

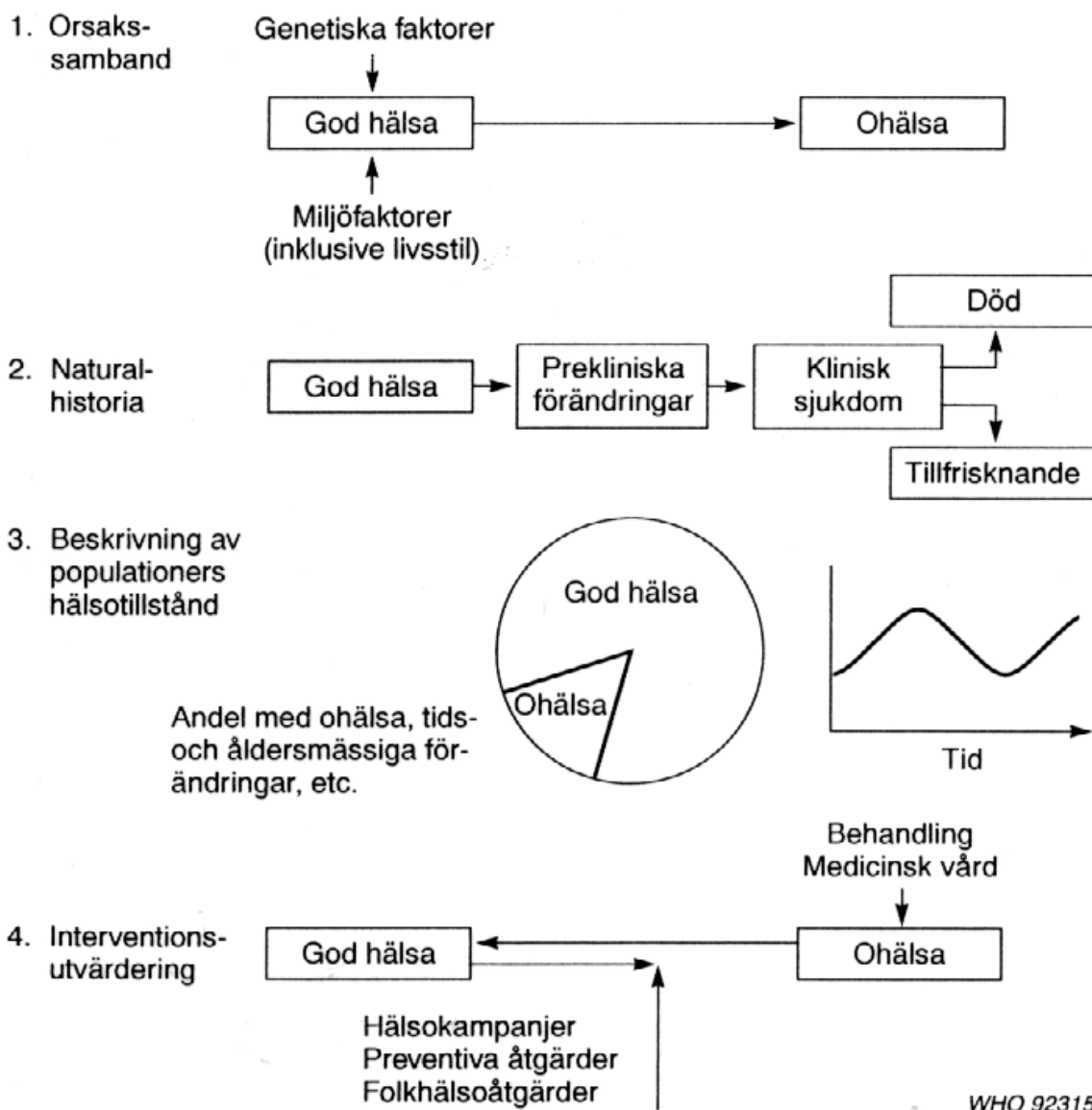
EPIDEMIOLOGI

Kompendium för kursen i Yrkes- och Miljömedicin Termin 10, läkarutbildningen i Lund

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUKTION..... | 2 |
| 2. ATT MÄTA HÄLSA OCH SJUKDOM..... | 3 |
| 2.1. Grundläggande begrepp..... | 3 |
| 2.2. Sjukdomsmått..... | 3 |
| 2.2.1. Prevalens..... | 3 |
| 2.2.2. Incidens..... | 4 |
| 2.2.3. Kumulativ incidens..... | 4 |
| 2.3. Riskmått..... | 5 |
| 2.3.1. Absolut risk..... | 5 |
| 2.3.2. Riskdifferens..... | 5 |
| 2.3.3. Relativ risk..... | 5 |
| 2.3.3.1. Oddsquot..... | 5 |
| 2.3.3.2. SMR och SIR..... | 6 |
| 3. EPIDEMIOLOGISKA STUDIER..... | 7 |
| 3.1. Tidsperspektiv..... | 7 |
| 3.1.1. Tvärsnittsstudier..... | 7 |
| 3.1.2. Longitudinella studier..... | 7 |
| 3.2. Studiedesign..... | 7 |
| 3.2.1. Kohortstudier..... | 7 |
| 3.2.2. Fall-kontrollstudier..... | 8 |
| 3.2.3. Kliniska provningar..... | 9 |
| 4. FELKÄLLOR..... | 11 |
| 4.1. Precision och slumpmässiga fel..... | 11 |
| 4.1.1. Punktskattning..... | 11 |
| 4.1.2. Konfidensintervall..... | 11 |
| 4.1.3. Styrka..... | 11 |
| 4.2. Validitet och systematiska fel..... | 12 |
| 4.2.1. Selektionsbias..... | 12 |
| 4.2.2. Felklassificering..... | 13 |
| 4.2.2.1. Recall bias..... | 13 |
| 4.2.2.2. Intervjuarbias..... | 13 |
| 4.2.3. Confounding..... | 13 |
| 4.2.3.1. Matcha..... | 14 |
| 4.2.3.2. Stratifiera..... | 14 |
| 4.2.3.3. Justera..... | 15 |
| 5. DIAGNOSTISKA TEST..... | 16 |
| 5.1. Sensitivitet och specificitet..... | 16 |
| 5.2. Positivt och negativt prediktivt värde..... | 16 |
| 6. REFERENSER..... | 17 |
| 7. LÖSNINGAR..... | 18 |

1. INTRODUKTION

Epidemiologi är läran om sjukdomars förekomst i befolkningen, och hur dessa kan relateras till olika exponeringsfaktorer eller egenskaper hos individerna.



De tre huvudtyperna av epidemiologi är

etiologisk/analytisk - syftar till att klarlägga *samband* mellan externa exponeringsfaktorer och individrelaterade faktorer å ena sidan och sjukdom å andra sidan,

deskriptiv - *kartläggning* av sjukdomsutbredning i tid och rum, t.ex. som hjälp för sjukvårdsplanering

interventiv - syftande till *utvärdering* av vidtagna åtgärder på sjukdomsförekomst.

2. ATT MÄTA HÄLSA OCH SJUKDOM

2.1. Grundläggande begrepp

När man säger att någon är under **risk** för en viss sjukdom menar man att denna person riskerar att få denna sjukdom. T.ex. är vi alla under risk att dö, medan endast kvinnor är under risk att få livmodercancer och endast gravida kvinnor är under risk att få missfall. **Tiden under risk** för en person är den tid man har en möjlighet att få sjukdomen i fråga. Exempelvis är en persons levnadstid tiden under risk för att dö, och en kvinnas graviditetsperiod är tid under risk för missfall.

