

BEGREBSLISTE

Epidemiologi og biostatistik

Af Alexander Emil Kaspersen



AARHUS UNIVERSITET

Indhold

Generelle begreber	4
Målpopulation (population)	4
Studiepopulation (sample)	4
Eksposering (exposure)	4
Udfald (outcome)	4
Kausalitet	4
Hills retningslinjer (Hills kriterier)	4
Hypotese	5
Nulhypotese (null hypothesis, H_0)	5
Alternative hypotese/eksperimentelle hypotese (alternative hypothesis, H_1)	5
Statistiske begreber	5
Variabel	6
Level of measurement	6
Fordelinger/frekvensdistributioner (frequency distributions)	6
Normalfordelingen (normal distribution)	7
Binomialfordelingen (binomial distribution)	7
Analyser	7
Parametrisk analyse	7
Non-parametrisk analyse	7
Spredning (standard deviation, SD)	7
Sandard error (SE)	8
Konfidensinterval/sikkerhedsinterval (confidence interval, CI)	8
Prædiktionsinterval (prediction interval, PI)	8
Transformation	8
Z-test	9
Deskriptive mål	9
Proportion	9
Middelværdi/gennemsnit (mean)	9
Median	9
Modus	10
Fraktiler (quantiles)	10
Kvartiler (quartiles)	10
Percentiler (percentiles)	10
Hyppighedsmål	10
Prævalensproportion (PP)	10
Incidensproportion (IP)	10
Kumuleret incidensproportion (KIP)	11
Incidensrate (IR)	11
Incidensrateratio (IRR)	11
Mortalitetsrate (MR)	11
Associationsmål	11
Relativ risiko/risikoratio (RR)	11
Odds ratio (OR)	11

Hazard ratio (hazard ratio, HR)	12
Risikodifferens	12
Regressionsanalyse	12
Lineær regression	12
Regressionkoefficient (regression coefficient, β)	12
Korrelationskoefficient (correlation coefficient, r)	13
Indikatorvariabel (indicator variable)	13
Referencegruppe (baseline group)	13
Logistisk regression	13
Cox-regression (proportional hazards regression)	13
Epidemiologiske begreber	13
Bias	13
Informationsproblemer	14
Tilfældige fejl/måleusikkerhed (random errors)	14
Systematiske fejl/målebias (systematic errors)	15
Falsk positivt resultat	15
Falsk negativt resultat	15
Sensitivitet	15
Specificitet	15
Ikke-differentieret misklassifikation	16
Differentieret misklassifikation	16
Selektionsproblemer	17
Stikprøverepræsentativitet (sampling bias)	17
Bortfald	17
Healthy worker bias	18
Allokeringsbias/tildelingsbias (allocation bias)	18
Tabt til follow-up (loss to follow-up)	19
Attrition bias	19
Effektmålsmodifikation/effektmodifikation/interaktion (effect measure modification)	19
Konfunder (confounding, confounding variable)	19
Stratificering	20
Standardisering	20
Residualconfounding (residual confounding)	20
Letalitet (case fatality)	20
Mortalitet/dødelighed	20
Total dødelighed (all-cause mortality)	21
Morbiditet/sygelighed	21
Fekunditet	21
Fertilitet	21
Validitet	21
Intern validitet	21
Ekstern validitet/generalisering	21
Studiedesigns	22
Randomiseret kontrolleret studie (randomized controlled trial, RCT)	22
Follow-up-studie/kohortestudie (follow up study, cohort study)	22
Case-kontrol-studie (case control study)	24

Case-non-case	25
Case-base/case-density	25
Case-cohort	25
Tværsnitsstudie (cross-sectional study)	25
Økologisk studie	26
Metaanalyse	26

Generelle begreber

Målpopulation (population)

En undersøgelses målpopulation er de personer, som man gerne vil undersøge.

Studiepopulation (sample)

En undersøgelses studiepopulation er de personer, der indgår i undersøgelsen. Studiepopulationen omfatter altså de personer, som man ved en tilfældig stikprøve har udtaget fra målpopulationen, og som derfor repræsenterer individerne i målpopulationen.

En studiepopulation kan være:

- en **stikprøvepopulation**
- en **kohorte**
- en **åben studiepopulation**

Eksponering (exposure)

Eksponering er, sammen med udfald, et centralt begreb i årsagssammenhænge og udgøres af en **uafhængig variabel**. I sygdomssammenhæng kan eksponeringen være en **ætiologi** (årsag til sygdom) eller en **behandling**.

Udfald (outcome)

Udfald er, sammen med eksponering, et centralt begreb i årsagssammenhænge og udgøres af en **afhængig variabel**. I sygdomssammenhæng kan udfaldet være en **sygdom**.

Kausalitet

En kausal sammenhæng udtrykker ??????????

Hills retningslinjer (Hills kriterier)

Retningslinjer som bør indgå i en vurdering af årsagssammenhæng:

- **Tidsmæssig konsistens**
Årsager kommer før konsekvenser.
- **Plausibilitet**
Om det er rimeligt at antage, at hypotesen kunne være korrekt.
- **Associationens styrke**
Styrken afhænger af mange faktorer, men en stærk association kan vanskeligt forklares ved confounding alene.
- **Dosis-respons-sammenhæng**
Hvis incidensen stiger med stigende eksponering, kan det tale for en årsagssammenhæng.
- **Eksperimentel evidens**
Det randomiserede kontrollerede studie kan ikke anvendes på mennesker til at studere mulige sundhedsskadelige faktorer. Resultater af dyreforsøg kan ikke uden videre translateres (overføres) til mennesker.

- **Konsistens mellem flere undersøgelser**

Hvis flere undersøgelser i forskellige populationer peger i samme retning, styrker det formodningen om en årsagssammenhæng, men der kunne også være tale om samme grad af confounding i flere undersøgelser. Forskellige resultater (inkonsistente fund) komplicerer vurderingen, men de kunne skyldes forskellig hyppighed af andre medvirkende og konkurrerende årsager.

- **Specificitet**

Hvis en eksponering er associeret med et specifikt udfald, skulle det tale for en årsagssammenhæng. Kriteriet må dog opgives, idet mange eksponeringer har mange udfald og omvendt.

