**Epidemiologi og evidens**

2. udgave

*Vil du vide, når der udkommer en bog*
*inden for dit fag- og interesseområde?*

Så tilmeld dig vores nyhedsbrev på
munksgaard.dk

# Epidemiologi og evidens

2. udgave

Svend Juul

Munksgaard

**Epidemiologi og evidens**
2. e-bogsudgave, 2013
© Svend Juul og Munksgaard, København 2012
ISBN 978-87-628-1298-7

Forlagsredaktør: Britta Østergaard
Manuskriptredaktør: Liva Skogemann
forlaget@munksgaard.dk
munksgaard.dk

Omslag: Imperiet
Tilrettelæggelse og sats: Specialtrykkeriet Viborg
e-bogsproduktion: Marketsquare A/S

Trykt udgave:
2. udgave, 3. oplag, 2013
Tryk: Livonia Print
Printed in Latvia 2013
ISBN 978-87-628-1086-0

Kopiering fra denne bog kan kun finde sted på institutioner eller virksomheder, der har indgået aftale med Copydan, og kun inden for de rammer, der er nævnt i aftalen.

# Indhold

**Indhold 5**

**Forord 9**

**Forord 2 – især for lærere 11**

**1 Introduktion 13**
1.1 Hvad er epidemiologi? 13
1.2 Historien om vuggedødsfald 15

**2 De grundlæggende mål 19**
2.1 Populationsbegreber 19
2.2 Statistiske grundprincipper 20
2.3 Kontinuerte helbredsmål 22
2.4 Prævalens 25
2.5 Incidens 27
2.6 Dødelighed 33
2.7 Overlevelse 35
2.8 Prognose 37
2.9 Demografiske mål 40
2.10 Terminologiske problemer 44
2.11 Øvelser 46

**3 Årsager og konsekvenser. Hypoteser og evidens 49**
3.1 Årsagsbegrebet 49
3.2 Hypoteser og evidens 54

**4 Associationsmål 60**
4.1 Sammenligning af middelværdier 61
4.2 Regression og korrelation 62
4.3 Sammenligning af proportioner 64
4.4 Sammenligning af rater 67
4.5 Dosis-respons-sammenhænge 69
4.6 Ætiologiske fraktioner 69

4.7 Alternativ terminologi i klinisk forskning 72
4.8 Signifikanstestning 75
4.9 Øvelser 80

**5 Design 83**
5.1 Generelle aspekter 83
5.2 Follow-up-undersøgelser 86
5.3 Case-kontrol-undersøgelser 91
5.4 Tværsnitsundersøgelser 98
5.5 Undersøgelser med ekstern referenceinformation 100
5.6 Makroundersøgelser: tidsrækker og geografiske sammenligninger 101
5.7 Øvelser 105

**6 Information og informationsproblemer 106**
6.1 Usikkerhed og bias 106
6.2 Målefejl og misklassifikation 108
6.3 Konsekvenser af måleusikkerhed og målebias 110
6.4 Konsekvenser af misklassifikation 111
6.5 Virkelighed og data 115
6.6 Kilder til information 118
6.7 Øvelser 124

**7 Selektion og selektionsproblemer 126**
7.1 Stikprøver 126
7.2 Selektionsproblemer i beskrivende undersøgelser 127
7.3 Selektionsproblemer i sammenlignende undersøgelser 131
7.4 Generalisering (ekstern validitet) 134
7.5 Terminologiske problemer 135
7.6 Øvelser 136

**8 Effektmodifikation og confounding 138**
8.1 Effektmodifikation 138
8.2 Confounding 142
8.3 Forebyggelse af confounding via design 146
8.4 Kontrol af confounding ved stratificeret analyse 147
8.5 Kontrol af confounding ved standardisering 151
8.6 Regressionsanalyse 154
8.7 Andre metoder til kontrol af confounding 159
8.8 Øvelser 161

**9 Vurdering af behandlingseffekt 162**
9.1 Faldgruber ved vurdering af behandlingseffekt 162
9.2 Det kontrollerede behandlingsforsøg 166
9.3 Mål for udfald 173
9.4 Etiske og juridiske aspekter af behandlingsforsøg 177
9.5 Bivirkningsovervågning 179
9.6 Øvelser 181

**10 Evidensbaseret medicin 182**
10.1 Metaanalyser 183
10.2 Systematiske oversigter 187
10.3 At søge information 190
10.4 Øvelser 194

**11 Diagnostik 195**
11.1 At stille en diagnose 195
11.2 En tests diskriminationsevne 195
11.3 Revision af diagnostiske sandsynligheder 202
11.4 Diagnostiske strategier 209
11.5 Øvelser 211

