

University of Groningen

Een gewichtige discipline

Stolk, Ronald Peter

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Stolk, R. P. (2006). *Een gewichtige discipline*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

EEN GEWICHTIGE DISCIPLINE

Ronald Stolk

25 april 2006

Disciplinegroep Epidemiologie

Universitair Medisch Centrum Groningen
Rijksuniversiteit Groningen

www.EpidemiologyGroningen.nl



RUG



umcg

Een gewichtige discipline

Rede, uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar Klinische Epidemiologie aan de Rijksuniversiteit Groningen

op dinsdag 25 april 2006

door

Ronald Peter Stolk

Deze uitgave en de organisatie op 25 april zijn mede mogelijk gemaakt door financiële steun van NovoNordisk Nederland en het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen. Daarnaast ben ik zeer erkentelijk voor de bijdragen van Eli Lilly Nederland, Roche Nederland, en Servier Benelux.

Druk: Print&Copy Service Haren

Deze uitgave of delen ervan wordt bij voorkeur zoveel mogelijk vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotografie, microfilm, geluidsband, elektronisch of op welke andere wijze ook, mits voorzien van bronvermelding.

Geachte mijnheer de rector magnificus,
Geachte decaan van de faculteit der medische wetenschappen en andere leden van de raad
van bestuur van het UMCG,
Beste collega's uit Groningen, Utrecht en andere delen van het land,
Geachte dames en heren studenten,
Beste vrienden en familieleden,



pidemiologie is een gewichtige discipline.

Om het belang van mijn vakgebied duidelijk te maken zal ik vanmiddag eerst ingaan op de inhoud van de discipline epidemiologie en specifiek de klinische epidemiologie. Ook zal ik enkele ontwikkelingen beschrijven die u van de epidemiologie in Groningen de komende jaren kan verwachten. Daarna zal ik voor de verschillende groepen in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) aangeven wat er zal veranderen nu de Rijksuniversiteit Groningen voor het eerst in haar bijna 400-jarige bestaan een afdeling epidemiologie bezit, en hoe deze leerstoel een gewichtige bijdrage zal leveren aan het medisch wetenschappelijk onderzoek in Groningen. Ik zal dit toelichten met voorbeelden van een ander gewicht, namelijk epidemiologisch onderzoek op het terrein van overgewicht.

In de gedrukte versie van deze rede vindt u iets meer details, alsmede een dankwoord aan allen die bijgedragen hebben aan mijn wetenschappelijke vorming en inburgering in het Noorden.

DEEL 1 *Discipline epidemiologie*



at is epidemiologie?

Epidemiologie is een medische onderzoeksdiscipline die het optreden en verloop van ziekte in groepen mensen bestudeert in relatie tot factoren die hierop van invloed zijn. Dit verband staat centraal in de epidemiologie en wordt ook wel “determinant – uitkomst relatie” genoemd.

Determinanten kunnen zowel factoren zijn die oorzakelijk met de ziekte zijn verbonden (causale factoren), als factoren die samenhangen met de aanwezigheid of het optreden van de ziekte zonder dat deze noodzakelijk causaal zijn (voorspellende factoren). Epidemiologisch onderzoek kan daarom worden onderscheiden in causaal (etiologisch en therapeutisch) onderzoek en voorspellend (diagnostisch en prognostisch) onderzoek. Hierbij richt de epidemiologie zich primair op individuele determinanten. Onderzoek naar maatschappelijke determinanten van ziekte is het terrein van de sociale geneeskunde.

Uitkomst in epidemiologisch onderzoek is de aanwezigheid of het optreden van ziekte. Ziekte is hier breed gedefinieerd: dit betreft zowel andere determinanten of risicofactoren, aandoeningen, ziektebeloop, ziektelast, maar ook kosten van zorg. Het gebruik van procesmaten als uitkomst, zoals vaak toegepast bij implementatie onderzoek, is naar mijn mening alleen gerechtvaardigd als echt aangetoond is dat deze maten gerelateerd zijn aan klinische uitkomsten.

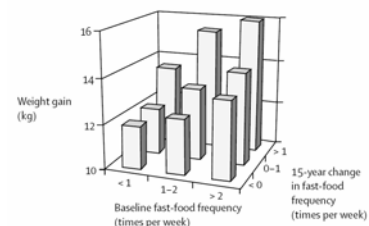
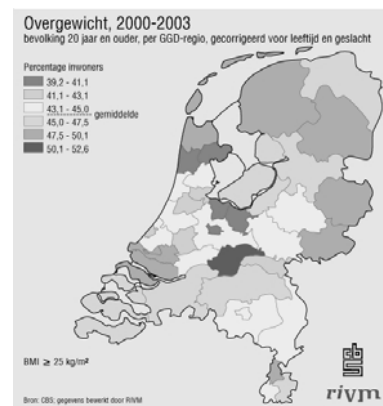
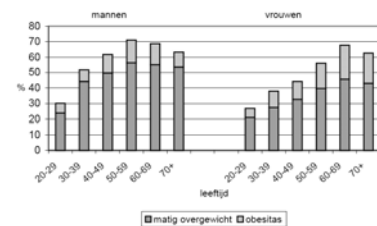
Kenmerkend voor de epidemiologie is dat deze verschillende uitingen van ziekte gemeten worden als proportie van een groep mensen of patiënten. Dat betekent dat epidemiologisch onderzoek altijd betrekking heeft op groepen mensen, en de uitkomsten

weergegeven worden als de kans op ziekte, in de groep met en zonder aanwezige determinanten. Dit is in tegenstelling tot klinisch onderzoek waarin de individuele patiënt centraal staat.

Het louter tellen van ziekte en complicaties wordt door mij niet tot de epidemiologie wordt gerekend; dit is gezondheidsstatistiek, of beter ziekte-statistiek. De term “epidemiologie van ziekte A” wordt ten onrechte gebruikt voor de inleidingen van voordrachten en leerboeken, waarin het vóórkomen van de betreffende aandoening en de toename in de afgelopen decennia wordt opgesomd. Regelmatig worden hierbij ook de belangrijke epidemiologische begrippen prevalentie en incidentie door elkaar gebruikt. Prevalentie is de proportie mensen dat de ziekte heeft in een populatie, terwijl incidentie verwijst naar de proportie van de nieuwe ziektegevallen gedurende een bepaalde periode.

Ik zal dit toelichten met een gewichtig voorbeeld. Deze grafieken tonen de prevalentie van overgewicht en obesitas in Nederland.¹ Hieruit blijkt dat deze aandoening veel voorkomt: meer dan de helft van de vrouwen en mannen vanaf de middelbare leeftijd is momenteel te zwaar. Dit is gezondheidsstatistiek, geen epidemiologie.