- **Analogi**

Hvis en eksponering eksperimentelt kan vises at fremkalde en sygdom hos mus, støtter det en antagelse om, at den også gør det hos mennesker.

Hypotese

En hypotese er et udsagn om et kausalt forhold. I et konkret projekt vil hypotesen beskrive undersøgelsens fokus – et spørgsmål, som søges besvaret eller belyst. En undersøgelses hypotese skal realistisk kunne belyses af undersøgelsens data. Som resultat af en konkret undersøgelse kunne man forestille sig, at hypotesen kunne blive enten:

- Verificeret/bevist
- Bestyrket
- Hverken-eller
- Afsvækket
- Falsificeret/modbevist

Man vil dog imidlertid holde sig for øje, at en epidemiologisk undersøgelse ikke definitivt giver bevis for en hypotese.

Hypoteser:

- Nulhypotese
- Alternative hypotese

Nulhypotese (null hypothesis, H_0)

Alternative hypotese/eksperimentelle hypotese (alternative hypothesis, H_1)

Statistiske begreber

Variabel

Variable er ting der kan ændre sig eller variere mellem mennesker, lokationer eller tid. De fleste hypoteser kan udtrykkes ved to variable: en foreslået årsag (eksponering) og et foreslået udfald.

En variabel kan være:

- En **uafhængig variabel** (independent/outcome variable) er en variabel, som vi tror er årsagen, idet dens værdi ikke afhænger af nogen anden variabel.
- En **afhængig variabel** (dependent/predictor variable) er en variabel, som vi tror er en effekt, fordi værdien af denne variabel afhænger af årsagen (den uafhængige variabel).
- En **konfounder** (confounding variable)

Level of measurement

Level of measurement er sammenhængen mellem, hvad der bliver målt og tallene som repræsenterer, hvad der bliver målt. Det er en form for klassifikation der beskriver informationen i de værdier der er tildelt den enkelte variabel.

Variable/data kan være:

- **Kontinuerlige** (continuous variable/data)
 - **Interval** data (punkterne er ikke arbitrære i forhold til hinanden. Har ikke et naturligt nulpunkt)
 - **Ratio** data (har et naturligt nulpunkt)
- **Kategoriske** (categorical variable/data)
 - **Nominale** kategorier er kategorier uden naturlig rækkefølge/rang (vilkårlige, der kan ikke tages et gennemsnit eller median). Disse kan være:
 - **Dikotome/binære** (binary) (to kategorier)
 - Flere kategorier
 - **Ordinale** kategorier er kategorier med en naturlig rækkefølge/rang (der kan ikke tages et gennemsnit, men der kan findes en median). Punkterne på en ordinal skala er arbitrære i forhold til hinanden (hvor langt der er mellem de enkelte punkter vides ikke), men har en naturlig orden/rækkefølge.

Fordelinger/frekvensdistributioner (frequency distributions)

Typer af fordelinger:

- Normalfordelingen (normal distribution)
- Binomialfordelingen (binomial distribution)

Måder hvorpå en symmetrisk fordeling kan afvige fra det normale:

- **Asymmetrisk fordeling**/skæv fordeling (skew)
 - Positivt skæv/**højreskæv** (positively skewed)
 - Negativt skæv/**venstreskæv** (negatively skewed)
- Grad af spidshed (kurtosis)
 - Platykurtic distribution

- Leptokurtic distribution

En asymmetrisk fordeling/skæv fordeling (skewed) kan være højreskæv (positively skewed), hvor de hyppigste værdier er sammenklumpede i den lave ende af skalaen, og hvor "halen" peger mod de højere (og mere positive) værdier. En asymmetrisk fordeling kan også være venstreskæv, hvor de hyppigste værdier er sammenklumpede i den høje ende af skalaen, og hvor "halen" peger mod de lavere (og mere negative) værdier.

Normalfordelingen (normal distribution)

Normalfordelingen er en kontinuert fordeling.

Nogle biologiske mål er ofte tilnærmelsesvis normalfordelt, og fordelingen beskrives godt ved to parametre, nemlig middelværdi og spredning. Hyppigt er fordelingen imidlertid højreskæv, dvs. at fordelingen er asymmetrisk med en lang "hale" til højre. I så fald giver middelværdi og spredning en dårlig beskrivelse af fordelingen, og man vil forsøge at få fordelingen til at ligne en normalfordeling vha. transformation.

Binomialfordelingen (binomial distribution)

Binomialfordelingen beskriver fordelingen af en stikprøve for en proportion og er en diskret fordeling.

Analyser

Typer af analyser:

- Parametrisk analyse
- Non-parametrisk analyse

Parametrisk analyse

Non-parametrisk analyse

Spredning (standard deviation, SD)

Spredningen er et mål for variationen i et datasæt (studiepopulationen) og tager udgangspunkt i gennemsnittet. Spredningen siger altså noget om, hvor godt gennemsnittet repræsenterer datasættet.

Middelværdi og spredning giver en god sammenfattende beskrivelse, hvis data faktisk er normalfordelt, men ikke hvis fordelingen er skæv (skewed).

Standard error (SE)

Standard error er et mål for variationen af gennemsnit for flere datasæt (sample means) indhentet fra den samme population (målpopulationen). Standard error svarer så at sige til standarddeviationen, men for en hel population (hvorfra man kan tage et utal af stikprøver, der vil give forskellige gennemsnit (sample means)). Dvs. SE svarer til SD for sample means fra målpopulationen.

Standard error er derfor et abstrakt begreb der dækker over afvigelsen af hver stikprøve (studiepopulationen), som er taget fra målpopulationen, fra det "sande" gennemsnit i målpopulationen (population mean). Det ville være åndssvagt og urealistisk at indhente massevis af datasæt/stikprøver (samples), hvorfor SE udregnes som en matematisk tilnærmelse/approximation. Dette sker med baggrund i en viden om, at når datasæt bliver store, så vil distributionen af stikprøverne være normalfordelte med et gennemsnit lig det "sande" gennemsnit af alle stikprøverne/datasættene for målpopulationen.