**12 Screening 212**
12.1 Den generelle idé 212
12.2 Randomiserede forsøg med screening 217
12.3 Andre aspekter af screening 220
12.4 Screening for forskellige sygdomme 223
12.5 Drivkræfter bag screening 226
12.6 Øvelser 227

**13 Sundhedsøkonomiske problemstillinger 229**
13.1 Lidt baggrund om det danske sundhedsvæsen 229
13.2 Hvad er økonomi? 233
13.3 Omkostninger og nytte 236
13.4 Cost-effectiveness-analyse og beslægtede analyser 240
13.5 Supplerende bemærkninger 243

**Appendiks A. Flere statistiske redskaber 246**
A.1 Om logaritmer 246
A.2 Transformationer 247

A.3 t-fordelingen: Kontinuerte fordelinger med få observationer 250
A.4 $\chi^2$-fordelingen: analyse af kontingenstabeller 252
A.5 Test for trend 254
A.6 Stratificeret analyse (Mantel-Haenszels metode) 255
A.7 Ikke-parametrisk analyse 256

**Appendiks B. Statistiske tabeller 259**
B.1 Normalfordelingen 259
B.2 t-fordelingen 260
B.3 $\chi^2$-fordelingen 261
B.4 Computerprogrammer til opslag af P-værdier m.m. 262

**Appendiks C. Besvarelser af øvelser 264**

**Appendiks D. Minileksikon 277**

**Stikordsregister 289**

# Forord

„Evidens“ er et aktuelt nøgleord, når det drejer sig om udviklingen i sundhedsvidenskaberne og om udviklingen af praksis i forebyggelse og behandling. Idéen er langt fra ny, men den har fået et afgørende gennembrud i de senere år. Epidemiologisk metode og tankegang har en central placering i denne udvikling. Denne bog retter sig mod introduktionskurser i epidemiologi ved de videregående sundhedsuddannelser.

Formålet med et introduktionskursus i epidemiologi må være at sætte de studerende i stand til at læse og kritisk vurdere resultaterne af undersøgelser, hvor der er anvendt epidemiologiske metoder og ræsonnementer. Bogen er således ikke en lærebog i forskningsmetode: Målgruppen er ikke producenterne, men brugerne af forskningsresultater. Disse brugere skal omsætte forskningens resultater i en evidensbaseret praksis: Gør det nyttige, undlad det unyttige og skadelige.

$\sqrt{\alpha}$

Der er derfor lagt stor vægt på, hvordan man kan fortolke de resultater, man møder som læser. Beregningsteknikker indgår i det omfang, de kan fremme forståelsen; de er altså et middel, ikke et mål. Jeg har tilstræbt at strukturere bogen således, at man ved et konkret kursus kan vælge at inddrage beregningsarbejde i større eller mindre omfang, og de mest beregningskrævende afsnit er markeret på samme måde som dette afsnit.

Det statistiske koncept er enkelt: Man kan estimere en middelværdi, en incidensrate eller en relativ risiko, og man kan udtrykke usikkerheden på estimatet ved en standard error. På en enkel måde kan disse to parametre anvendes til beregning af sikkerhedsintervaller, til stratificeret analyse og standardisering og til hypotesetestning. Denne enkle tilgang betyder, at nogle analyser, som man ellers finder i epidemiologiske lærebøger, ikke indgår i hovedteksten; de vigtigste er derimod omtalt i et appendiks.

En væsentlig del af inspirationen og overvejelserne om indhold og stil i bogens første udgave blev udviklet i forbindelse med et integreret kursus i epidemiologi og biostatistik for lægestuderende på tredje studieår. Under udarbejdelsen fik jeg mange nyttige kommentarer fra især Morten Frydenberg og Erik Parner, begge Afdeling for Biostatistik ved Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.

Siden har bogen har været brugt ved flere andre uddannelser, og jeg har modtaget en del konstruktive tilbagemeldinger. I denne 2. udgave er stilen videreført, men en række eksempler er udskiftet. Der er desuden tilføjet et kapitel med en introduktion til sundhedsøkonomiske problemstillinger.

Århus, november 2011 *Svend Juul*

## I-bogen, den interaktive bog

2. udgave af *Epidemiologi og evidens* er tilgængelig som i-bog, og her kan du finde en lang række aktive links til litteratur og andre ressourcer.

I-bogen er en digital udgave af en undervisningsbog, suppleret med forskellige digitale og interaktive tilbud. Du kan fx se nærmere på bogens figurer ved at forstørre dem, få læst højt af markeret tekst og tage noter til teksten.