***Exempel:** Vi studerar 10 gravida kvinnor för att beräkna deras tid under risk för missfall. Av de tio kvinnorna födde 7 stycken barn efter 9 månader. Deras tid under risk är 9 månader. En kvinna gjorde abort efter 1 månad, hennes tid under risk är då 1 månad eftersom hon inte kan få missfall efter att hon gjort en abort. Två kvinnor fick missfall, en fick det efter 1 månad och den andra efter 2 månader. Dessa kvinnors tid under risk är alltså 1 respektive 2 månader.*

Tid under risk brukar anges som **persontid**, t.ex. personår, personmånader eller persondagar. Ett personår motsvarar en observerad person under ett år, men kan även samlas in genom att man observerar två personer under sex månader, eller 365 personer under en dag.

***Exempel:** I studien av de gravida kvinnorna bidrar sju av kvinnorna med 9 personmånader vardera, två kvinnor med 1 personmånad (en abort och ett missfall) samt en kvinna med 2 personmånader (missfall). Läger vi ihop detta får vi i studien 67 personmånader, vilket även kan uttryckas som 5.6 personår.*

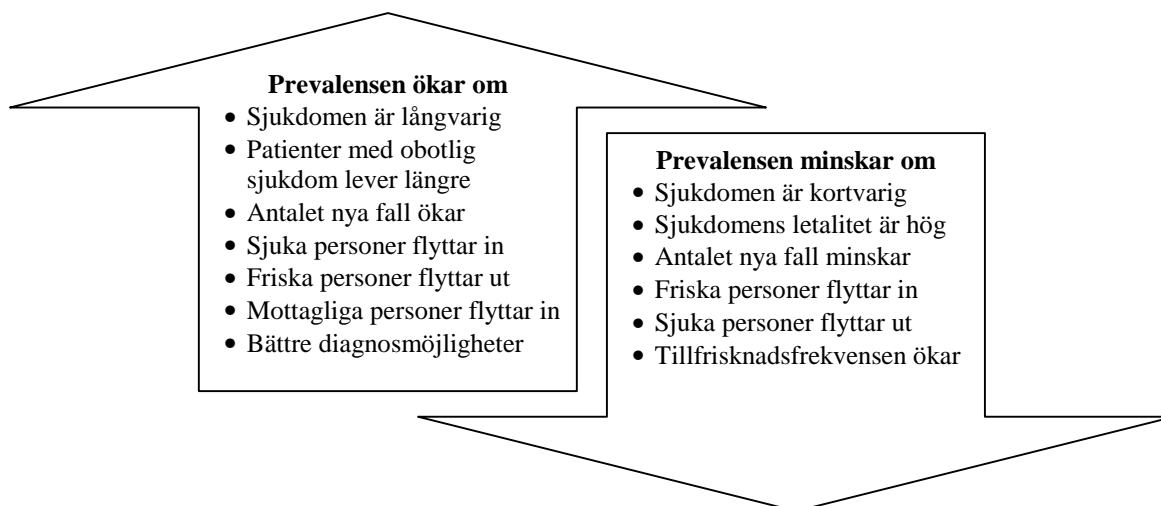
2.2. Sjukdomsmått

2.2.1. Prevalens

Prevalensen (P; eng: *prevalence*) definieras som andelen sjuka i en population vid ett givet tillfälle.

$$P = \text{antal sjuka} / \text{totalt antal}$$

Prevalensen i en population kan påverkas av flera olika faktorer.



Eftersom antalet sjuka som minst kan vara 0 och som mest kan vara alla i populationen ligger prevalensen alltid mellan 0 och 1. Man kan också ange prevalensen som en procentsats.

Exempel: I en grupp med 34 läkarstuderande är 12 förkylda idag. Förkylningsprevalensen bland de 34 läkarstuderande är $12/34=35\%$.

2.2.2. Incidens

Incidens (I; eng: *incidence*) är ett intensitetsmått och beskriver hur många friska i den studerade populationen som blivit sjuka under den observerade tidsperioden, dvs antal insjuknade i en population under en viss tid dividerat med den sammanlagda tiden under risk. Man kan också betrakta incidensen som ett mått på **hastigheten** i insjuknande i den studerade populationen. För att kunna bestämma incidensen måste man följa individerna över tiden.

I = antal insjuknade / total tid under risk

Exempel: För de 10 gravida kvinnorna i tidigare exempel räknade vi fram persontiden till 67 personmånader. Bland kvinnorna var det två som fick missfall, dvs vi hade två fall. Missfallsincidensen blir då $2/67=0.03$ fall/månad.

Exempel: När man följde de 34 läkarstuderande från exemplet ovan i tre år visade det sig att det förekom 46 fall av förkylning (vi antar att varje student kan insjukna mer än en gång). Tiden under risk blir nu 3×34 år, och antal fall är 46. Detta ger en förkylningsincidens på $46/(3 \times 34)=0.45$ fall/år.

Känner man inte till den exakta tiden under risk för varje enskild individ kan man skatta denna med medeltiden under risk för de personer som insjuknat. Detta gäller dock bara om sjukdomen kan antas inträffa jämnt fördelat under den studerade tiden.

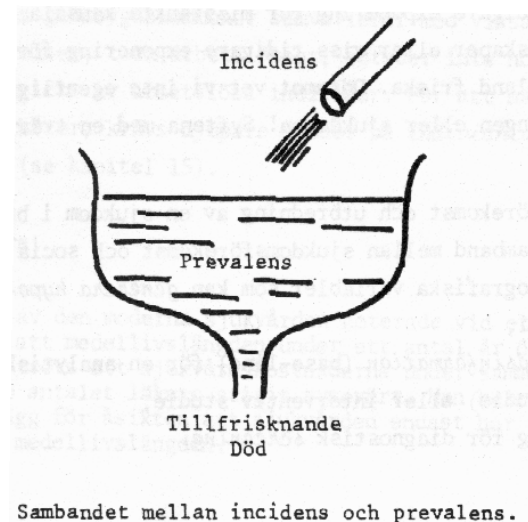
Exempel: Vi studerar antal benbrott hos en grupp ungdomar som åkt på en tvåveckors skidresa. Efter de två veckorna har 3 av 26 brutit benet. Vi vet inte exakt vilken dag detta skedde, men om vi antar att risken att bryta benet var lika stor varje dag kan vi anta att alla tre bröt benet dag 7. Tiden under risk blir då $(26-3) \times 14 + 3 \times 7 = 343$ persondagar och incidensen blir $3/343=0.009$ fall/dag eller 0.06 fall/vecka.

Exempel: Studerar vi nyinsjuknande i astma under ett år kan vi inte längre anta att sjukdomen inträffar jämnt fördelat under året då många astmaattacker kommer under pollen-säsongen. Här kan vi alltså inte räkna ut incidensen om vi inte noggrant följer personerna under året.

Till skillnad från prevalensen, begränsas incidensen inte uppåt av 1, utan värdemängden för incidensen är $[0, \infty]$.

2.2.3. Kumulativ incidens

Den kumulativa incidensen (KI; eng: *cumulative incidence, incidence proportion*) är **andelen** insjuknade i en population under en given tidsperiod, dvs antal insjuknade dividerat med antal



friska vid observationstidens start. Den kumulativa incidensen ökar i allmänhet med observationstidens längd, vilken därför alltid måste anges. Kumulativ incidens kan inte beräknas i "öppna" populationer, dvs i sådana populationer där individer tillkommer eller försvinner under observationstiden.