Prevalentiecijfers, of bij voorkeur incidentiecijfers, zijn wel belangrijk voor epidemiologisch onderzoek omdat ze de uitkomstmaat van het onderzoek vormen. Binnen de epidemiologie is er dan ook veel expertise om het vóórkomen van ziekte in een populatie te meten. Anders gezegd: epidemiologen kunnen goed tellen, maar nog beter nadenken over de noemer. De prevalentie van overgewicht kunnen we ook per regio weergeven, zoals het RIVM dat gedaan heeft voor Nederland.² Ook dit is gezondheidsstatistiek, maar u begint ongetwijfeld direct epidemiologische vragen te beantwoorden bij het zien van deze kaart. Bijvoorbeeld wordt de lage prevalentie in het Gooi verklaard doordat mensen meer tijd hebben voor de fitness of is de hoge prevalentie in Drenthe het gevolg van het feit dat men geen geld om gezond voedsel te kopen. Als we ons afvragen of bewegen en eten samenhangen met overgewicht komen we op het terrein van de epidemiologie. Er is dan immers een determinant en een uitkomst. Om dit voorbeeld af te sluiten: ongezond eten in de vorm van fastfood leidt inderdaad tot overgewicht. Vorig jaar stond in de Lancet deze grafiek.³ Hieruit blijkt dat zowel mensen die regelmatig in de snackbar eten als mensen die de laatste jaren hier vaker heen gaan, dikker worden dan mensen die minder vaak naar de snackbar gaan.*



linische epidemiologie

Samengevat: epidemiologie is een medische onderzoeksdiscipline die zich richt op de relatie tussen voorspellende en causale factoren en het optreden en verloop van ziekte in groepen mensen. Het levert de feiten (evidence) in Evidence Based Medicine. Wat is dan klinische epidemiologie? Mijn opleider en leermeester de hoogleraar Grobbee stelt eenvoudig “klinische epidemiologie is epidemiologie”.⁴ Ofschoon ik mij thuis voel in de Grobbeesiaanse

* De grafiek laat verder zien dat de gemiddelde gewichtstoename ruim 12 kilo was gedurende 15 jaar. Dit is Amerika.

traditie,* beperk ik de klinische epidemiologie tot onderzoeksvragen vanuit het klinisch handelen. In de praktijk betreft dit met name diagnose, prognose en therapie.

Diagnostisch onderzoek is een voorbeeld van predictie onderzoek: welke determinanten bepalen of iemand een bepaalde ziekte heeft. Met andere woorden: hoe kunnen we zo efficiënt mogelijk het lijstje differentiaal diagnoses verkleinen. Het study design (de onderzoeksopzet) voor dergelijke projecten is een transversaal onderzoek, in goed Nederlands cross-sectioneel. De benodigde studipopulatie bedraagt veelal enkele tientallen, dus dergelijk onderzoek is goed uitvoerbaar in een klinische setting, inclusief de eerste en nulde lijn. Net als bij elk ander (epidemiologisch) onderzoek is het belangrijk dat de onderzoeksvraag precies gedefinieerd wordt en dat de determinanten en de uitkomst nauwkeurig gemeten worden. Dit geldt in het bijzonder voor de "gouden standaard" meting van de diagnose, wat de uitkomst is in diagnostisch onderzoek. De idee dat epidemiologisch onderzoek pas begint bij honderden deelnemers is dan ook onjuist. Aan de andere kant vereist grootschalig onderzoek wel epidemiologische expertise, bijvoorbeeld voor de keuze van meetinstrumenten en opzet van de gegevensanalyse.

Een voorbeeld van lopend diagnostisch onderzoek is het project van Mireille Edens. Samen met de afdeling radiologie van het UMCG onderzoekt zij in hoeverre echografie kan bijdragen aan het vaststellen van de hoeveelheid vet in de lever. Determinanten zijn de echo-karakteristieken in combinatie met antropometrische kenmerken. Uitkomst vormen de metingen met MRI-spectroscopie, de gouden standaard.

Prognostisch onderzoek is de tweede vorm van predictie onderzoek, waarin de vraagstelling is het voorspellen van de kans op ziekte. Per definitie volgt dit een longitudinale onderzoeksopzet waarbij de determinanten eerst gemeten worden en de uitkomst later. Scherpe vraagstelling en nauwkeurige metingen vormen hier uiteraard ook de basis van een goed onderzoek, maar bij predictie onderzoek is de definitie van de studipopulatie extra belangrijk omdat deze resultaten direct vertaald worden naar de klinische praktijk.

Een voorbeeld van lopend prognostisch onderzoek is het GECKO project van Carianne L'Abée. Samen met de afdeling kindergeneeskunde van het UMCG is een grootschalig project opgezet, onder alle ruim 5000 kinderen die gedurende een jaar geboren worden in de provincie Drenthe. Determinanten zijn aspecten van zwangerschap en geboorte, genetische factoren, en voeding en beweging van ouder en kind. Uitkomsten zijn overgewicht en ongunstige vetverdeling.



Ema de Lucia onderzoekt de prognostische waarde van vetverdeling gemeten met echografie. In dit samenwerkingsproject met de MRC Epidemiology Unit en Cambridge University worden zowel kinderen als volwassenen betrokken. Determinanten zijn vetverdeling, antropometrie en metabole factoren. Bij kinderen is de uitkomst groei en ongunstige vetverdeling, bij volwassenen het optreden van diabetes en atherosclerose.

Een voorbeeld van predictie onderzoek waar zowel diagnostische als prognostische vragen aan de orde komen is het ADDITION project van Paul Janssen. Binnen een samenwerking met Kopenhagen, Cambridge en Leicester heeft hij vanuit het Julius Centrum in Utrecht een screeningsonderzoek uitgevoerd bij ruim 120.000 personen van middelbare leeftijd naar de aanwezigheid van niet eerder ontdekte type 2 diabetes. Determinanten zijn kenmerken van de deelnemers en hun huisartsen, uitkomst is diabetes volgens de orale glucose tolerantietest (OGTT). Voor het prognostisch onderzoek worden de ruim 500 nieuw ontdekte diabetespatiënten vervolgd in de tijd. De uitkomst van het diagnostisch onderzoek (de OGTT) is nu de determinant. De uitkomst van het prognostisch onderzoek is het optreden van hart- en vaatziekten.

* De basis van deze benadering van de epidemiologie vormt het gedachtegoed van O.S. Miettinen, zoals verwoord in zijn boek *Theoretical Epidemiology: Principles of occurrence research in medicine*. New York: John, Wiley & Sons, 1985.