Standard error beregnes på forskellig måde, alt efter om der er tale om et estimat af:

- en kontinuert egenskab (f.eks. gennemsnit)
- en sygdomshyppighed (f.eks. proportion, odds, odds ratio eller relativ risiko)
- en forskel mellem to grupper (f.eks. differens af middelværdi/gennemsnitlig forskel (mean difference) eller risikodifferens)

Konfidensinterval/sikkerhedsinterval (confidence interval, CI)

Et konfidensinterval er en type af intervalestimat (dvs. beregningen af et værdiinterval for en populationsparameter ud fra stikprøvedata), og står således i kontrast til et punktestimat, der giver en enkelt værdi.

For et givent deskriptivt mål, hyppighedsmål eller associationsmål udregnet for en given stikprøve er konfidensintervallet et interval af værdier der, i en bestemt andel af stikprøver (f.eks. 95 %), indeholder den sande værdi af det udregnede mål.

Det typiske konfidensinterval er et 95 %-konfidensinterval (95 %-CI), hvor intervallet i 95 % af tilfældene vil indeholde den sande værdi, mens 5 % af tilfældene ikke vil indeholde den sande værdi.

Prædiktionsinterval (prediction interval, PI)

Et prædiktionsinterval er en type af intervalestimat (se konfidensinterval), og står således i kontrast til et punktestimat. Prædiktionsintervallet repræsenterer usikkerheden i at forudsige værdien af en enkelt fremtidig observation fra en population, baseret på distributionen af tidligere observationer.

Antagelser for, at et validt prædiktionsinterval kan beregnes, er normalfordelte data.

Transformation

Man transformerer ved beregning af SE, konfidensinterval og z-værdi ved følgende associationsmål:

- Incidensrate (IR)
- Relativ risiko (RR)
- Odds ratio (OR)
- Incidensrateratio (IRR)
- Hazard ratio (HR)

Transformation sker for disse associationsmål, idet der er tale om relative størrelser. Ved ratio-mål er sikkerhedsintervallet asymmetrisk, og der bør foretages en logaritmisk transformation.

Z-test

z-værdi
P-værdi

Deskriptive mål

Typer af deskriptive mål:

- Proportion
- Gennemsnit/middelværdi (mean)
- Median
- Fraktiler
 - Kvartiler
- Modus

Proportion

Er en måde at udtrykke relativ frekvens på. En anden måde at udtrykke relativ frekvens på er ved procentsats/procentdel.

Middelværdi/gennemsnit (mean)

Er misvisende hvis fordelingen af data er skæv (skewed). Bruges ved kontinuerte data og når data er normalfordelt.

Median

Medianen findes ved at udregne den midterste værdi givet ved den $\frac{n+1}{2}$ de værdi af de ordnede observationer (sorteret efter størrelse), hvor n er antallet af observationer. Medianen er således tallet der medfører, at halvdelen (50%) af distributionen af observationer ligger under medianen og halvdelen over den. I en symmetrisk fordeling, f.eks. normalfordelingen, vil medianen svare til middelværdien.

Er medianen således større end middelværdien, vil fordelingen være højreskæv. Medianen bruges derfor typisk, når fordelingen af data er skæv (skewed).

Modus

Er den oftest observerede værdi i et sæt observationer (den typiske værdi). Bruges bl.a. når hverken et gennemsnit eller en median giver mening.

Fraktiler (quantiles)

Er værdier der inddeler et datasæt i lige dele.

Typer af fraktiler:

- Kvartiler (4 lige store dele)
- Percentiler (100 lige store dele)

Kvartiler (quartiles)

Er en speciel slags fraktiler. Er en betegnelse for de tre værdier der deler et datasæt, ordnet efter størrelse, ind i fire lige store dele.

De tre kvartiler omfatter:

- Den øvre kvartil (75 % af observationerne ligger herunder)
- Medianen (50 % af observationerne ligger herunder)
- Den nedre kvartil (25 % af observationerne ligger herunder)

Percentiler (percentiles)

Er en speciel slags fraktiler, der deler et datasæt, ordnet efter størrelse, ind i 100 lige store dele. 25 %-, 75 %- og 50 %-percentilerne svarer til øvre og nedre kvartil samt medianen.

Hyppighedsmål

Typer af hyppighedsmål:

- Prævalens (siger noget om hvor mange der *har* denne sygdom)
 - Prævalensproportion (PP)
- Incidens (siger noget om hvor mange der *får* denne sygdom)
 - Incidensproportion (IP)
 - Kumuleret incidensproportion (KIP)
 - Incidensrate (IR)
 - Incidensrateratio (IRR)
 - Mortalitetsrate (MR)

Prævalensproportion (PP)

Incidensproportion (IP)

Kumuleret incidensproportion (KIP)
Risikoen for at blive syg inden for en periode.

Incidensrate (IR)
Den "hastighed", hvormed nye sygdomstilfælde opstår.

Incidensrateratio (IRR)

Mortalitetsrate (MR)

Associationsmål

Typer af associationsmål:

- Relativ risiko (RR)
- Odds ratio (OR)
- Hazard ratio (HR)
- Risikodifferens
- Ætiologisk fraktion

Relativ risiko/risikoratio (RR)

Risikoratio er en alternativ betegnelse som kan benyttes, idet RR udtrykker ratioen af risikoen for den eksponerede delt med risikoen for den ueksponerede.

Odds ratio (OR)

Odds ratio (OR) bruges som det foretrukne associationsmål i case-kontrol-studier, idet kontrollerne i et case-kontrol-studie typisk repræsenterer en ukendt fraktion af målpopulationen. Det er derfor ikke muligt at estimere risikoen for udfaldet (og dermed risikodifferens og risikoratio).

For et sjældent udfald (hvor sandsynligheden for at udfaldet ikke sker er tæt på 1) er OR omtrent lig relativ risiko (RR), da odds er omtrent lig risikoen.

OR er altid længere væk fra 1 end den tilsvarende RR.

For OR eksisterer sammenhængen, at OR for forekomst af sygdom er den reciprokke værdi af OR for udeblivelse/ikke-forekomst af sygdom ($OR_{\text{syg}} = 1/OR_{\text{rask}}$). Dette forhold eksisterer ikke for RR.

Hazard ratio (hazard ratio, HR)

Hazard ratio er nært beslægtet med incidensrateratio, men HR udtrykker den øjeblikkelige incidens, altså et øjebliksbillede, mens en incidensrate estimerer incidensen over en periode. HR kan fortolkes som en incidensrateratio (IRR) men kun under forudsætning af, at hazard ratioerne i de to eksponeringsgrupper er proportionale (dvs. konstante gennem follow-up-tiden). Idet hazard ratioen beskriver et øjebliksbillede bliver fortolkningen altid at der er tale om en umiddelbar/øjeblikkelig risiko.