KI = antal insjuknade / antal friska vid start

Eftersom antalet insjuknade som minst kan vara 0 och som mest kan vara alla i populationen ligger den kumulativa incidensen också alltid mellan 0 och 1.

***Exempel:** Bland våra gravida kvinnor hade vi vid studiens start 10 "friska" (ej fått missfall) kvinnor. Vid studiens slut hade 2 kvinnor fått missfall. Den kumulativa incidensen för missfall under graviditeten blir då $2/10=20\%$.*

***Exempel:** Första dagen på termin 10 var 2 stycken av de 34 läkarstuderande förkylda. Under terminens gång insjuknade ytterligare 23 stycken (vi antar denna gång att varje student kan insjukna endast en gång). Vid studiens start hade vi alltså 32 friska läkarstuderande av vilka 23 stycken har insjuknat under termin 10. Den kumulativa incidensen för förkylning under termin 10 är då $23/32=72\%$.*

2.3. Riskmått

2.3.1. Absolut risk

Ett riskmått som beskriver risken för sjukdom i en viss population anger **absolut risk**.

***Exempel:** När vi säger att den kumulativa missfallsincidensen i en population av gravida kvinnor är 0.02 är detta ett exempel på ett absolut riskmått.*

2.3.2. Riskdifferens

När vi jämför sjukdomsriskerna i två olika populationer genom att beräkna differensen mellan två absoluta riskmått är detta en **riskdifferens**.

***Exempel:** Missfallsrisken jämfördes i två grupper av gravida kvinnor. I grupp 1 var den kumulativa missfallsincidensen 0.02 medan den i grupp 2 var 0.01. Detta ger en riskdifferens på $0.02-0.01=0.01$*

2.3.3. Relativ risk

När vi i stället jämför sjukdomsriskerna i två olika populationer genom att beräkna kvoten mellan två absoluta riskmått är detta en **relativ risk**.

***Exempel:** Missfallsrisken jämfördes i två grupper av gravida kvinnor. I grupp 1 var den kumulativa missfallsincidensen 0.02 medan den i grupp 2 var 0.01. Detta ger en relativ risk på $0.02/0.01=2$.*

2.3.3.1. Oddskvot

Oddset för en viss händelse är kvoten mellan sannolikheten för en händelse och sannolikheten för ej händelse. T.ex. är oddset för att bli sjuk sannolikheten för att bli sjuk genom sannolikheten att förbli frisk. Oddset för att bli sjuk är ett absolut riskmått. Ett relativt riskmått får man genom att beräkna kvoten mellan två odds. Man får då en s.k. **oddskvot** (OR; eng: Odds

Ratio). Oddskvoten är det grundläggande riskmättet i fall-kontrollstudier, vilka beskrivs i kapitel 3.

2.3.3.2. SMR och SIR

Vid jämförelse mellan olika grupper måste man ta hänsyn till eventuella åldersskillnader mellan grupperna, eftersom ålder påverkar incidensen av praktiskt taget alla sjukdomar. Antalet observerade fall i en population kan jämföras med det förväntade antalet fall i populationen. Detta förväntningsvärde kan beräknas utifrån incidensen i en referensbefolkning, efter det att man tagit hänsyn till och justerat för skillnader i ålderssammansättningen. Kvoten mellan observerade och förväntade fall betecknas som standardiserad mortalitetsrat (SMR; eng: *Standardized Mortality Rate*) eller standardiserad incidensrat (SIR; eng: *Standardized Incidence Rate*). Detta riskmått är ytterligare ett exempel på ett relativt riskmått.

Övningar

1. Ange vilken/vilka av de följande personerna som är under risk att få prostatacancer: Man 45 år, har haft astma sedan barndomen, annars frisk. Kvinna 37 år, frisk. Man 56 år, fick diagnos prostatacancer för 3 år sedan.
 2. Du gör en liten cancerstudie som omfattar 5 personer: Person 1 går med i studien år 0 och får cancer år 3. Person 2 går med år 0 och avlider i en bilolycka år 2. Person 3 går med år 1 och får cancer år 2. Personerna 4 och 5 går med år 0 och är fortfarande vid liv när studien avslutas år 5. Hur lång är den totala tiden under risk?
 3. Vid en hälsokontroll av 5000 kvinnor fann man att 25 av dessa hade bröstcancer. Under de närmaste fem åren fick ytterligare 10 av de undersökta kvinnorna bröstcancer. Vilka mått på sjukdomsförekomst kan beräknas? Beräkna dessa.
 4. Under en 4-årsperiod inträffade 532 olyckstillbud bland personer anställda på ett stort biomedicinskt laboratorium. Antal anställda vid periodens början var 520 och 680 vid dess slut. Vilket mått på förekomsten av olyckstillbud kan beräknas? Antag att olyckstillbudena leder till sjukskrivning.
 5. Åren 1970-1973 föddes i en stadsdel i London 832 barn med födelsevikt under 2000 g. Av dessa var 133 dödfödda. Av de levande födda avled 210 under den första månaden efter födelsen. Vilket mått kan beräknas på förekomsten av dödföddhet, respektive dödlighet bland levande födda, för barn med födelsevikt under 2000 g? Beräkna dessa.
 6. På en högstadieskola undersökte man förekomsten av astma genom att skicka ut enkäter till eleverna. Det visade sig att av 112 sjundeklassare hade 10 astma, medan det bara fanns 7 astmafall bland 123 niondeklassarna. Beräkna den absoluta risken för varje årskurs, samt den relativa risken för sjundeklassarna!
 7. I en fall-kontrollstudie fann man att bland 4 sjuka var 3 stycken exponerade för en viss substans, jämfört med 12 exponerade bland 36 friska. Beräkna oddset för att vara sjuk bland exponerade och oexponerade, samt oddskvoten för sjukdom hos exponerade jämfört med oexponerade.
 8. När man studerade dödlighet i lungcancer hos anställda på ett tobaksbolag fann man att dödligheten var lika stor som förväntat när man jämförde med motsvarande ålders-, kön-, och rasgrupp i USA:s befolkning. Vad är SMR i denna studie?
-

3. EPIDEMIOLOGISKA STUDIER

| Type of study | Alternative name | Unit of study |
|------------------------------|--------------------------------|----------------|
| <i>Observational studies</i> | | |
| Descriptive studies | | |
| Analytical studies | | |
| Ecological | Correlational | Population |
| Cross-sectional | Prevalence | Individuals |
| Case-control | Case-reference | Individuals |
| Cohort | Follow-up | Individuals |
| <i>Experimental studies</i> | | |
| | <i>Intervention studies</i> | |
| Randomized controlled trials | Clinical trials | Patients |
| Field trials | | Healthy people |
| Community trials | Community intervention studies | Communities |

3.1. Tidsperspektiv

3.1.1. Tvärsnittsstudier

En tvärsnittsstudie (*eng: cross sectional study*) är en epidemiologisk undersökning som avser förhållanden vid en viss tidpunkt. Detta innebär att man kan beräkna endast prevalens, ej incidens eller kumulativ incidens.

Exempel: En företagsläkare ville undersöka hur utbrett problemet med musarm var hos sekreterarna på hans företag, och gick därför runt en måndag morgon och förhörde sig hos sekreterarna om de hade problem med musarm just den dagen. Av de 19 sekreterare han frågade sade 4 stycken att de hade kännningar av musarm.