Naast predictie richten vragen vanuit het klinisch handelen zich op therapie. De standaard onderzoeksopzet voor onderzoek naar de effectiviteit van therapie is het gerandomiseerde interventie-onderzoek, beter bekend als randomised clinical trial. Hierbij worden deelnemende patiënten door toeval verdeeld in verschillende groepen (meestal twee), die elk een andere behandeling ondergaan. Vaak is dit een nieuw geneesmiddel in de ene groep en de huidige behandeling in de andere groep. Het design van een clinical trial is overigens niet beperkt tot geneesmiddelen.

Een voorbeeld van een lopend lifestyle interventie onderzoek is het GECKO project van Hiltje Oude Luttikhuis, die samen met de afdeling kindergeneeskunde van het UMCG een trial uitvoert bij 4-jarige kinderen met overgewicht. Deelnemende kinderen worden gerandomiseerd naar drie maanden intensieve begeleiding door een team van kinderarts, diëtist, psycholoog en fysiotherapeut of een standaard begeleiding door de kinderarts. Uitkomst is het verschil in body mass index zes en twaalf maanden na het einde van de interventieperiode.

Doelmatigheids nderzoek

Een positief resultaat van een therapeutisch onderzoek toont aan dat de behandeling tot het gewenste resultaat leidt. Maar een interventie dient behalve effectief ook betaalbaar te zijn. Levert een multi-disciplinaire aanpak of een nieuwe minder invasieve tumorresectie zoveel gezondheidswinst dat ze de hogere kosten waard is? Deze kosteneffectiviteitanalyses zijn het terrein van doelmatigheidsonderzoek. Zowel omdat de kosten van de gezondheidszorg steeds hoger worden, en omdat het onderzoek voor een groot deel betaald wordt door de overheid, zullen we bij zoveel mogelijk onderzoeksresultaten de financiële consequenties moeten betrekken. Mijn streven is om bij elk onderzoek dat hiervoor geschikt is een kosteneffectiviteitanalyse uit te voeren. Hiermee kom ik bij de eerste nieuwe ontwikkeling vanuit de epidemiologie in Groningen: het uitbreiden van deze expertise door de aanstelling van een hoogleraar doelmatigheidsonderzoek, en door een nauwe samenwerking met de nieuwe hoogleraar farmaco-economie van de faculteit Wiskunde & Natuurwetenschappen.

Een voorbeeld van doelmatigheidsonderzoek is het IMPETUS project van Rykel van Bruggen. Vanuit het Julius Centrum in Utrecht vergelijkt hij in een gerandomiseerd onderzoek transmurale diabeteszorg met reguliere zorg voor diabetes patiënten. Determinant is de zorgvorm, uitkomsten zijn diabetes instelling (bepaald door HbA1c, lipiden, bloeddruk) en kosten van de zorg. Door middel van kosteneffectiviteitanalyses worden deze aan elkaar gerelateerd.

Een ander voorbeeld is de Computer-assisted Diabetes Management Study, uitgevoerd door Stefan Stadler in Mannheim. Het is bekend dat diabetes patiënten baat hebben bij kennis over hun ziekte en metabole instelling. In dit digitale tijdperk zijn hier computerapplicaties voor ontwikkeld die beschikbare klinische gegevens overzichtelijker weergeven, maar wat mag dat kosten? Determinant is het gebruik van een specifieke applicatie, uitkomsten zijn opnieuw diabetes instelling en kosten van de zorg.

Het is u wellicht opgevallen dat ik etiologisch onderzoek niet genoemd heb bij de klinische epidemiologie. Klinisch handelen levert alleen indirect etiologische vragen. Het is daarom opmerkelijk dat clinici zich van oudsher vooral richten op etiologisch onderzoek, en onderzoeksresultaten het liefst bespreken in termen van relatieve risico's, de manier waarop etiologische resultaten weergegeven worden. De klinische praktijk en de individuele patiënt zijn echter helemaal niet geïnteresseerd in relatieve risico's. Voor een patiënt met een kwaadaardige tumor in de borst, is de informatie dat de kans op een uitzaaiing of sterfte 1.6 keer groter is dan bij oudere patiënten niet relevant.⁵ Het is ook niet ter zake dat deze kans statistisch significant is. Of dat dit relatieve risico gecorrigeerd is voor behandelingsvorm en tumorgrootte. Zij wil weten of ze wel of niet zal genezen, en anders tenminste hoe groot de kans is dat ze geneest. Dit zijn ook de vragen van haar arts, gekoppeld aan de verschillende behandelingsmogelijkheden. Met andere woorden de relevante maten zijn absolute risico's in plaats van relatieve risico's.

Ook de informatie dat een verhoogde bloedspiegel van hoog-sensitief CRP de kans op astma 3.57 keer verhoogt is voor het individu met overgewicht of zijn behandeld arts niet van belang.⁶ Ook niet dat dit relatieve risico na correctie voor lichaamsgewicht vermindert en in sommige studies niet meer statistisch significant is. De relevante klinische vragen zijn: hoeveel keer 3.5 is de kans op astma? Voorkom je astma met afvallen? Dient astma anders behandeld te worden bij hogere of lagere CRP spiegels? Uit dit voorbeeld blijkt dat clinicus en patiënt meer baat hebben bij een absoluut dan een relatief risico, wat directe gevolgen heeft voor het opzetten en analyseren van medisch wetenschappelijk onderzoek. Een concrete ontwikkeling vanuit de epidemiologie in Groningen zal daarom zijn de bevordering van het gebruik van absolute risico's.

Ondanks deze indirecte link tussen etiologisch onderzoek en klinisch handelen, vormt etiologisch onderzoek veelal de basis voor de vooruitgang in de medische kennis en is daarom belangrijk binnen een universitair medisch centrum. In Groningen heeft de epidemiologie ruime ervaring en kennis van etiologisch onderzoek, ook op het terrein van genetische factoren die bij dit onderzoek steeds belangrijker worden. Een van de nieuwe ontwikkelingen binnen de epidemiologie in Groningen is het uitbreiden van deze expertise met de aanstelling van een hoogleraar genetische epidemiologie. Deze zal daarnaast in samenwerking met de hoogleraar bioinformatica van de faculteit Wiskunde & Natuurwetenschappen de medische, meer toepassingsgerichte aspecten invullen binnen het Groningen Bioinformatics Center (GBIC).