Risikodifferens

Regressionsanalyse

Typer af regression:

- Lineær regression
 - Simpel lineær regression
 - Multipel lineær regression
- Logistisk regression
- Cox-regression (Poisson regression)

Lineær regression

Typer af lineær regression:

- Simpel lineær regression
- Multipel lineær regression

Regressionkoefficient (regression coefficient, β)

Korrelationskoefficient (correlation coefficient, r)**Indikatorvariabel (indicator variable)**

Variabel der tildeles kategoriske variable ved multipel regressionsanalyse.

Referencegruppe (baseline group)

Er i multiple regressionsmodeller den gruppe, med hvilken de andre grupper sammenlignes med. Er typisk den ueksponerede kategori.

Logistisk regression

Cox-regression (proportional hazards regression)

Cox-regression er en regressionsmodel til analyse af data af incidensratetype og er den mest brugte regressionsmodel til analyse af overlevelsedata.

Som associationsmål benyttes hazard ratio (HR), der ofte kan fortolkes som en incidensrateteratio (IRR). Ved follow-up-undersøgelser med varierende observationstid bliver målet for udfald incidensrater og associationsmålet incidensrateteratio. Modellen forudsætter, at incidensrateteratio eller hazard ratio er konstant gennem opfølgningstiden.

Epidemiologiske begreber

Bias

Bias kan oversættes til skævhed og kan defineres som enhver systemisk fejl som resulterer i et fejlagtigt estimat af den sande effekt af en eksponering på det interessante udfald. Effekten af bias vil være enten en over- eller underestimering af den sande værdi, afhængig af retningen af den systemiske fejl.

Resultaterne af et epidemiologisk studie kan repræsentere den sande effekt af en eksponering på udviklingen af det interessante udfald, men det er vigtigt altid at overveje, om resultaterne kan skyldes en alternativ forklaring. Sådanne alternative forklaringer kan være forårsaget af bias (eller tilfældigt eller som resultat af confounding), og dette kan føre til konklusion af en statistisk sammenhæng, selvom en sådan ikke eksisterer eller alternativt, konklusion af ingen sammenhæng, selvom en sådan faktisk eksisterer. Dette er overvejelser, man må gøre sig både ved design af studiet og ved analyse af resultaterne, således at effekten af bias kan minimeres.

Typer af bias:

- Målebias/nøjagtighed/validitet (accuracy, bias)
- Målevariation/præcision/usikkerhed (reliability, precision)
 - Intraobservatør-variation (intraobserver variation)
 - Interobserver-variation (interobserver variation)
- Biologisk korttidsvariation
- Recall-bias

Recall-bias

Informationsproblemer

Informationsproblemer er problemer opstået på baggrund af forkert information om individerne i stikprøven. Denne information afhænger af, måden hvorpå den er indsamlet. Informationen kan være indsamlet vha. måleinstrumenter eller vha. spørgeskemaer.

Ved information indsamlet vha. måleinstrument taler man om målefejl (errors in measurement). Målefejl kan enten være:

- **Tilfældige fejl/måleusikkerhed (random errors)**

Tilfældige fejl kan forårsages af enhver art af et antal uforudsigelige og ukendte variationer i eksperimentet. Rent praktisk betyder måleusikkerhed, at et middelværdiestimat bliver mere usikkert bestemt (større standard deviation), men det vil ikke medføre bias. Tilfældige fejl kan minimeres ved at midle (beregne et gennemsnit) over gentagne målinger. Man taler om **præcision/usikkerhed (reliability, precision)**, idet et eksperiment eller et måleinstrument/en målemetode, med et lavt antal tilfældige fejl, siges at have en høj grad af præcision. Præcision refererer således til den grad af overensstemmelse mellem måleresultater, som et eksperiment, test eller enhver målemetode udviser ved gentagne målinger.

- **Intraobservatør- og interobservatør-variation (intra- og interobserver variation)**

En person, der måler den samme parameter flere gange, får ikke præcis samme resultat hver gang (intraobservatør-variation), og forskellige personer kan anvende og aflæse måleudstyret forskelligt (interobservatør-variation). En del af variationen kan afhjælpes ved standardisering, instruktion og træning.

- **Biologisk korttidsvariation**

Blodtryk, kropsvægt og andre biologiske parametre er ikke konstante værdier, idet de varierer over døgnet og fra time til time. Korttidsvariationer kan betragtes på linje med måleproblemer, men undertiden kan man reducere problemet, f.eks. ved at standardisere omstændighederne for målingerne.

- **Systematiske fejl/målebias (systematic errors)**

Systematiske fejl er fejl som er konstante og af samme art, og som derfor ikke vil blive reduceret ved at midle (beregne et gennemsnit) over gentagne målinger. Systematiske fejl kan identificeres ved at udføre samme målinger med forskellige metoder og efterfølgende sammenligne målingerne. Den sammenlignende måling kan evt. være en guldstandard (der altså giver det bedst tænkelige estimat af den sande værdi). Hvis systemiske fejl eksisterer, vil der være forskel mellem målingerne opnået med de to metoder. Man taler om **validitet/nøjagtighed (accuracy, bias)**, idet et eksperiment eller et måleinstrument/en målemetode, med et lavt antal systematiske fejl, siges at have en høj grad af validitet. Validitet refererer således til den grad, et studie (eller en målemetode) korrekt afspejler (eller måler) det specifikke koncept, som forskeren forsøger at kvantificere. Systematiske fejl er svære at detektere og kan ikke analyseres statistisk, idet alle datapunkter er afvigende i den samme retning (for højt eller for lavt).

Informationsproblemer kan medføre bias af estimatet, dvs. en systematisk under- eller overvurdering af en hyppighed eller en association, og vi taler således om informationsbias. Informationsbias er et resultat af systematiske forskelle i måden, hvorpå informationer om eksponering og udfald er opnået på fra de forskellige studiegrupper. Dette kan have som resultat, at individer tildeles den forkerte kategori, hvilket fører til et ukorrekt estimat af associationen mellem eksponeringen og det interessante udfald.