3.1.2. Longitudinella studier

Till skillnad från en tvärsnittsstudie följer man i en longitudinell studie (*eng: longitudinal study*) förhållande över tid. Longitudinella studier kan vara **prospektiva** (undersökningen påbörjas innan de fall undersökningen baseras på har inträffat) **retrospektiva** (undersökningen utförs efter det att de fall undersökningen baseras på har inträffat) eller **ambispektiva** (undersökningen omfattar både en retrospektiv och en prospektiv del).

Exempel: När företagsläkaren i exemplet ovan talade med sina kollegor blev de förvånade över att så få av sekreterarna hade besvär. Företagsläkaren funderade ett slag och gick sedan ut följande fredag eftermiddag och förhörde sig om huruvida sekreterarna hade fått problem med musarm under den tid de arbetat på företaget. Denna gången visade det sig att 12 av de 19 sekreterarna hade haft besvär.

3.2. Studiedesign

3.2.1. Kohortstudier

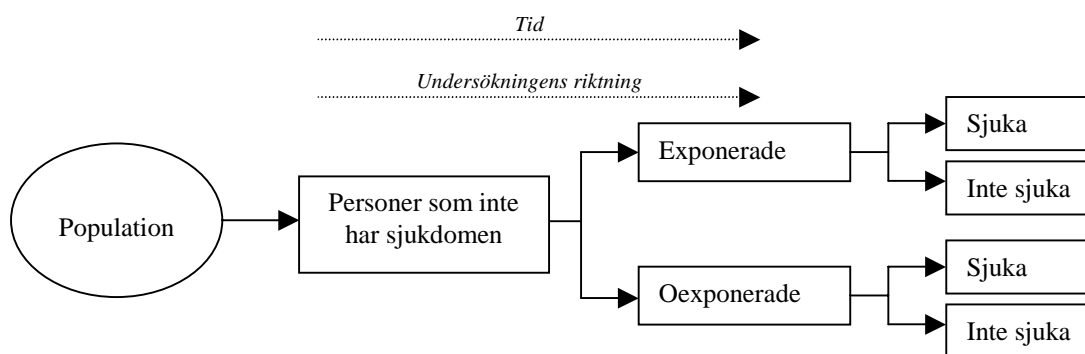
En kohort är en population som har en viss egenskap gemensam, t.ex. anställda på en arbetsplats, födda ett visst år eller exponerade för ett visst ämne. Vid kohortundersökningar (*eng: cohort study, follow-up study*) följes och jämförs insjuknandefrekvensen mellan exponerad och oexponerad kohort. Ofta låter man den oexponerade kohorten utgöras av totalbefolkningen i den studerade staden, länet eller riket.

En kohortstudie kan vara såväl prospektiv som retrospektiv. Ett exempel på en retrospektiv kohortstudie är när man använder sig av gamla personalregister från industrier. Dessa kan ge information om vilka individer som varit utsatta för en viss exponering under gången tid. Med ett sådant register kan en kohort skapas inom vilken man sedan omgående kan studera utfall i form av sjukdoms- och dödsfall. Man kan alltså relativt snabbt få fram resultat, men det kan vara svårt att få fram tillförlitliga uppgifter om exponeringsnivåer, arbetstid, mm.

Vid en prospektiv undersökning har man möjlighet att göra ingående kontroller både av kohortmedlemmarna och exponeringsförhållanden, t.ex. genom särskilda mätprogram. Nackdelen blir här att man måste vänta, ofta avsevärd tid för att följa kohorten genom åren, innan man har några resultat.

I en och samma kohort kan man studera förekomsten av flera olika sjukdomar, men som regel endast en exponering, eftersom man ofta använt just exponeringsbegreppet för att avgränsa sin kohort. Vid ovanliga sjukdomar krävs stora kohorter för att små och måttligt ökade risker skall kunna säkerställas. I många fall är det därför i praktiken omöjligt att använda kohortstudier.

- Man utgår från exponering och tittar på sjukdomsbild.
- Man kan studera flera sjukdomar, men oftast endast en exponering.
- Kan göras så väl retrospektivt som prospektivt.
- Effektiv design vid vanlig sjukdom och sällsynt exponering.
- Relativ risk uttrycks ofta som SMR eller SIR.



Exempel: I syfte att undersöka om yrkesmässig kemisk exponering ökar risken för cancer identifieras de studenter som under perioden 1931-59 avlade examen från kemilinjerna vid Tekniska Högskolan i Stockholm. Den identifierade kohorten följdes i dödsorsaksregistret och det observerade antalet dödsfall i cancer blev 32. Om kemisterna i varje ålder haft samma dödstal (antal avlidna dividerat med medelfolkmängden) som rikets befolkning skulle sammanlagt 24.2 fall ha inträffat. Detta ger $SMR = 32/24.2 = 1.32$.

3.2.2. Fall-kontrollstudier

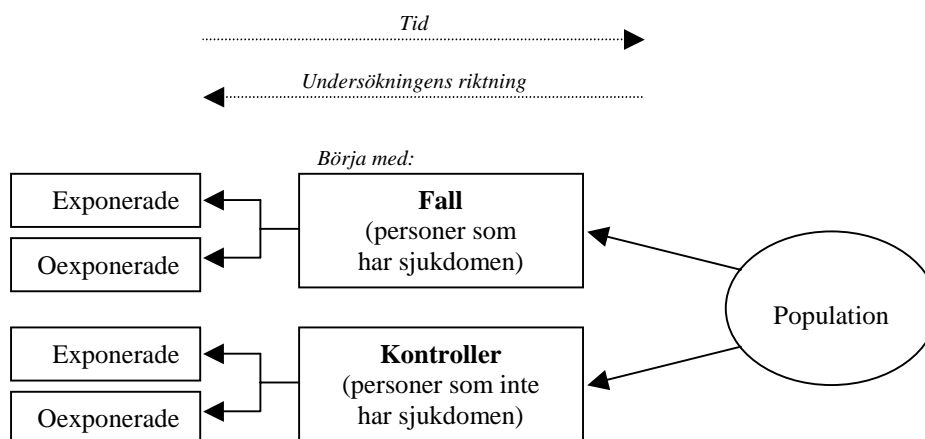
I fall-kontrollstudier (eller fall-referentstudie; eng: *case control study*, *case-referent study*) utgår man från fall av en viss sjukdom. Man väljer därefter ett slumpmässigt urval av kontroller ur den befolkning från vilken fallen rekryterats. Syftet med kontrollgruppen är att den skall spegla normalförekomsten av exponeringen i den studerade populationen. Om fallen utgörs av en patientgrupp på ett sjukhus väljer man ibland patienter på sjukhuset med annan diagnos

som kontrollgrupp. Ibland behöver man matcha kontrollerna med avseende på relevanta confoundingfaktorer (se kap 5). För fall och kontroller jämför man exponeringssituationen för att se om fallen varit exponerade i större utsträckning än kontrollerna.

I en fall-kontrollstudie görs kartläggning av exponering efter det att sjukdomsfallet inträffat. Man kan vid dessa undersökningar endast studera en sjukdom, men man kan kartlägga flera olika exponeringar och livsstilsfaktorer. Metoden är ofta enklare och billigare än kohortstudier och lämpar sig särskilt bra för sällsynta sjukdomar, eftersom man utgår från definierade fall.