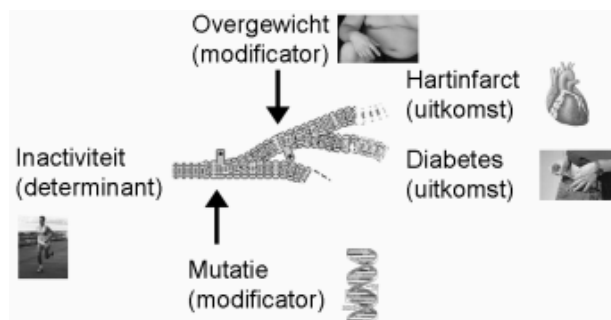
Mijn leeropdracht is klinische epidemiologie, maar ik zal me ook actief bezig houden met onderzoek rond etiologische vragen. Een voorbeeld van lopend etiologisch onderzoek is het GECKO project van Eryn Liem. Samen met de afdeling psychiatrische epidemiologie worden metingen van lichaamsgewicht en vetverdeling uitgevoerd in een langlopende studie onder ruim 2000 adolescenten. Determinanten zijn psychosociale, genetische en specifieke metabole factoren en de uitkomsten zijn lichaamsgewicht, vetverdeling en de clustering van metabole cardiovasculaire risicofactoren ("metabool syndroom") op 15 jarige leeftijd.

Effectmodificatie

De ontwikkelingen die ik tot nu toe heb besproken zijn praktische veranderingen die ik vooral als afdelingshoofd mogelijk zal maken, en hebben betrekking op de uitvoering van epidemiologisch onderzoek in Groningen. Als klinisch epidemioloog zal ik me inhoudelijk richten op de ontwikkelingen rond combinaties van factoren die het optreden van ziektes beïnvloeden: effectmodificatie.

Van veel ziekten zijn de belangrijkste determinanten inmiddels bekend. Het is echter vaak niet duidelijk waarom sommige mensen met een determinant (bijv. lichamelijke inactiviteit) wél een ziekte krijgen (bijv. diabetes), terwijl anderen die even weinig bewegen een andere ziekte krijgen (bijv. hartinfarct) of helemaal niet ziek worden. Het antwoord ligt in de combinatie van verschillende factoren die elkaar beïnvloeden in één individu. Als we een determinant voorstellen als een treintje op weg naar een uitkomst, is de modifier een wissel. Het is belangrijk om te realiseren dat een wissel, ook al ligt deze op een belangrijke splitsing, geen effect heeft als er geen trein rijdt.

Het blijkt dat minder bewegen in mensen met overgewicht vaker leidt tot een hartinfarct dan tot suikerziekte.⁷ Overgewicht modificeert (verandert) hier het effect van inactiviteit. Dit is niet te onderzoeken in fysiologisch of klinisch onderzoek, waar men in detail kijkt naar de kenmerken van bewegen en vasculaire of metabole factoren in een beperkte groep patiënten. Dergelijk onderzoek vereist grotere groepen deelnemers en sluit dus bij uitstek aan bij de expertise van de epidemiologie.



Modificatie kan niet alleen verklaren dat dezelfde determinant leidt tot een andere ziekte, maar ook welke factoren van invloed zijn op de vatbaarheid voor ziekte en genezing. Of anders gezegd wat bepaalt of iemand ziek wordt door een determinant of beter wordt van een behandeling. Dit wordt wel *susceptibility* of vatbaarheid genoemd. Om dezelfde beeldspraak te gebruiken: staat de wissel op een snel spoor, op een spoor met veel stopstations, of op een doodlopend spoor. Een bekend voorbeeld is autorijden en overlijden. Het rijden in een auto verhoogt de kans op overlijden, autorijden is dus een determinant van sterfte. De vatbaarheid van een persoon voor dit nadelige effect van autorijden is sterk verhoogd na alcohol gebruik.

Een voorbeeld van onderzoek naar effectmodificatie is het project van Ellen Visser naar recidiverend ongevalletsel. Uit de klinische praktijk en het dagelijks leven weten we dat ellende clusterd binnen individuen: resultaten uit het verleden zijn in de geneeskunde vaak de beste voorspeller voor de toekomst. Met de psychiatrische epidemiologie onderzoekt zij welke factoren de vatbaarheid van een persoon bepalen om een ongeval te krijgen. Het onderzoek wordt uitgevoerd onder de mensen die behandeld zijn op de Centrale Spoed Opvang van het UMCG.

Modificatie voor de klinische epidemiologie is biologische interactie,^{*} wat verschilt van statistische interactie.⁹ Het volstaat dus niet om een interactie-term op te nemen in een multivariaat regressiemodel. De basis voor de statistische analyses van modificatie is stratificatie.

Voordat onderzocht kan worden of er modificatie optreedt door een bepaalde factor, zal de zuivere determinant-uitkomst relatie vastgesteld moeten worden, een relatie zonder

^{*} Rothman gebruikt hiervoor de term “component cause”, waarbij een ziekte pas optreedt als alle noodzakelijke componenten (determinanten) aanwezig zijn.⁸

de bijdrage van versturende factoren. Modificatie is dus geen confounding. Een overeenkomst tussen confounding en modificatie is overigens wel dat beide pas aan de orde komen als er een verband aangetoond is tussen determinant en uitkomst.

Tot nu toe heb ik effectmodificatie uitgelegd met voorbeelden uit etiologisch onderzoek, waar de onderzoeksvraag zich richt op één determinant. In tegenstelling tot confounding is modificatie ook van belang bij predictie onderzoek. Het resultaat van predictie onderzoek is vaak een diagnostisch of prognostisch model dat bestaat uit meerdere factoren. Bij modificatie is het model niet gelijk voor subgroepen van de populatie. Bijvoorbeeld de voorspellende waarde van gewicht voor de aanwezigheid van suikerziekte verschilt tussen mannen en vrouwen, en is ook anders bij Aziaten vergeleken met Caucasiërs.*

Meer dan bij etiologisch onderzoek dient men bij voorspellend onderzoek onderscheid te maken tussen modificatie van de voorspelling door verandering in het uitgangsrisko (bijvoorbeeld modificatie door leeftijd van de relatie diabetes – hartinfarct) of door een verandering in de sterkte van de determinant (bijvoorbeeld modificatie door geslacht van de relatie diabetes – hartinfarct). Het is duidelijk dat deze nieuwe ontwikkeling de nodige uitdagingen in zich draagt.

pecifieke Effectmodificatie

Twee termen die momenteel veel gebruikt worden in onderzoek naar chronische ziekten zijn in feite specifieke toepassingen van effectmodificatie: “gen-omgeving interactie” en “life course epidemiology”.