Når det drejer sig om klassifikation af personer, f.eks. som syge eller ikke-syge eller som eksponerede og ikke-eksponerede, bruges betegnelsen misklassifikation snarere end målefejl. To fejl kan i princippet forekomme:

- **Falsk positivt resultat**

En **ikke-syg** kan fejlagtigt blive klassificeret som **syg**. Et falsk positivt resultat svarer til en **type 1-fejl**, dvs. fejlagtig accept af nulhypotesen. En type 1-fejl kan ikke forårsages af måleusikkerhed/tilfældige fejl. Dette betyder, at hvis en undersøgelse typer på en forskel, kan denne forskel ikke være skabt af måleusikkerhed. Risikoen for et falsk positivt resultat er karakteriseret ved **specificiteten**.

- **Falsk negativt resultat**

En **syg** kan fejlagtigt blive klassificeret som **ikke-syg**. Et falsk negativt resultat svarer til en **type 2-fejl**, dvs. fejlagtig afvisning af nulhypotesen. Risikoen for type 2-fejl øges ved måleusikkerhed/tilfældige fejl. Risikoen for et falsk negativt resultat er karakteriseret ved **sensitiviteten**.

Validiteten af en test kan karakteriseres ved dens sensitivitet og specificitet:

- **Sensitivitet**

En tests sensitivitet er testens evne til at klassificere de syge korrekt, dvs. at de syge klassificeres som syge. En ringe sensitivitet fører til undervurdering af prævalensen.

- **Specificitet**

En tests specificitet er testens evne til at klassificere de ikke-syge korrekt, dvs. at de ikke-syge klassificeres som ikke-syge. En ringe specificitet fører til overvurdering af prævalensen.

Størrelsen på effekten af informationsbias afhænger af typen af misklassifikation. Der er to typer misklassifikation:

- **Ikke-differentieret misklassifikation**

Ved ikke-differentieret misklassifikation forstås, at der er samme grad af misklassifikation i de grupper, der sammenlignes. Det fører – med få forbehold – til en undervurdering af associationen. Ikke-differentieret misklassifikation kan f.eks. ses i forbindelse med **recall-problemer**. Hvis halvdelen af de eksponerede deltagere i begge grupper har glemt eksponeringen, dvs. eksponerede i både case- og kontrolgruppen, så vil det føre til ikke-differentieret misklassifikation, og dette vil medføre en betydelig **svækkelse af associations-estimatet**. Noget tilsvarende gælder i en follow-up-undersøgelse, hvor der er ikke-differentieret misklassifikation af sygdomstilfælde eller af eksponeringen. Misklassifikation af sygdomsstatus kan i en case-kontrol-undersøgelse medføre et selektionsproblem, idet casegruppen kan blive "fortyndet" med ikke-syge. I alle tilfælde vil ikke-differentieret misklassifikation medføre, at associationsmålene undervurderer den faktiske sammenhæng og dermed **bias mod nulhypotesen**. Hvis en undersøgelse således tyder på en sammenhæng, kan denne sammenhæng ikke være skabt af ikke-differentieret misklassifikation.

- **Dosis-respons sammenhæng**

Hvis eksponeringen kan have flere grader (f.eks. hvis eksponeringen er opdelt i kategorier), dvs. når der ikke er tale om dikotom eksponering (eksponeret/ikke-eksponeret), kan konsekvenserne af ikke-differentieret misklassifikation blive mere komplekse. Underrapportering af den sande eksponeringsgrad fører til overvurdering af risikoen knyttet til de lave eksponeringsgrader, og man får det indtryk, at den skadelige effekt af eksponeringen begynder ved lavere eksponeringsniveauer end det i virkeligheden er tilfældet. De lavere eksponeringsniveauer er så at sige blevet "forurenede" med deltagere udsat for høj eksponering og deres sygdomsrisiko.

- **Differentieret misklassifikation**

Ved differentieret misklassifikation er der forskel i informationskvaliteten mellem de grupper, der sammenlignes. Dvs. at informationskvaliteten er dårligere for enten cases eller kontroller. Det kan f.eks. forekomme i case-kontrol-undersøgelser med retrospektiv indsamling af oplysninger om eksponeringen, idet sygdomsstatus kan påvirke erindringen eller rapporteringen. Ved follow-up-studier ses differentieret misklassifikation sjældent, da eksponeringen registreres inden udfaldet kendes. Derimod kan der ses differentieret misklassifikation i follow-up-studier, hvis de som undersøger for udfaldet, i forvejen kender til eksponeringen (og altså ikke er blinde for eksponeringsstatus). Differentieret misklassifikation kan altså give bias i begge retninger, og kan derfor give anledning til forkert fund af sammenhæng mellem eksponering og udfald.

Registre

Spørgeskemaer

Selektionsproblemer

Selektionsproblemer er problemer opstået på baggrund af uoverensstemmelse mellem stikprøven og den konkrete målpopulation, dvs. den population, som stikprøven skulle repræsentere. Det er således problemer med udvælgelsen af studiedeltagere, grupper eller data i en sådan grad, at den opnåede stikprøve ikke er repræsentativ for målpopulationen.

En stikprøve bør være repræsentativ for den population, stikprøven er udtrukket fra (den konkrete målpopulation), med hensyn til det, man ønsker at studere. Stikprøven skal altså have samme prævalens som målpopulationen (bortset fra stikprøveusikkerheden). Den sikreste måde er at udtrække en tilfældig stikprøve. Hovedprincippet er, at alle medlemmer af målpopulationen har samme sandsynlighed for at blive udtrukket (samplingfraktion). En stikprøves repræsentativitet må altså vurderes i forhold til de stillede spørgsmål.

Selektionsproblemer kan medføre bias af estimatet, dvs. en systematisk under- eller overvurdering af en hyppighed eller en association, og vi taler således om selektionsbias. Selektionsbias forekommer når der er en systematisk forskel mellem enten:

- Dem som deltager i studiet, og dem som ikke gør (påvirker muligheden for generalisering, dvs. den eksterne validitet).
- Dem i case-gruppen og dem i kontrol-gruppen

Der er altså forskel i karakteristika mellem studiegrupperne, og disse karakteristika er relateret til enten eksponeringen eller det interessante udfald.