Vid val av kontroller är det viktigt att se till att kontrollerna är under risk att bli fall. Man kan t.ex. inte i en studie där sjukdomen är livmodercancer använda män som referenter. Likaså kan man inte välja kvinnor som tar p-piller som kontroller i en studie där utfallet är graviditet.

- Man utgår från sjukdom och tittar på exponeringsbild.
- Man kan studera flera exponeringar, men endast en sjukdom.
- Kan göras prospektivt, men görs oftast retrospektivt.
- Effektiv design vid vanlig exponering och sällsynt sjukdom.
- Relativ risk uttrycks som OR.



Exempel: 1950 erhöles från 20 sjukhus i London information om samtliga lungcancerpatienter. För varje patient valdes en kontroll utan cancer. Kontrollerna var patienter på samma sjukhus och var matchade på kön, ålder och intagningsdag. I studien ingick 649 män och 60 kvinnor med lungcancer, och lika många kontroller. Bland fallen var 647 av männen rökare och 2 var icke-rökare, jämfört med 622 rökare och 27 icke-rökare bland kontrollerna. Oddset för lungcancer bland manliga rökare blir då $647/622=1.04$ och bland manliga icke-rökare $2/27=0.07$. OR för lungcancer för rökare jämfört med icke-rökare blir $1.04/0.07=15$.

3.2.3. Kliniska prövningar

I en klinisk prövning* (eng: *clinical trial*) kan man testa olika doser av ett läkemedel mot varandra. Man kan också testa en eller flera doser mot ingen dos alls. Kännetecknande för

* De kliniska prövningar vi behandlar här är de som kallas **fas III-prövningar**. Vi använder genomgående beteckningen "kliniska prövningar" synonymt med fas III-prövningar.

kliniska prövningar är att behandlingen **randomiseras** till studiedeltagarna. Ofta får de studiedeltagare som hamnar i icke-dos-gruppen en behandling som man säkert vet inte har någon verkan; **placebo**. Att man använder sig av placebo beror bl.a. på att patienter som är med i en studie normalt sett känner sig bättre vid studiens slut än vid studiens början, helt enkelt för att de under studiens gång blivit "ompysslade". Denna psykologiska effekt kallar man **placeboeffekten**.

Ofta känner studiedeltagarna inte till vilken behandling de har fått. Detta kallas för en **blind** studie. I många studier känner inte heller den behandlande läkaren till vilka av deltagarna som har fått aktiv behandling och vilka som har fått placebo. Studien kallas då **dubbelblind**.

Studiens upplägg definieras alltid i ett **studieprotokoll**. Här anger man vem som får och inte får vara med i studien (inklusions- och exklusionskriterier), vilka behandlingar som skall ges och vilka mätningar som skall göras.

När man analyserar data från en klinisk prövning kan man gå tillväga på två olika sätt. I en **per protocol (PP)** analys inkluderar man endast de deltagare som har följt anvisningarna i protokollet, dvs de deltagare som fått behandlingen som planerat. I en **intention to treat (ITT)** analys däremot tar man med data från alla som inkluderats i studien, även om de inte fått behandlingen som man tänkt sig. När man skall generalisera studieresultaten till den underliggande populationen är det viktigt att veta vilken sorts analys som har producerat resultaten.

***Exempel:** För att utvärdera en ny medicin mot högt blodtryck initieras en klinisk prövning. Trettio patienter randomiseras till behandling med en tablett á 5 mg aktiv dos, trettio patienter till behandling med en tablett á 2.5 mg och ytterligare trettio randomiseras till en tablett á 0 g (placebo). Tabletterna ligger i numrerade askar, och varken patienten eller den behandlande läkaren kan avgöra vilken aktiv dos som finns i respektive ask - det är alltså en dubbelblind studie. Blodtryck mäts före första behandlingen, samt vid avslutad studie. I högdosgruppen har det blodtrycket (medelvärde) sjunkit från 170/110 mmHg till 140/80 mmHg, i lågdosgruppen från 175/112 mmHg till 150/105 mmHg och i placebogrupperna från 167/107 mmHg till 148/104 mmHg.*

Övningar

1. Alla prematura barn som föds på Stora Sjukhuset följs upp vid 1, 3 och 5 års ålder med avseende på motorisk och intellektuell utveckling. Undersökningen startade 1987 och planeras omfatta barn födda under perioden 1987-1997. Vilken typ av studie är detta?
 2. Hundra personer med infektiös hepatit och deras närmaste grannar tillfrågades om de hade ätit råa musslor eller ostron under de senaste 3 månaderna. Vilken typ av studie är detta?
 3. Bland 34 tillfrågade hårfrisörskor var prevalensen för huvudvärk av ångor från permanentvätskor 32%. Vilken typ av studie är detta?
 4. 1500 män som arbetade vid Lockheeds flygfabriker undersöktes och diagnostiserades med hjärt-kärlsjukdom 1951. Vart tredje år därefter har de undersökts för att spåra nya sjukdomsfall. Vilken typ av studie är detta?
 5. Bland kvinnorna i lungcancerstudien från exemplet på sidan 10 var 31.7% av de 60 fallen icke-rökare jämfört med 53.3% hos kontrollerna. Beräkna OR för lungcancer hos kvinnorna!
-

4. FELKÄLLOR

4.1. Precision och slumpmässiga fel

Ett tests **precision** (eng: *precision*) beskrivs av skillnaden mellan upprepade mätningar. Fullständig precision definieras som frånvaron av **slumpmässiga fel** (eng: *random errors*). Nedsett precision kan komma som en följd av t.ex. få observationer eller ett "oprecist" mätinstrument.

Låg precision i en epidemiologisk undersökning kan leda till att man felklassificerar individer med avseende på sjukdom eller exponering, vilket leder till att man får en större osäkerhet i sina resultat. Det kan bli svårare att hitta sanna samband, dvs man har svårt att hitta skillnader mellan friska och sjuka även om det i verkligheten finns sådana skillnader.

4.1.1. Punktskattning

En punktskattning (eng: *point estimate*) är ett försök att med hjälp av information från ett slumpmässigt urval från en population skatta en viss parameter hos populationen. Det är viktigt att komma ihåg att punktskattningen bara är just en skattning. Hade man genomfört samma studie på ett annat slumpmässigt urval hade skattningen förmodligen blivit annorlunda.

Exempel: För att skatta medellängden hos Sveriges befolkning väljer vi slumpmässigt ut femhundra invånare och mäter deras längd. Det visar sig att medellängden för dessa invånare är 1.20. Vi antar då att medellängden för hela Sveriges befolkning också är 1.20, vilket är vår punktskattning av medellängden.

4.1.2. Konfidensintervall

Ett vanligt sätt att ange en studies precision är att beräkna konfidensintervallet (eng: *confidence interval*) för punktskattningen. Konfidensintervallets bredd beror bl.a. på antalet individer i studien; ju större stickprov, desto smalare konfidensintervall, och därmed säkrare skattning. Konfidensintervallet är konstruerat så, att om man väljer 100 slumpmässiga urval ur en population och genomför samma mätning på alla urval och beräknar ett 95%-igt konfidensintervall för varje urval kan man förvänta sig att 95 av konfidensintervallen täcker det sanna värdet i populationen.

Exempel: När vi skattade medellängden för Sveriges befolkning räknade vi ut ett 95%-igt konfidensintervall som gick från 0.98 till 1.42. Vanligtvis skriver man då 1.20 (0.98, 1.42).