Gen-omgeving interactie beschrijft het verschijnsel dat een verband tussen een genetische marker, meestal een single nucleotide polymorphism (SNP) in een specifiek gen, niet bij iedereen tot de ziekte leidt waar het gen mee geassocieerd is.¹⁰ Als u naar uw buurvrouw of buurman kijkt is dat eenvoudig te begrijpen: alle mensen zijn ongelijk. Een SNP verandert het risico, maar het absolute risico (kans) op ziekte is deze verandering in combinatie met het persoonlijke risico. Dit laatste wordt gevormd door andere genen, eerdere blootstelling aan risicofactoren (vanaf de baarmoeder) en blootstelling aan factoren waar het genproduct op inwerkt. Een verhoogd risico in een persoon met een kleine kans op de ziekte is niet relevant: tien keer nul blijft nul.

Een bekend voorbeeld is fenyylketonurie (PKU), een van de aandoeningen waarop gescreend wordt met de hielprik bij pasgeborenen. Dit is een stofwisselingsstoornis die tot een ernstige verstandelijke handicap leidt. De oorzaak is een genetische verandering waardoor het enzym afwezig is dat het aminozuur fenylalanine uit de voeding omzet in tyrosine. Teveel fenylalanine is schadelijk voor de hersenen. Als iemand zonder dit enzym geen fenylalanine eet zal de ziekte niet optreden. In termen van gen-omgeving interactie is dieet de omgeving. De determinant is dan “PKU-gen met dieet” en de uitkomst verstandelijke handicap. Mijn voorkeur is om de determinant-uitkomst relatie te definiëren als PKU-gen leidt tot verstandelijke handicap, waarbij dieet als modifier optreedt.

De klinische werkelijkheid is uiteraard meestal ingewikkelder dan dit voorbeeld, maar het model determinant-uitkomst-modifier blijft geldig. Een gewichtig voorbeeld is het voorkomen van diabetes door gewichtsreductie. De Finnish Diabetes Prevention Study was een gerandomiseerd interventie onderzoek naar het effect van afvallen (determinant) op de incidentie van diabetes (uitkomst) in een groep mensen met gestoorde glucosetolerantie en overgewicht. De determinant-uitkomst relatie was duidelijk: na vijf jaar was het optreden van diabetes meer dan 30% lager in de groep die een dieet- en bewegingsprogramma kreeg dan

* Als de modificatie slechts leidt tot een verhoging van de kans op aanwezigheid of optreden van ziekte, wordt de factor meegenomen in het predictiemodel. Modificatie treedt hier dus alleen op als de sterkte van de voorspellers verschilt tussen subgroepen van de populatie.

in de controle groep. Nader onderzoek liet zien dat deze lifestyle interventies vooral effectief waren in personen met specifieke SNPs.¹¹ Genetische factoren zijn dus modificatoren van het verband tussen afvallen en het optreden van diabetes. Een aantal SNPs had alleen een effect op dit verband in de aanwezigheid van een andere SNP. Dit is een voorbeeld van gen-modificatie.

Life course epidemiology betreft leeftijd en duur van blootstelling aan een determinant in het modelleren van chronische ziekten. Het uitgangspunt is dat blootstelling aan factoren gedurende een bepaalde leeftijd effect heeft op latere leeftijd, bijvoorbeeld door veranderingen van metabole processen (inprinting) of gedragsveranderingen.¹² Determinant is dan een combinatie van factoren waaraan men is blootgesteld vanaf de baarmoeder tot het optreden van de uitkomst. In het model van determinant-uitkomst-modificator betekent life course epidemiology dat een uitkomst op jonge leeftijd een determinant of modifier is op oudere leeftijd. Het is echter meer complex dan het PKU voorbeeld, omdat een uitkomst vaak meerdere effecten heeft op latere leeftijd. Bijvoorbeeld het gewicht op de kinderleeftijd vóór de “adiposity rebound” (die optreedt rond de leeftijd van zes jaar) bepaalt mede het basaal metabolisme, wat samenhangt met overgewicht op middelbare leeftijd. Op jonge leeftijd ontwikkelt het kind afhankelijk van zijn gewicht ook eet- en gedragspatronen die samenhangen met snoepen en sporten in de puberteit, welke ook geassocieerd zijn met overgewicht op middelbare leeftijd.

Ik hoop aan deze ontwikkelingen bij te dragen door het ontrafelen van de effectmodificatie door lichaamsgewicht, en met name vetverdeling, bij het optreden van chronische ziekten. Zo zijn er diabetes-genen die alleen tot suikerziekte leiden in mensen met overgewicht, en is het effect van lichamelijke activiteit minder bij mensen met veel diep buikvet. Vanuit de kliniek is bekend dat de medicamenteuze behandeling van veel ziekten moeizamer verloopt bij dikke patiënten. Gewicht beïnvloedt dus de vatbaarheid van een persoon voor behandeling. De gehele levensloop is hierbij van belang, omdat gewicht en vetverdeling bepaald worden door het geboortegewicht, de eerder genoemde “adiposity rebound”, puberteit, zwangerschap en borstvoeding, en sporten. Duur en leeftijd van overgewicht spelen een rol, en het lijkt erop dat vetverdeling leidt tot zowel veranderingen in het uitgangrisico als veranderingen in de sterkte van de determinant.

Een onderzoek om determinanten gedurende de levensloop te meten vereist een langdurige follow-up, of metingen in meerdere generaties. Binnen het UMCG is kort geleden gestart met een onderzoeksproject dat beide kenmerken draagt: het LifeLines project.¹³ Dit onderzoek wordt gedragen door een groot aantal klinische groepen en de epidemiologie. Het heeft de unieke opzet van een drie-generatie design. Dit betekent dat elke deelnemer zijn/haar partner, kinderen, ouders en schoonouders (indien aanwezig) ook in het onderzoek betreft. Dit maakt het mogelijk om familiale en genetische invloeden op het ontstaan van ziekte te bestuderen. LifeLines wordt uitgevoerd in de drie noordelijke provincies en zal uiteindelijk ongeveer 165.000 deelnemers hebben.



DEEL 2 *Afdeling epidemiologie*

Met dit voorbeeld besluit ik de bespreking van de inhoud van het vakgebied epidemiologie. In het tweede deel van mijn rede zal ik ingaan op de betekenis van een afdeling epidemiologie binnen het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG).

Bij mijn aanstelling ruim een jaar geleden is de afdeling opgericht, en momenteel wordt de besluitvorming over de formele reorganisatie en naamsverandering afgerond. Binnenkort komt expertise op en ervaring met alle aspecten van wetenschappelijk onderzoek binnen het UMCG samen in de Disciplinegroep Epidemiologie. Sinds vorig jaar werken drie groepen in de praktijk al als één afdeling: de sectie Epidemiologie en Statistiek van de disciplinegroep Gezondheidswetenschappen, het Trial Coördinatie Centrum en het

Datamanagement Project. Op afzienbare termijn zal ook de sectie Bioinformatica van de genotyperingsunit met de epidemiologie integreren waardoor de expertise van genetische epidemiologie gebundeld wordt. Daarna volgt de overkomst van de medewerkers van het MTA-bureau om de eerder geschetste stimulering van doelmatigheidsonderzoek verder vorm te geven.