Der er følgende typer af selektionsbias:

- **Stikprøvepræsentativitet (sampling bias)**

Beskriver den situation, at nogle individer, i en given målpopulation, har større sandsynlighed for at blive udtrukket. F.eks. hvis udvælgelsen af deltagere foregik ved frivillig tilmelding til forsøget. I et sådan tilfælde er det sandsynligt, at de som vælger at deltage, ikke er repræsentative for målpopulationen, hvilket svækker den eksterne validitet. Frivillige er oftere mere sundhedsbevidste end den generelle population.

- **Repræsentativitet i forhold til eksponeringshyppighed**

Kan medføre selektionsbias i case-kontrol-studier, hvis eksponeringshyppigheden i kontrolgruppen ikke afspejler eksponeringshyppigheden i målpopulationen til cases.

- **Klyngestikprøver (cluster sampling)**

- **Bortfald**

Giver det problem, at man ikke kan være sikker på, at studiepopulationen svarer til målpopulationen mht. helbredsforhold. Generelt ved man, at motivationen for eller overskuddet til at medvirke i undersøgelser er mindst blandt de socialt dårligst stillede. Samtidig vil dem der er syge (eller blot eksponerede) i nogle tilfælde være mere motiverede for at medvirke og deltager således i højere grad end de ueksponerede. Problemet er, at man mangler information om eksponeringen og/eller udfaldet, og netop derfor ikke kan afgøre bortfaldets karakter. Hvis bortfaldet er af beskeden størrelse (f.eks. under 20 %), og hvis der ikke er nogen konkret grund til at tro, at det kunne være dobbelt-skævt, bør det formentlig konkluderes, at der næppe kan være selektionsbias af væsentligt omfang. Differensmål, herunder

associationsmål baseret på kontinuerte udfald, er generelt mere sårbare over for bortfaldsproblemer end ratio-mål.

- **Bortfald ikke associeret med hverken eksponering eller udfald**
Giver ikke bias, men studiepopulationens størrelse reduceres. Problemet er, at man nok kan konstatere et bortfalds størrelse, men ikke dets karakter, og et bortfald af væsentlig størrelse medfører derfor altid bekymring.
 - **Bortfald kun associeret med eksponeringen (enkelt-skævt)**
Her vil både de eksponerede som bliver syge og de eksponerede som ikke bliver syge falde fra. Er bortfaldet associeret med eksponeringen, men ikke med udfaldet, vil bortfaldet således ikke medføre bias i associations-estimatet. Det kan dog medføre et generaliseringsproblem og således svække den eksterne validitet.
 - **Bortfald kun associeret med udfaldet**
Her vil de syge, uanset om de er eksponerede eller ueksponerede falde fra, mens de ikke-syge (eksponerede og ueksponerede) ikke vil falde fra. Hvis bortfaldet er størst blandt dem, der bliver syge (udfaldet), bevirker det en undervurdering af incidensen, og det betyder også en undervurdering af risiko-diffensen. Relativ risiko-estimatet påvirkes kun lidt, mens odds ratio-estimatet slet ikke påvirkes.
 - **Bortfald associeret med både eksponering og udfald (dobbel-skævt)**
Her vil både det hovedsageligt være de ueksponerede ikke-syge der falder fra, mens de eksponerede og ueksponerede syge vil deltage i undersøgelsen. Dette medfører en undervurdering af associationen. Mistanke om, at bortfaldet er dobbelt-skævt, kan man få, hvis det er forskelligt blandt eksponerede og ueksponerede i follow-up-studier eller blandt cases og kontroller i et case-kontrol-studie. I follow-up-studier er et eventuelt bortfald før baseline typisk ikke associeret med både eksponering og udfald, men man bør overveje konsekvenserne for den eksterne validitet. Et bortfald efter baseline kan medføre selektionsbias, hvis det afhænger af både eksponering og udfald. Ovenstående før og efter baseline gælder i øvrigt for et randomiseret kontrolleret studie.
- **Healthy worker bias**
Er et potentielt selektionsbias specifik for beskæftigelsesmæssige follow-up-studier. Bias opstår, idet individer i job generelt skal være raske for at kunne arbejde. I kontrast står den generelle population, der både vil inkludere dem som er i job (og altså sundhedsmæssigt i stand til at arbejde), og dem som ikke er i stand til at arbejde.
 - **Allokeringsbias/tildelingsbias (allocation bias)**
Forekommer i kontrollerede studier, når der er en systemisk forskel mellem grupperne (anden end den intervention man undersøger). Forekommer hvis forskeren kender eller gætter sig til hvilken intervention/eksponering deltagerne skal modtage. Forskerens kendskab til hvem der skal tildeles interventionen kan have indflydelse på fremgangsmåden for den enkelte deltager, samt hvordan deltagerne tildeles de forskellige grupper (f.eks. ved at selektere de deltagere med god prognose i en gruppe fremfor en anden). Allokeringsbias kan undgås ved randomisering.

- **Tabt til follow-up (loss to follow-up)**

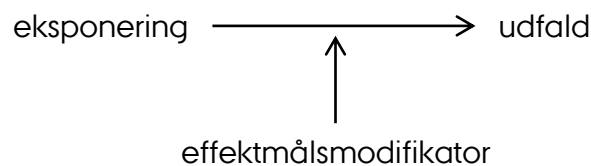
Er et specifikt problem associeret med follow-up-studier. Kan medføre bias hvis individerne tabt til follow-up, afviger fra de individer der bliver i studiet, med hensyn til eksponeringen og det interessante udfald.

- **Attrition bias**

Er pendanten til loss to follow-up blot for randomiserede kontrollerede studier.

Effektmålsmodifikation/effektmodifikation/interaktion (effect measure modification)

Om der er effektmodifikation, og i hvilken retning den har, afhænger altså af det anvendte associationsmål.



Test for effektmålsmodifikation kan ske ved at stratificere for effektmålsmodifikatoren. Hvis der skal være effektmålsmodifikation, skal der være signifikant forskel mellem de to grupper ($\text{associationsmål}_2 \neq \text{associationsmål}_1$), som man har stratificeret for. Dette kan tjekkes med en test. I EpiBasic gøres dette i Stratify Any 1 eller en af de specifikke Stratify for et specifikt associationsmål (Str MD, Str RD, Str RR, Str OR, Str IRR).