4.1.3. Styrka

Man kan aldrig med hjälp av statistiska test bevisa att en nollhypotes (ingen effekt av exponering) är sann. Däremot kan man visa att den sannolikt är, eller inte är det.

Eftersom α och β (se tabell nedan) betecknar sannolikheter gäller att de båda är bundna uppåt av ett och nedåt av 0. Man brukar kalla α typ I fel. Ett typ I fel innebär att man hittar en effekt som egentligen inte finns. β å andra sidan kallas typ II fel och innebär att man inte hittar en effekt som faktiskt finns. Statistisk styrka (eng: *power*) betecknar sannolikheten att hitta en effekt som finns, och beräknas genom $1-\beta$.

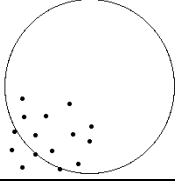
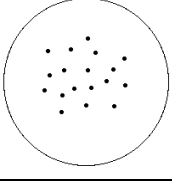
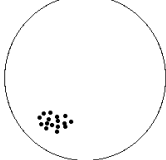
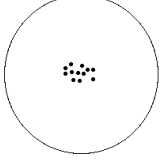
| | | VERKLIGHET | |
|---------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| | | Exponeringen ger EFFEKT | Exponeringen ger INGEN EFFEKT |
| Studien visar... | ...exponeringen ger EFFEKT | OK | α |
| | ...exponeringen ger INGEN EFFEKT | β | OK |

4.2. Validitet och systematiska fel

Systematiska fel (*eng: bias*) uppstår när mätresultaten har en tendens att avvika från det sanna värdet på ett systematiskt sätt (dvs alla mätvärden avviker från det sanna värdet på samma sätt). En studie med hög validitet (*eng: validity*) kännetecknas av att mätinstrumentet mäter det vi avser att mäta. Fullständig validitet definieras som frånvaron av systematiska fel.

Till skillnad från de slumpmässiga felen kan de systematiska felen inte avhjälpas med att man ökar antalet individer i studien.

Exempel: Vid en inspektionsrunda på Barsebäcksverket uppmäts den radioaktiva strålningen på olika arbetsplatser. Tyvärr var det ingen som kontrollerade mätinstrumentet före uppmätningen. Hade man gjort det hade man sett att vid frånvaro av strålning visade instrumentet minus ett. Detta innebär att alla uppmätta värden är en Bq för låga. Här föreligger ett systematiskt fel.

| | Låg validitet | Hög validitet |
|---------------|---|---|
| Låg precision |  |  |
| Hög precision |  |  |

4.2.1. Selektionsbias

"... the relation between exposure and disease is different for those who participate and those who would be theoretically eligible for study but do not participate" (Greenland 1977), dvs de som studeras är inte representativa för hela populationen. Några fall där selektions bias kan uppkomma är när

... man undersöker enbart de som frivilligt anmäler sig till undersökningen.

... man jämför arbetande människor med arbetslösa människor. Det är välkänt att de som har haft ett jobb under en viss period är friskare än resten av befolkningen, som ju också

innehåller personer vilka aldrig kommit in i arbetslivet ("healthy worker selection into employment").

... man gör en tvärsnittsstudie av anställda i en arbetsmiljö som orsakar ohälsa. Man riskerar då en underskattning av risken eftersom de som var känsligast och snabbast blev sjuka redan har försvunnit från arbetsplatsen ("unhealthy worker selection out of employment")

4.2.2. Felklassificering

Felklassificering kan omfatta såväl exponering som sjukdom. Felklassificering av sjukdom kan vara beroende (*eng: differential*) eller oberoende (*eng: non-differential*) av exponering. Likaså kan felklassificering av exponering vara beroende eller oberoende av sjukdom.

| Felklassificering av... | Beroende | Oberoende |
|-------------------------|---|---|
| Sjukdom | T.ex. överdiagnostik av skuldertendinit hos vissa personer eftersom man vet att de har statiska, repetitiva arbeten, vilket medvetet eller omedvetet påverkar diagnostiken. | T.ex. problem med felklassificering av cancerdiagnoser vid användande av dödsorsaksregistret. |
| Exponering | Om det föreligger recall bias eller intervjuarbias (se nedan). | Dålig kvalitet på exponeringsdata, kanske pga dålig enkät, okunnig intervjuare, eller avsaknad av goda mätdata. |
| Resultat i studien | Kan leda till bias som kan ge falskt positiva samband eller stärka nollhypotesen. | Bias som tenderar att stärka nollhypotesen (ingen effekt av exponering). |

4.2.2.1. Recall bias

Man säger att det föreligger en recall bias t.ex. om fallen i en fall-kontrollstudie i högre grad än kontrollerna erinrar sig att de varit utsatta för misstänkta exponeringsfaktorer. Detta kan bero på det rimliga psykologiska förhållandet att man vill finna orsaken till sin ohälsa.

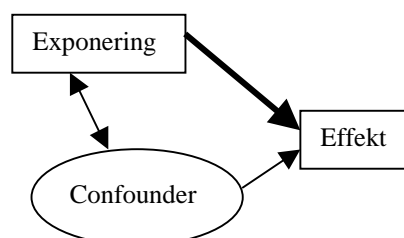
4.2.2.2. Intervjuarbias

Om fallen och kontrollerna (eller exponerade och oexponerade) intervjuas med olika metoder. Ett exempel är att fallen telefonintervjuas medan kontrollerna själv fyller i enkäter. Ett annat exempel är att läkare intervjuar fallen och sekreterare intervjuar kontrollerna. På så sätt kan olika värderingar läggas in i svaren.

4.2.3. Confounding

Exponerade och oexponerade kan skilja sig med avseende på förekomsten av någon annan faktor som i sig påverkar risken att insjukna. Om man inte tar hänsyn till detta i undersökningen får man en typ av systematiskt fel som benämns confounding. Tre saker krävs för att confounding skall kunna föreligga: Confoundingfaktorn skall...

- ...vara associerad med exponeringen
- ...vara en självständig riskfaktor för sjukdomen
- ...inte vara ett mellansteg i kausalkedjan från exponering till effekt



Exempel: En studie visade att kvinnor som använde mycket kräm med solskyddsfaktor hade ökad risk för hudcancer. Det visade sig senare att detta var pga att dessa kvinnor ofta vistades ute i solen. Att vistas i solen var här en confoundingfaktor.

Exempel: Rökning kan ge förhöjt blodtryck. Förhöjt blodtryck ökar risken för hjärt-kärlsjukdomar. Om man vill studera rökningens totala betydelse för förekomsten av hjärt-kärlsjukdomar vore det fel att betrakta förhöjt blodtryck som en confounder eftersom detta utgör ett led i orsakskedjan.

Confounding skall inte förväxlas med **effektmodifiering**, vilket innebär att man har olika risker i olika strata, t.ex. olika risker i olika åldersgrupper. Effektmodifiering, till skillnad från confounding, är ett fynd att rapportera snarare än något man skall försöka justera bort.

Exempel: Det är allmänt känt att rökare har en ökad risk för att insjukna i lungcancer jämfört med icke-rökare. Dock finns det andra exponeringar, som t.ex. asbest, som också ökar risken för lungcancer. Studier har visat att rökning och asbestexponering interagerar med lungcancer, dvs asbestexponering är en effektmodifierare då man studerar rökningens effekt på lungcancer.

| | | Rökare | |
|------------------|-----|--------|-----|
| | | Nej | Ja |
| Asbest-exponerad | Nej | 11 | 123 |
| | Ja | 58 | 602 |

Åldersstandardiserad dödlighet i lungcancer (dödsfall/100.000).