Het is de eerste keer in haar bijna 400-jarige bestaan dat de Rijksuniversiteit Groningen een afdeling epidemiologie bezit. Dit doet geen recht aan de Groningse expertise, welke begon in 1763 toen Petrus Camper in Groningen onder meer de theoretische geneeskunde ging bedrijven. Ook in de periode daarna werd er in de opeenvolgende academische ziekenhuizen wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd. De epidemiologie zoals we die nu kennen is in de jaren zestig van de vorige eeuw ontstaan. Groningen heeft ook in die periode een belangrijke bijdrage geleverd met het Vlagtwedde-Vlaardingen onderzoek, een cohort onderzoek onder de algemene bevolking naar de effecten van luchtvervuiling op longfunctie.¹⁴ Dit project is gestart in 1965, dus ongeveer tien jaar vóór het EPOZ onderzoek in Zoetermeer.¹⁵ Gegevens van het Vla-Vla onderzoek worden nog steeds gebruikt. In de jaren daarna heeft het UMCG een traditie opgebouwd van cohort onderzoeken, onder andere GLAS, Prevend en TRAILS. Deze traditie wordt met nieuwe projecten zoals GIANTT, GECKO en LifeLines voortgezet. Ik beschouw het als een groot voorrecht dat de gegevens van vrijwel al deze cohorten toevertrouwd zijn aan de epidemiologie en zal dit vertrouwen niet beschamen.

De discipline epidemiologie heeft zich sterk ontwikkeld sinds mijn voorganger de hoogleraar van der Lende. In 1975 stelde hij in zijn inaugurele rede dat onderzoek naar causale verbanden voorbehouden was aan klinische onderzoekers en de epidemiologie niet verder kwam dan correlaties.¹⁶ Vanmiddag heb ik laten zien dat dit inmiddels veranderd is. Helaas zijn er, ook in Groningen, nog basale en klinische onderzoekers die menen dat epidemiologen alleen correlaties uitrekenen of alleen power berekeningen maken. De werkelijkheid anno 2006 is dat het UMCG een sterke afdeling epidemiologie heeft met een eigen onderzoeksprogramma in samenwerking met de belangrijke klinische groepen. Zoals ik eerder heb aangegeven is het onderzoek van onze afdeling niet beperkt tot de klinische epidemiologie. In het eerste deel van mijn rede heeft u kennis gemaakt met de promovendi die ik zelf begeleid; daarnaast zijn er meer dan tien promovendi die door een van de andere senior stafleden begeleid worden. In 2005 was de afdeling epidemiologie verantwoordelijk voor ruim 80 internationale publicaties en meer dan 20 subsidieaanvragen.

Ik vertel u gedurende de laatste tien minuten de gevolgen van deze nieuwe afdeling voor Groningse patiënten, Groningse medische onderzoekers, Groningse epidemiologen, Groningse studenten en de internationale samenwerking vanuit Groningen. Als u níet in Groningen werkt, ziet u hier het levende bewijs dat dit niet alleen de besten kan overkomen ;-)



Voor patiënten die het UMCG bezoeken moet het duidelijk zijn dat dit een academische omgeving is. Dat betekent onderwijs, dus altijd leerlingen en co-assistenten die meekijken en meedoen, en onderzoek. Ik zal het patiëntgebonden onderzoek stimuleren door in samenwerking met de kliniek projecten te initiëren voor arts-assistenten, promovendi, studenten research master en geneeskunde. Om dit te realiseren moet de attitude in het UMCG worden dat alle patiënten in principe deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek. Dit kan ook het systematisch vastleggen zijn van de standaard onderzoeken die een patiënt bij haar of zijn eerste bezoek ondergaat. Het SMART onderzoek in het UMC Utrecht is hiervan een fraai voorbeeld.¹⁷ Ik ben dan ook enthousiast over de plannen om in de sector D, oncologische zorg, in samenwerking met het IKN een oncologie-cohort te starten.

onderzoekers

Epidemiologie is voor mij een discipline van samenwerken. Dus UMCG onderzoekers kunnen uitkijken naar gezamenlijke onderzoeksprojecten. Daarnaast heeft de afdeling epidemiologie een ondersteunende taak voor het medisch wetenschappelijk onderzoek. Naar mijn mening is er een geleidelijke overgang tussen ondersteuning (bijvoorbeeld een vraag over steekproefgrootte) en gelijkwaardige samenwerking. Mijn streven is dat ondersteuning leidt tot samenwerking. Epidemiologie en onderzoeksmethodologie zijn universele principes, en daarom zijn deze activiteiten disciplinegroep en sector overstijgend.

Om de toegang tot faciliteiten voor onderzoekers te vereenvoudigen hebben we het initiatief genomen voor de Clinical Research Desk (CRD), een UMCG-brede faciliteit voor onderzoeksondersteuning. Uitgangspunt voor ondersteuning door de CRD is de richtlijn Good Clinical Practice (GCP) voor al het onderzoek. Naast methodologische, statistische en praktische vragen voor de epidemiologie zullen onderzoekers hier ook terecht kunnen voor ondersteuning van andere aspecten zoals medisch-ethische toestemming, juridische vragen, verzekeringsproblemen, enz. In de CRD participeren ook andere bureaus en afdelingen die het wetenschappelijk onderzoek van het UMCG ondersteunen.*

Naast de directe onderzoeksondersteuning zal er door het team van de CRD een post-academisch opleidingsprogramma georganiseerd worden, gericht op klinisch onderzoekers van het UMCG en andere ziekenhuizen. Kennis van de onderzoeksmethodologie vormt de basis van hoogwaardig wetenschappelijk onderzoek. Dit programma combineert de huidige incidentele training op het terrein van statistiek en GCP met de mogelijkheden die de nieuwe Research Master opleiding epidemiologie zal bieden, waarover dadelijk meer.

Medewerkers Epidemiologie

Het oprichten van de eerste afdeling epidemiologie in Groningen staat fraai op papier, maar het zijn de mensen die het moeten waarmaken. Voor de meesten van jullie geldt dat het werk gewoon doorgaat en mijn enthousiaste ideeën er bovenop komen. In het afgelopen jaar is er veel voor jullie veranderd, en dat heeft tot onzekerheid geleid. Inmiddels ziet de toekomst er wat duidelijker uit, maar niet rustiger. De sectie onderzoeksondersteuning krijgt een zware klus aan LifeLines, de sectie onderzoek & onderwijs krijgt er twee hoogleraren bij met een aantal medewerkers.