Konfounder (confounding, confounding variable)

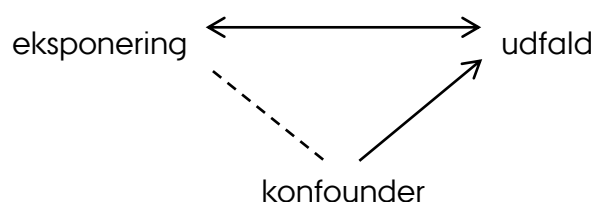
Confounding er en forveksling af årsager.

En konfounder er en faktor (variabel) som påvirker associationen/sammenhængen mellem eksponeringen og udfaldet, som varierer blandt de forskellige eksponeringsgrupper (eksponerede og ueksponerede) og som også selvstændigt påvirker udfaldet.

En konfounder skal opfylde følgende for at være gældende:

- Konfounderen må ikke være et led i årsagskæden fra eksponering til udfald.
- Konfounderen skal være en selvstændig årsag til udfaldet.
- Konfounderen skal være associeret med eksponeringen (og således være skævt fordelt mellem eksponeringsgrupperne).

Dette kan visualiseres ved følgende model:



Hvis der ikke kontrolleres for en konfounder, kan konfounderen føre til bias.

Kontrol af confounding kan ske ved:

- Design af studiet
 - Randomisering
 - Matchning
 - Restriktion
- Analyse af resultaterne
 - Stratificering (f.eks. vha. Mantel-Haenszel-metoden)
 - Standardisering
 - Direkte standardisering
 - Indirekte standardisering
 - Multivariable analyser

Når en mulig confounder ikke er målt, kan der ikke justeres for den, hvilket kaldes "unmeasured confounding". Man kan ikke teste for en konfounder, dvs. man må ikke teste for forskel mellem det ujusterede og det justerede estimat.

Stratificering

Standardisering

Residualconfounding (residual counfounding)

Er et fænomen, hvor der ved stratificering kun fås en ufuldstændig korrektion, f.eks. hvis det ikke har været muligt at foretage en fuldstændig korrektion for konfounderen. Dette kan ske pga. upræcis information eller grov gruppering af konfounder-eksponeringen.

Hvis der er væsentlig forskel på det justerede og det ujusterede estimat, og hvis informationen om konfounder-eksponeringen har været upræcis, giver det mistanke om residualconfounding.

Letalitet (case fatality)

Er en proportion. Kun personer med den pågældende sygdom udgør målpopulationen.

Mortalitet/dødelighed

Total dødelighed (all-cause mortality)

Morbiditet/sygelighed

Fekunditet

Fekunditet angiver individers eller pars forplantningsevne.

Fertilitet

Prædiktiv værdi

Positiv prædiktiv værdi

Negativ prædiktiv værdi

Justering/stratificering

Intention-to-treat

As treated-analyse

Per protocol-analyse

Blinding

Maskering

Validitet

Intern validitet

En undersøgelses interne validitet vedrører resultaternes gyldighed for den konkrete målpopulation. Den interne validitet kan trues af informations- og selektionsbias og af confounding.

Ekstern validitet/generalisering

Med en undersøgelses eksterne validitet menes dens gyldighed ud over den konkrete målpopulation. Ved en undersøgelse indhentes og analyseres man informationer om en studiepopulation, som typisk repræsenterer en konkret målpopulation. Formålet med undersøgelser rækker imidlertid normalt ud over den konkrete målpopulation, både i tid og sted.

Resultatet af overvejelser om den eksterne validitet er i hvilket omfang resultaterne må antages at have gyldighed ud over den undersøgte målpopulation. Man generaliserer altså til en eller flere eksterne målpopulationer.

Deskriptive resultater kan måske overføres, men afhænger af om den eksterne målpopulation ligner den undersøgte målpopulation. Kausale sammenhænge kan oftere generaliseres.

Studiedesigns

Studietyper kan overordnet inddeles i:

- Observerende ()
 - Typer af observerende studier
 - Beskrivende (her er fokus på selve gruppen)
 - Analyserende (ser på forskelle mellem grupper)
 - Tidsmæssigt aspekt af en observerende undersøgelse
 - Prospektivt (ser fremad på udviklingen af udfald efter eksponering)
 - Retrospektivt (ser bagud på eksponering efter udfald)
 - Tværsnit (ser på eksponering og udfald på samme tid)
- Eksperimentelle ()

Randomiseret kontrolleret studie (randomized controlled trial, RCT)
Er et eksperimentelt studiedesign.

Randomisering

Fordele:

- Ligelig fordeling af konfounderer blandt de undersøgte grupper pga. randomisering.
- Blinding
- God til at studere effekten af en intervention.

Ulemper:

- Dyrt
- Tidskrævende
- Kan være etisk uforsvarligt.

Follow-up-studie/kohortestudie (follow up study, cohort study)
Er et observationelt studiedesign.

I et follow-up-studie undersøges helbredsudviklingen i en eller flere populationer gennem en periode. Helbredsudviklingen kan f.eks. repræsenteres ved incidens af en sygdom, ved

dødelighed eller ved udviklingen i et udfald. Behandlingsforsøg er altid follow-up-undersøgelser.

Data fås fra grupper (kohorter), som er blevet eksponeret eller ikke er blevet eksponeret for den interessante faktor. Forskeren selv laver ingen allokering af eksponering – grupperne er bestemte af om de har eksponeringen eller ej. Identifikation af deltagere ramt af udfaldet kan ske:

- **Prospektivt** ved at indhente oplysninger om incidente cases under follow-up-perioden.
- **Retrospektivt** ved at indhente oplysninger om deltagere ramt af udfaldet vha. interview eller gennem journaler.

Studiepopulationen er i et follow-up-studie en **kohorte (cohort)**, dvs. en konkret person-gruppe, som følges fra et starttidspunkt og frem i tiden. Starttidspunktet kan være fødslen, ansættelse i en bestemt virksomhed eller tidspunktet for en diagnose eller behandling.

Follow-up-studier kan være enten beskrivende eller analyserende.

I en **beskrivende follow-up-undersøgelse** kan man f.eks. estimere prognosen efter en diagnose eller behandling. Denne prognose kan vedrøre overlevelse, funktionsevne eller livskvalitet.