Confounding kan hanteras genom restriktion (dvs att man bara undersöker vissa grupper, t.ex. män) eller matchning i studiedesignen, alternativt genom att i analysen stratifiera eller justera med avseende på confoundingfaktorerna.

4.2.3.1. Matcha

Att matcha betyder att man i en fall-kontroll-studie väljer sina kontroller utefter någon egenskap hos sina fall, och i en kohortstudie väljer sina oexponerade utefter någon egenskap hos sina exponerade. Matchning kan göras dels **individuellt** (eng: *individual matching*), dvs att man för varje 38-årigt fall väljer en 38-årig kontroll, eller på **grupp nivå** (eng: *frequency matching*), dvs att man väljer sina kontroller så att deras åldersdistribution är den samma som den för fallen. Detta gör man för att komma till rätta med eventuell confounding. Om man inte misstänker att det föreligger confounding finns det ingen anledning att matcha! Man skall också hålla i minnet att om man matchar på en faktor som är en effektmodifierare snarare än en confounder kommer man inte att hitta effektmodifieringen.

Har man matchat i sin studiedesign kan man behöva stratifiera (se nedan) på matchningsfaktorn i analysen, annars riskerar man att introducera bias i sina resultat. Detta gäller särskilt i fall-kontroll-studier (se även övning 4 nedan).

4.2.3.2. Stratifiera

Att stratifiera innebär att man gör separata analyser för olika strata, t.ex. att man räknar ut ett riskestimat för män och ett riskestimat för kvinnor. Detta kan vara behövligt om man vill:

- Undersöka huruvida det föreligger confounding
- Undersöka huruvida det föreligger effektmodifiering
- Kontrollera selektionsbias som uppkommer pga matchning
- Undersöka eventuell biologisk interaktion
- Hantera "loss to follow-up" i kohortstudier

4.2.3.3. Justera

Ibland kan det vara praktiskt svårt att matcha eller stratifiera på confounders. Detta kan ske t.ex. om man har många confounders, eller om man inte upptäcker förrän i analysstadiet att det finns confounding i studien. Då är ett alternativ att *justera för confounders* i analysen. Detta innebär att även om man har olika riskestimater i olika strata (t.ex. åldersgrupper) kan man vikta samman dessa till ett riskestimater som är **oberoende av confoundern**.

Exempel: I en randomiserad studie lyckades man inte få jämn åldersfördelning mellan grupperna, utan de behandlade patienterna tenderade till att vara äldre än de patienter som fick placebo. Eftersom ålder i sig var en riskfaktor för sjukdom var det en confounder, och man fick olika riskestimater i åldersgrupperna (se tabellen nedan). Genom att vikta de olika riskestimaten (justera för ålder) kan man dock få ett mer rättvisande riskestimater som är oberoende av ålder.

Justerad riskdifferens:

$$\frac{(106+120) \times 0.076 + (98+85) \times 0.224}{(106+120) + (98+85)} - \frac{(106+120) \times 0.042 + (98+85) \times 0.188}{(106+120) + (98+85)} = 0.035$$

Justerad riskkvot:

$$\frac{(106+120) \times 0.076 + (98+85) \times 0.224}{(106+120) + (98+85)} \bigg/ \frac{(106+120) \times 0.042 + (98+85) \times 0.188}{(106+120) + (98+85)} = 1.33$$

| | Ålder <55 år | | Ålder >55 år | | Totalt | |
|---------------|--------------|---------|--------------|---------|------------|---------|
| | Behandling | Placebo | Behandling | Placebo | Behandling | Placebo |
| Sjuk | 8 | 5 | 22 | 16 | 30 | 21 |
| Frisk | 98 | 115 | 76 | 69 | 174 | 184 |
| Totalt | 106 | 120 | 98 | 85 | 204 | 205 |
| Risk | 0.076 | 0.042 | 0.224 | 0.188 | 0.147 | 0.102 |
| Riskdifferens | 0.034 | | 0.036 | | 0.045 | |
| Riskkvot | 1.81 | | 1.19 | | 1.44 | |

Övningar

- Tre skolläkare slog vad om vems elever som var längst. Skolläkare A, som var väldigt sugen på att vinna, monterade sitt måttband lite för långt ner på väggen. På så vis uppmätte han varje elev att vara 2 cm längre än vad eleven egentligen var. Vilken sorts fel (förutom rent etiskt!) blev det i läkare A:s mätningar?
- Skolläkare B tog inte vadet så allvarligt, och mätte sina elever ganska slarvigt. Ibland läste hon av en cm för mycket, ibland en för lite. Vilken sorts fel blev det i läkare B:s mätningar?
- Skolläkare C passade på att göra sina mätningar under skolans idrottsdag eftersom en del av eleverna då var borta och han inte behövde mäta så många. Tyvärr var det nu så att de elever som deltog i idrottsdagen var längre än medelvärdet, och skolläkare C fick alltså ett alldeles för lågt värde i sina mätningar. Vilken sorts bias förekommer i läkare C:s mätningar?

4. Antag att du har en population som ser ut som tabellen nedan. Beräkna riskkvoterna för varje kön, samt för hela gruppen om du gör I) en **kohortstudie** där du slumpmässigt väljer 10% ur populationen II) en **kohortstudie** där du väljer 10% ur populationen, men på ett sådant vis att du får lika många exponerade män som oexponerade män, och lika många exponerade kvinnor som oexponerade kvinnor, dvs där du matchar på kön III) en **fall-kontrollstudie** där du använder dig av alla tillgängliga fall, och matchar kontrollerna på kön.

| | Män | | Kvinnor | |
|----------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | Exponerade | Oexponerade | Exponerade | Oexponerade |
| Fall på ett år | 4,500 | 50 | 100 | 90 |
| Totalt antal | 900,000 | 100,000 | 100,000 | 900,000 |

5. Sant eller falskt: Ett 90% konfidensintervall är bredare än ett 95% konfidensintervall.
6. Sant eller falskt: När man tar stickprov från en population blir konfidensintervallet bredare ju större stickprov man tar.

5. DIAGNOSTISKA TEST

5.1. Sensitivitet och specificitet

Ett test med hög **sensitivitet** (*eng: sensitivity*) är ett test som hittar de sanna positiva och inte producerar för många falska negativa. Ett test med hög **specificitet** (*eng: specificity*) är ett test som identifierar sanna negativa och inte producerar för många falska positiva. Ofta har man en balansgång mellan sensitivitet och specificitet. Höjer man sensitiviteten sjunker specificiteten och vice versa.

Sensitivitet och specificitet är egenskaper hos det test man utför, och är oberoende av hur vanlig eller ovanlig sjukdomen är i den studerade populationen.

| |
|--|
| <p>Sensitivitet Sannolikheten att en sjuk individ blir klassificerad som sjuk</p> |
| <p>Specificitet Sannolikheten att en frisk individ blir klassificerad som frisk</p> |

5.2. Positivt och negativt prediktivt värde

Sannolikheten för sjukdom, givet ett testresultat, kallas för testets prediktiva värde. Det positiva prediktiva värdet definieras som sannolikheten för sjukdom hos en patient med ett positivt provsvar. Motsvarande är det negativa prediktiva värdet sannolikheten att inte ha sjukdomen när testet är negativt.