Het afgelopen jaar ben ik door de Raad van Bestuur in staat gesteld talent van buiten aan de disciplinegroep te binden. Ik wil ook het talent binnen de afdeling stimuleren. Zowel in de sectie onderzoek & onderwijs als in de sectie onderzoeksondersteuning zal ik streven naar maximale opbrengst en waardering door de inhoud van het werk interessant te maken en duidelijk te zijn over de afgesproken werkzaamheden. Daarnaast daag ik jullie uit om je talenten te vergroten via onderwijs of verblijf elders, bij voorkeur in het buitenland. Dergelijke plannen zal ik actief steunen.

* De CRD vormt een "front office" binnen het UMCG zodat de onderzoeker niet altijd langs de afzonderlijke bureaus en afdelingen hoeft voor wetenschappelijk onderzoek, zoals juridische zaken, METC bureau, epidemiologen, datamanagement, laboratoriumcentrum, radiologie, enz. Voor complexe vragen op een specifiek terrein zullen onderzoekers doorverwezen worden naar de afzonderlijke bureaus en afdelingen.

De CRD is ondergebracht bij de Disciplinegroep Epidemiologie en wordt gecoördineerd door een senior klinisch epidemioloog en een ervaren project manager. Bij voorkeur is het eerste contact een email met een korte beschrijving van de gewenste ondersteuning. Deze wordt behandeld door een deskundige op dat terrein die zelf de aanvrager rechtstreeks beantwoord: CRD@epi.umcg.nl

Het percentage vrouwen binnen de staf is momenteel hoger dan de lokale, Nederlandse en Europese richtlijnen.* Dit wil ik graag zo houden, en ik zal stimuleren dat mannen tijd nemen om zorgtaken uit te voeren.

Het "wij-gevoel" begint te komen en ik hoop dat de aanstaande verhuizing dit versterkt. Mijn ambities, en de verwachtingen van het UMCG, zijn hoog en die kunnen we alleen als groep waar maken. Tot nu toe zijn we hier behoorlijk in geslaagd en ik ben dan ook trots op jullie!

Dames en Heren Studenten

In deze tijd van Evidence Based Medicine moet epidemiologie een basisvak worden. Voor geneeskunde studenten en assistent-geneeskundigen-in-opleiding klinkt epidemiologie en statistiek natuurlijk veel minder aantrekkelijk dan acute zorg of in vitro fertilisatie. Toch zijn ook de diagnostiek, prognostiek en behandeling op deze terreinen gebaseerd op klinisch epidemiologisch onderzoek. Kennis op dit terrein is noodzakelijk om later uw patiënten optimaal te kunnen behandelen, onder meer door een goede beoordeling van de literatuur en een juiste repliek aan artsenbezoekers. Het probleemgestuurd onderwijs biedt optimale mogelijkheden om het belang van de epidemiologie op een plezierige manier duidelijk te maken.

Voor studenten en promovendi in de basale wetenschappen klinkt epidemiologie en statistiek ook niet erg aantrekkelijk, omdat men soms van mening is dat deze vakgebieden het onvermogen om nauwkeurig te meten maskeren. Toch leidt de toegenomen kennis van de etiologie juist tot vragen over de effecten van combinaties van risicofactoren en modificatoren die alleen beantwoord kunnen worden door middel van epidemiologische concepten.

Ik zie het als een uitdaging om studenten van Bachelors programma's tot post-academische cursussen over te brengen dat onderzoek doen leuk is. Daarnaast is een gedegen opleiding in onderzoeksmethodologie een voorwaarde voor het doordringen in de internationale onderzoekstop. Dit geldt voor de gehele universiteit, en ik zal me dan ook inspannen voor gezamenlijke onderwijsprogramma's met epidemiologisch georiënteerde groepen in andere faculteiten dan geneeskunde. Een voorbeeld van een interfacultair programma is de voorgestelde Engelstalige Research Master opleiding "Clinical and Psychosocial Epidemiology" waarin naast geneeskunde, docenten participeren uit de faculteiten Wiskunde & Natuurwetenschappen, Gedrag & Maatschappij Wetenschappen en Ruimtelijke Wetenschappen. Deze opleiding zal de basis vormen voor het epidemiologie onderwijs na de Bachelors fase, zoals JSM, Master en post-academische onderwijs programma's.

Ofschoon het merendeel van de Bachelors studenten in de (bio)medische wetenschappen vrouw is, is het aantal vrouwelijke hoogleraren rond de 10%. In Nederland is het aandeel vrouwen in lagere WP-functies ruim 3 keer zo groot is als het aandeel vrouwen in hogere WP-functies.¹⁸ In het onderwijs vanuit de epidemiologie zal ik me actief inzetten om de achterstand van vrouwen in topposities tegen te gaan. Groningen heeft met de eerste vrouwelijke student (die ook de eerste vrouwelijke promovendus was) en de tweede vrouwelijke hoogleraar van Nederland hiervoor een goede historische basis.

* Het ministerie van onderwijs wil dat het percentage vrouwelijke hoogleraren in 2010 vijftien procent bedraagt, volgens de Europese Lissabon norm is dat zelfs vijftientig procent. Op dit moment heeft de epidemiologie twee vrouwelijke en vier mannelijke senior stafleden (UHD/hoogleraar).



Internationalisering

De wereld is een dorp geworden, per email ben je overal even dichtbij. Ik koester de samenwerking met Nederlandse onderzoeksgroepen op het terrein van epidemiologie en overgewicht. Internationale samenwerking geeft onderzoeksprojecten een extra dimensie, niet alleen in aantallen maar ook in culturele aspecten. Ik ben dan ook blij dat internationalisering een speerpunt is van zowel het UMCG als de RuG. Gezien de geografische ligging van Groningen ligt samenwerking met Duitsland en de Scandinavische landen voor de hand. De Engelstalige Research Master Epidemiologie zal het internationale netwerk ook verder uitbreiden.



aren,



scar,



do (en de andere jongeren in de zaal)

Ik heb in mijn verhaal verteld wat ik als hoogleraar in Groningen van plan ben. Als je dat net zo leuk vindt als ik, wil je misschien weten "hoe word je een *goede* professor?" Er zijn ook oudere jongeren in de zaal die dit willen weten.

Karen, je hebt gehoord dat het beter gaat als je goed organiseert; dat leer ik ook van jou.

Oscar, je hebt gezien dat om met iedereen samen te werken je best veel moet weten; dat leer ik ook van jou.