I en **analytisk follow-up-undersøgelse** sammenlignes helbredsudviklingen i to eller flere grupper (kohorter) gennem en periode, idet grupperne er karakteriseret ved deres eksponeringsforhold ved undersøgelsens start. Hvis eksponeringen har helbreds-mæssige konsekvenser, skal det vise sig ved forskellig helbredsudvikling i grupperne (kohorterne). Studiepopulationen (kohorte) er i en analytisk follow-up-undersøgelse ikke altid opdelt i grupper (flere kohorter) efter eksponeringsstatus, f-eks. hvis eksponeringen udgør et kontinuum, og det er denne kontinuerte eksponeringsinformation, der danner grundlag for analysen.

Censurering.

Risikotid.

Fordele:

- Etisk forsvarligt.
- Deltagere kan matches.
- Eksponering registreres før udfald, hvorfor tids- og retningsudvikling kan bestemmes. Designet er således logisk, når man vil undersøge eksponerings- og behandlingseffekter. Dette forhindrer desuden differentieret misklassifikation, da eksponeringen registreres inden udfaldet kendes. Derimod kan der ses differentieret misklassifikation i follow-up-studier, hvis de som undersøger for udfaldet, ikke er blindet for eksponeringsstatus.
- Muligt at undersøge for flere udfald på en gang.
- Lettere og billigere end et randomiseret kontrolleret studie.

Ulemper:

- Dyrt
- Tidskrævende

- Upraktisk til sjældne sygdomme, og store stikprøvestørrelser (sample size) eller lang follow-up-tid er nødvendig.
- Kontroller kan være svære at identificere.
- Eksponeringen kan være associeret med en skjult konfounder.
- Blænding for udfaldet er svært.
- Randomisering er ikke muligt.

Case-kontrol-studie (case control study)

Er et observationelt studiedesign.

Ved case-kontrol-studier inkluderes en gruppe af individer med det interessante udfald (cases) og en tilfældig stikprøve af individer uden det interessante udfald (kontroller). Fordelingen af en eller flere eksponeringer blandt cases sammenlignes herefter med fordelingen af de samme eksponeringer blandt kontroller.

Generelt kan det siges, at hvis eksponeringen ikke prædisponerer til udfaldet, så skal udfaldet være ligeligt fordelt mellem cases og kontroller. Hvis derimod eksponeringen forekommer i højere grad hos cases end hos kontroller reflekterer dette, at eksponeringen medfører en højere risiko for sygdom (udfaldet).

Ved case-kontrol-studier benyttes associationsmålet odds ratio (OR), idet kontrollerne i et case-kontrol-studie typisk repræsenterer en ukendt fraktion af målpopulationen, og det derfor ikke er muligt at estimere risikoen for udfaldet (og dermed risikodifferens og risikoratio). Kontrolgruppen repræsenterer studiepopulationen, men den samlede studiepopulation repræsenterer ikke nogen naturlig population; den er typisk designet, så der er en stor overvægt af cases.

Der kan udtrækkes én eller flere kontroller pr. case. Evt. kan man vælge at matche på bestemte faktorer, f.eks. alder.

Fordele:

- Hurtigt (især i DK hvor vi har virkelige gode registre (CPR-registret, Landspatientregistret, Dødsårsagsregistret, Cancerregistret)), da registerdata allerede er tilgængelige.
- Billigt, pga. udtrækning af studiepopulation fra registre, da registerdata allerede er tilgængelige.
- Minimerer selektionsproblemer, da der ikke er noget bortfald (dog ikke ved spørgeskemaundersøgelser, hvor der er risiko for, at nogle ikke svarer, hvorfor der er risiko for selektionsproblemer/bias).
- Der vil ikke være betydelige informationsproblemer (gælder dog kun for DK, da validiteten af data i danske registre er høj). Dette gælder dog ikke ved spørgeskemaundersøgelser, hvor der vil være risiko for recall-problemer (der kan føre til recall-bias, hvis bevidsthed om udfaldet påvirker deltagernes erindring eller rapportering af de interessante eksponeringer).
- Realistisk gennemførligt for meget sjældne sygdomme eller studier hvor der er meget langt mellem eksponering og udfald (f.eks. cancer).

- Færre individer er nødvendige end ved follow-up-studier og tværnsnitsstudier.

Ulemper:

- Høj risiko for confounding af kendte eller ukendt faktorer (idet bl.a. de danske registre ikke indeholder oplysninger om bl.a. livsstilsfaktorer, hvorfor det ikke er muligt at korrigere for disse).
- Afhængig af recall eller registre for at kunne bestemme eksponeringsstatus.
- Udvalgelse af kontrolgruppen er ofte svært.
- Risiko for selektionsproblemer ved spørgeskemaundersøgelser.
 - Risiko for recall-problemer (der kan føre til recall-bias).
 - Risiko for differentieret misklassifikation (forskel i informationskvaliteten mellem de grupper, der sammenlignes).
- Risiko for selektionsproblemer/bias.
 - Risiko for bortfald, der kan medføre selektionsbias.

Typer af case-kontrol-studier:

- Case-non-case
- Case-base/case-density
- Case-cohort
- Nested case-kontrol-undersøgelse????

Case-non-case

OR = RR, hvis der er tale om en sjælden sygdom.

Case-base/case-density

Case-cohort

For case-cohort-studier gælder, at OR svarer til RR.

Tværnsnitsstudie (cross-sectional study)

Er et observationelt studiedesign.

Data indsamlet på ét specifikt tidspunkt (et øjebliksbillede).
Beskriver associationer, idet det er umuligt at påvise kausalitet.
Prævalens.

Fordele:

- Hurtigt
- Simpelt
- Billigt
- Etisk forsvarligt.

Ulemper:

- Kan højst bruges til at erkende en sammenhæng. Kausale årsagssammenhænge kan ikke etableres.
- Modtageligt for recall-bias.
- Konfounderer kan være ulige fordelt mellem de undersøgte grupper.

Økologisk studie

Metaanalyse

Forest-plot

Fordele:

-

Ulemper:

-

Typer af bias:

- Publikationsbias
- Lokaliseringsbias
- Dobbeltpublikation
- Metodologisk kvalitet