Det positiva och negativa prediktiva värdet är en egenskap hos populationen, och är oberoende av testets sensitivitet och specificitet.

| |
|---|
| <p>Positivt prediktivt värde Sannolikheten att en individ med ett "sjukt" provsvar verkligen är sjuk</p> <p>Negativt prediktivt värde Sannolikheten att en individ med ett "friskt" provsvar verkligen är frisk</p> |
|---|

| | | SJUKDOM | | | |
|------|---|----------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------|
| | | + | - | | |
| TEST | + | a | b | → | Positivt = $a/(a+b)$ |
| | - | c | d | → | Negativt = $d/(c+d)$ |
| | | ↓ | ↓ | | |
| | | Sensitivitet $a/(a+c)$ | Specificitet $d/(b+d)$ | | |

Exempel: Se tabellen här bredvid. I (I) och (II) har man använt samma test på två olika sjukdomar, en vanligare än den andra. Eftersom testet är detsamma förändras ej sensitivitet och specificitet, men eftersom sjukdomarna är olika vanliga får man olika positiva och negativa prediktiva värden.

| | | I Sjukdom | | II Sjukdom | |
|------|---|--------------|------|---------------|------|
| | | + | - | + | - |
| Test | + | 150 | 750 | 150 | 375 |
| | - | 150 | 3000 | 150 | 1500 |
| Se | | 0.50 | | 0.50 | |
| Sp | | 0.80 | | 0.80 | |
| +PV | | 0.17 | | 0.29 | |
| -PV | | 0.95 | | 0.91 | |

Övningar

1. Beräkna sensitivitet, specificitet samt prediktiva värden ur tabellen nedan.

| | | Sant värde | |
|------|---|------------|----|
| | | + | - |
| Test | + | 160 | 2 |
| | - | 40 | 98 |

6. REFERENSER

Epidemiologi - Grundläggande principer och metoder (Lennart Gustafsson, Bengt Hållberg och Stig Wall) Umeå Universitet, 1980.

Grunderna i epidemiologi (Anders Ahlbom och Staffan Norell) Studentlitteratur, 1987.

Grundläggande epidemiologi (R Beaglehole, R Bonita och T Kjellström) Studentlitteratur, 1995.

Modern epidemiology (Kenneth Rothman) Lippincott-Raven, 1998.

Bild på sidan 4 är hämtad ur *Epidemiologi - Grundläggande principer och metoder*. Övriga bilder är hämtade ur *Grundläggande Epidemiologi*.

7. LÖSNINGAR

Att mäta hälsa och sjukdom

1. Man 45 år.
2. $3+2+1+5+5=16$ år under risk
3. Prevalens vid första hälsokontrollen= $25/5000=0.5\%$
Kumulativ incidens under 5-årsperioden= $10/(5000-25)=0.002$
Man kan också beräkna incidensen genom att anta att alla tio kvinnorna fick cancer efter halva tiden: $10/(4965*5+10*2.5)=0.0004$ fall/år.
4. Antal anställda i medeltal kan uppskattas till $(520+680)/2=600$. Bortse från sjukskrivningar, dvs alla är under risk under hela 4-årsperioden och kan således råka ut för mer än ett olyckstillbud. Total tid under risk= $600*4=2400$ personår. Incidensen= $\text{Antal olyckstillbud}/\text{Total tid under risk}=532/2400=0.22$, dvs 0.22 olyckstillbud per personår. Tolkningen av incidensen är att en genomsnittlig anställd som arbetar i $1/0.22=4.5$ år på laboratoriet kan förvänta sig att råka ut för ett olyckstillbud. Kumulativ incidens kan inte beräknas i en öppen population.
5. Prevalens dödfödda= $133/832=16\%$
Kumulativ incidens avlidna under första levnadsmånaden= $210/(832-133)=30\%$
Här kan man inte beräkna incidens, eftersom det inte är rimligt att anta att barnen dog jämnt fördelat över första månaden - risken torde vara högre de första dagarna.
6. Den absoluta risken i klass 7 är $10/112=9\%$ och i klass 9 är den $7/123=6\%$. Den relativa risken är $9/6=1.5$.
7. Oddset för de exponerade är $3/12=0.25$ och för de oexponerade $1/24=0.04$. Oddskvoten blir $0.25/0.04=6$.
8. SMR är det observerade antalet genom det förväntade. Eftersom det observerade antalet var lika stort som det förväntade är $SMR=1$.

Epidemiologiska studier

1. Prospektiv kohortstudie
2. Retrospektiv fall-kontrollstudie
3. Tvärsnittsstudie
4. Prospektiv kohortstudie
5. Odds hos exponerade (rökare)= $41/28=1.46$ och hos oexponerade (icke-rökare)= $19/32=0.59$.
 $OR=1.46/0.59=2.47$.

Felkällor

1. Systematiskt fel (bias)
2. Slumpmässigt fel
3. Selektionsbias
4. I) Om man väljer 10% av populationen slumpmässigt kan man vänta sig att stickprovet ser ut ungefär som i tabellen nedan. Riskkvoten för män blir då $0.005/0.0005=10$, och för kvinnor $0.001/0.0001=10$. För den totala populationen blir riskkvoten

$$\frac{450+10}{90,000+10,000} / \frac{5+9}{10,000+90,000} = 33$$

| | Män | | Kvinnor | |
|----------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | Exponerade | Oexponerade | Exponerade | Oexponerade |
| Fall på ett år | 450 | 5 | 10 | 9 |
| Totalt antal | 90,000 | 10,000 | 10,000 | 90,000 |
| 1-års-risk | 0.005 | 0.0005 | 0.001 | 0.0001 |

II) Väljer man i stället 10% av populationen, men på ett sådant vis att man matchar på kön kommer stickprovet i stället att se ut som tabellen nedan. Riskkvoterna inom könen kommer att bli samma som ovan, men den sammanslagna riskkvoten blir i stället

$$\frac{450 + 10}{90,000 + 10,000} / \frac{45 + 1}{90,000 + 10,000} = 10$$

| | Män | | Kvinnor | |
|----------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | Exponerade | Oexponerade | Exponerade | Oexponerade |
| Fall på ett år | 450 | 45 | 10 | 1 |
| Totalt antal | 90,000 | 90,000 | 10,000 | 10,000 |
| 1-års-risk | 0.005 | 0.0005 | 0.001 | 0.0001 |

III) Slutligen, om man gör en matchad fall-kontrollstudie kan man vänta sig ett stickprov enligt tabellen nedan (antalet kontroller i de exponerade respektive oexponerade grupperna får man fram genom att utnyttja att 90% av männen och 10% av kvinnorna är exponerade). Oddskvoten (som ju är den relativa risk man räknar i fall-kontrollstudier) för män blir $(4,500 \times 455) / (4,095 \times 50) = 10$ och för kvinnor $(100 \times 171) / (19 \times 90) = 10$. Den sammanslagna oddskvoten blir

$$\frac{(4,500 + 100) \times (455 + 171)}{(4,095 + 19) \times (50 + 90)} = 5$$

| | Män | | Kvinnor | |
|------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | Exponerade | Oexponerade | Exponerade | Oexponerade |
| Fall | 4,500 | 50 | 100 | 90 |
| Kontroller | 4,095 | 455 | 19 | 171 |

5. Falskt
6. Falskt

Diagnostiska test

1. Sensitivitet = $160 / (160 + 40) = 80\%$
 Specificitet = $98 / (98 + 2) = 98\%$
 Positivt prediktivt värde = $160 / (160 + 2) = 99\%$
 Negativt prediktivt värde = $98 / (98 + 40) = 71\%$