Edo, ik heb laten zien dat onderzoek leuker wordt als je af en toe een grapje maakt; dat leer ik ook van jou.



Mijnheer de rector, dames en heren: met deze drie eigenschappen hoop ik de gewichtige bijdrage te leveren aan de klinische epidemiologie en het medisch wetenschappelijk onderzoek in Groningen.

Ik heb gezegd.



W oorden van dank die niet uitgesproken zijn

Allereerst wil ik iedereen bedanken die de moeite heeft genomen om naar mij te komen luisteren. De grote opkomst geeft aan dat mijn interesse in u wederzijds blijkt te zijn.

Het opbouwen van een afdeling epidemiologie vanuit verschillende groepen die meer concurrenten dan collega's waren is een uitdaging. Deze ben ik aangegaan met de leden van het management team Marike Boezen, Antoinette van Etten, Hans Hillege. Els ten Vergert was er de eerste maanden ook bij. Sinds enige maanden is het management uitgebreid met Truuske de Bock, Huib Burger en Vaclav Fidler tot het stafoverleg.

Ook alle andere medewerkers van de afdeling wil ik bedanken voor jullie inzet en enthousiasme, en de positieve bijdrage aan het "wij gevoel". Werken met plezier blijft uiteindelijk het belangrijkste. Een speciaal compliment voor Sylvia Stalman, die er steeds in slaagt zowel mijn agenda als de organisatie van de afdeling onder controle te houden.

Mijn promovendi in Groningen en Utrecht dank ik voor de uitvoering van mijn wetenschappelijke idealen.

De inburgering in het UMCG heb ik positief ervaren. Alle groepen die ik ben tegengekomen, inclusief de Raad van Bestuur, willen constructief samenwerken met de epidemiologie. Een speciale vermelding verdient Bruce Wolffenbuttel en de leden van de LifeLines wetenschapscommissie Gerjan Navis, Hans Ormel, Dirkje Postma, Judith Rosmalen, Joris Slaets.

Het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit Groningen en de Raad van Bestuur van het UMCG dank ik voor het gestelde vertrouwen om een gedreven epidemioloog zonder veel management ervaring als hoofd van de nieuwe afdeling te benoemen.

Het vak epidemiologie en het besturen van een afdeling heb ik vooral geleerd van Rick Grobbee. Ik voel het als een voorrecht om als eerste een afdeling epidemiologie in jouw traditie op te zetten. Er zullen er meer volgen, maar ik verwacht dat we samen blijven optrekken in epidemiologisch onderzoek en onderwijs.

Binnen het Julius Centrum heb ik een prettige tijd gehad, vooral met Ale Algra, Annette Bak, Erik Buskens, Kees Gorter, Yolanda van der Graaf, Arno Hoes, Gerard Horstink, Ben van Hout, Frank Leus, Truus Meijers, Carl Moons, Karin Nijssen, Petra Peeters, Guy Rutten, Yvonne van de Schouw, Sabita Soedamah. Heini Meegdes was er altijd. Michiel Bots is meer kameraad dan collega. We hebben veel gedeeld, en ik ben blij dat dit niet ophoudt nu ik 180 kilometer verder werk.

Binnen Nederland heb ik de afgelopen jaren met velen samen gewerkt, ik ga ervan uit dat dit vanuit Groningen niet verandert. Met name wil ik hier noemen Caroline Baan, Geesje Dallinga-Thie, Jaap Seidell, Hans Vingerling.

Er is echter meer diabetes/overgewicht epidemiologie buiten Nederland. Veel van mijn kennis en ervaring op dit terrein komt uit de verschillende periodes in het buitenland: Pittsburgh (Trevor Orchard), Melbourne/Mauritius (Paul Zimmet, Max de Courten), Sydney (Bruce Neal, Tim Gill, Anushka Patel). De contacten en samenwerking met deze groepen zal ik voortzetten vanuit Groningen.

Internationale samenwerking die mijn werk extra aantrekkelijk maken heb ik nog steeds met Nick Wareham en zijn team bij de MRC Epidemiology Unit (Cambridge), Knut Borch-Johnson en de onderzoekers bij het Steno Diabetes Center (Kopenhagen), en Marit Eika Jørgensen, Statens Institut for Folkesundhed (Kopenhagen).

En voor alles: Gea, jij was de aanleiding om samen het avontuur in Groningen aan te gaan; door en met jou is het vlakke Groninger land uitgebreid met pieken en een paar dalen.

1. Health Council of the Netherlands. Overweight and obesity. 2003/07. 2003. The Hague, Health Council of the Netherlands.
2. Mac Gillavry E. Overgewicht 2000-2003. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationale Atlas Volksgezondheid. ed. Bilthoven: RIVM, 2006
3. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet*. 2005; 365:36-42
4. Grobbee DE. Epidemiology in the right direction: the importance of descriptive research. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19:741-744
5. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H et al. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer*. 2006; 42:351-356
6. Olafsdottir IS, Gislason T, Thjodleifsson B et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax*. 2005; 60:451-454
7. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*. 1999; 282:1433-1439
8. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005; 95 Suppl 1:S144-S150
9. Ahlbom A, Alfredsson L. Interaction: A word with two meanings creates confusion. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20:563-564
10. Wong MY, Day NE, Luan JA et al. The detection of gene-environment interaction for continuous traits: should we deal with measurement error by bigger studies or better measurement? *Int J Epidemiol*. 2003; 32:51-57
11. Uusitupa M. Gene-diet interaction in relation to the prevention of obesity and type 2 diabetes: evidence from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005; 15:225-233
12. De Stavola BL, Nitsch D, dos SS, I et al. Statistical issues in life course epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2006; 163:84-96
13. www.lifelines.nl
14. van der LR, Huygen C, Jansen-Koster EJ et al. [Epidemiological study of the correlation between air pollution and the prevalence of airway diseases]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1975; 119:577-584
15. Valkenburg HA, Hofman A, Klein F, Groustra FN. Een epidemiologisch onderzoek naar risico-indicatoren voor hart- en vaatziekten (EPOZ). I. Bloeddruk, serumcholesterolgehalte, Quetelet-index en rookgewoonten in een open bevolking van vijf jaar en ouder. *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124:183-9. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1980; 124:183-189
16. Lende, R. van de. Voorkómen is beter dan genezen. De rol van de epidemiologie in de preventieve geneeskunde. Oratie, Rijksuniversiteit Groningen, 1975.
17. Simons PC, Algra A, van de Laak MF et al. Second manifestations of ARTERial disease (SMART) study: rationale and design. *Eur J Epidemiol*. 1999; 15:773-781
18. Factsheet Project IR: Personele ontwikkelingen. 2005, VSNU.

