek die de Flora bezocht hadden. Hiertoe is een aselechte steekproef van 2500 mannen en 2500 vrouwen uit het bevolkingsregister van de gemeente Grootebroek getrokken. Aan deze personen is middels een brief gevraagd om een antwoordkaart terug te sturen indien ze de Flora bezocht hadden. Binnen drie dagen stuurden 469 personen de antwoordkaart terug. Uit deze groep is een groep van 196 mannen en 203 vrouwen benaderd voor het vervolgonderzoek.

5.3 Resultaten

Zoals hierboven gemeld bestond het outbreak onderzoek uit verschillende elementen. Ieder element kon een stukje van de puzzel aandragen zodat uiteindelijk met grote waarschijnlijkheid de bron van de infectie gelocaliseerd kon worden. Op grond van de resultaten van de bemonstering kon worden geconcludeerd dat de whirlpools in de tentoonstellingshallen het meest hebben bijgedragen aan de verspreiding van de *Legionella* bacterie. Een bijdrage van de vernevelaar, de fonteinen en de bubbelmatten is onwaarschijnlijk. Deze resultaten worden bevestigd door de uitkomsten van het patiëntcontrole en het cohortonderzoek. Deze onderzoeken konden aangeven dat een specifieke whirlpool in de tentoonstellingshal de meest waarschijnlijke bron van infectie was.

5.4 Gevolgen voor de analyse van de gegevens

Door de grote tijdsdruk en de onmogelijkheid iedereen te vinden die de tentoonstelling bezocht had werd voor deze wijze van steekproeftrekking gekozen. Hierdoor was de controlegroep niet altijd goed te vergelijken met de patiëntengroep. Bij de interpretatie van de resultaten moest hiermee rekening gehouden worden. Eén van de bevindingen bij de analyses was bijvoorbeeld dat het bezoek aan het terras een verhoogd risicofactor gaf op besmetting

met de legionellabacterie. Dit resultaat werd echter gezien als een artefact door de wijze van steekproeftrekking omdat de controles, die immers uit de buurt van het tentoonstellingsgebouw kwamen, minder genegen waren hun lunch aldaar te gebruiken.

6 Afsluiting

In het voorafgaande is aan de hand van drietal voorbeelden aangegeven hoe een steekproeftrekking tot grote logistiek problemen kan leiden of hoe de logistiek de steekproeftrekking kan beïnvloeden. Bij de voorbeelden was zeker geen sprake van een aselechte steekproef van het onderzoek bij het RIVM. Het outbreak onderzoek was sterk oververtegenwoordigd. De reden hiervan is de grote tijdsdruk waaronder dit onderzoek over het algemeen plaatsvindt met alle logistiek problemen van dien.

Bij alle hierboven beschreven onderzoeken is gebruik gemaakt van een steekproef uit het bevolkingsregister van gemeenten. In het verleden gaf dit grote problemen door de verschillende wijze waarop gemeenten geautomatiseerd waren. Met de invoering van de Gemeentelijke Basis Administratie (GBA) is een groot gedeelte van deze problemen verholpen en kan de steekproeftrekking sneller en beter verlopen.

7 Literatuur

Conyn-van Spaendonck MAE, Oostvogel PM, van Loon AM, van Wijngaarden JK en Kromhout D. Circulation of Poliovirus during the Poliomyelitis Outbreak in the Netherlands in 1992-1993. *Am J Epidemiol.* 1996;929-935.

De Melker HE en Conyn-van Spaendonck MAE. Immunosurveillance and the evaluation of national immunisation programmes: a population-based approach. *Epidemiol Infect* 1998; 637-643.

Den Boer JW, Yzerman E, Schellekens J, Bruin JP, van Leeuwen W, Mooijman K, Veenendaal H, Bergmans AMC, van der Zee AN, van Ketel RJ, Tijssen H, Conyn-van Spaendonck MAE. Onderzoek naar de bron van een epidemie van legionellose na de Westfriese Flora in Bovenkarspel. RIVM Rapport 213690003. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2000.

Greijmans M.A. (red). Jaarverslag 1999 RIVM. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2000.