Når du har købt den fysiske bog, har du adgang til i-bogen via den medfølgende e-nøgle, der er trykt på første side i bogen.

# Forord 2 – især for lærere

Bogen er udviklet ud fra erfaringerne fra et integreret kursus i epidemiologi og biostatistik for lægestuderende på tredje studieår. Et hovedmål for dette kursus er at sætte de studerende bedre i stand til at tilegne sig ny viden og at blive kvalificerede og kritiske læsere af sundhedsvidenskabelig litteratur. Den centrale aktivitet ved kurset er, at de studerende læser artikler og fremlægger deres resultater og vurderinger for de medstuderende.

Dette hovedmål betyder, at der fokuseres på de studerendes færdigheder til kritisk læsning og tolkning af resultater, sådan som de præsenteres i sundhedsvidenskabelige artikler. Beregningsfærdigheder spiller en mindre rolle; det er meget vigtigere, at de studerende kan give en klar verbal fremstilling af en undersøgelses resultater, end at de kan gennemføre de tilsvarende beregninger. Ved undervisningen beder vi tit de studerende formulere en undersøgelses resultater, som en seriøs journalist ved en seriøs avis ville gøre det; det falder, især i begyndelsen, en del studerende ganske svært.

De beregningsteknikker, der er medtaget i bogen, er enkle; de er valgt ud fra den betragtning, at en vis erfaring med beregninger også kan bidrage til, at den studerende bliver en mere kvalificeret læser. De mest beregningstunge afsnit og eksempler er markeret, som et forslag til hvad der kunne skippes af den, der vil lægge mindre vægt på beregninger.

Langt de fleste epidemiologiske lærebøger omtaler konsekvent kun dikotome mål for udfald (outcome), mens kontinuerte mål for udfald, f.eks. lungefunktion, fødselsvægt eller livskvalitet, er udeladt. Grundene er historiske, men ser man, hvad der publiceres i kliniske og epidemiologiske tidsskrifter i dag, bruges kontinuerte udfaldsmål hyppigt, og jeg har taget dem med.

Hvor epidemiologien tidligere havde sit tyngdepunkt i folkesundhedsvidenskaben (public health), har der i de senere år været en kraftig udvikling i den kliniske epidemiologi, tydeligt markeret ved bevægelsen for evidensbaseret medicin. Bogen tilstræber at dække begge vinkler.

Jeg har overvejet, om der skulle medtages et kapitel om epidemiologiens historie – overvejelserne endte negativt. Ikke fordi jeg selv synes, historien er uinteressant, men jeg tror, at den er meget mere interessant for gamle epidemiologer end for unge studerende. Selv om bidragene fra Louis, Snow og Semmelweiss fortjener stor re-

spekt, forekommer det i dag næsten urimeligt indlysende, at åreladning har et begrænset indikationsområde, at man skal undgå kloakforurening af drikkevand, og at fødselshjælpere skal holde en god hygiejne.

Aktuelle eksempler kan være langt mere motiverende, og dem skorter det ikke på. De har yderligere den fordel, at adgangen til nyere artikler er langt lettere end til ældre. Jeg har i afsnit 10.3 givet en ultrakort introduktion til litteratursøgning.

Eksemplerne i bogen er ganske overvejende udvalgt ud fra kvalitetskriterier: De refererede studier skal være gode og væsentlige. Jeg har selv erfaret, hvordan en undervisning, der fokuserer på „find fem fejl" metoden, kan virke demoraliserende på de studerende; kritisk læsning kræver meget mere end at finde fejl. Jeg har dog medtaget enkelte studier for det dårlige snarere end for det gode, for at illustrere vigtige faldgruber.

Jeg har tilstræbt at bruge en *mainstream* terminologi, dvs. den terminologi, man hyppigst møder, når man læser artikler – men begrebet er ikke entydigt. Jeg har også tilstræbt, at terminologien skulle være konsistent. De største problemer har jeg haft med navngivning af forskellige populationer (målpopulation, kildepopulation, studiepopulation); der bruges i litteraturen forskellige ord for det samme, og det samme ord bruges i flere forskellige betydninger. Det har været uundgåeligt at bruge en række engelske termer (*bias*, *confounding*, *standard error*), selv om det havde været ønskeligt med danske. Jeg har dog – tøvende – fordansket *outcome* til udfald.

Ved beslutningerne om bogens struktur har der været to hensyn. Det ene er, at forudsætningerne bør være forklaret, før noget mere kompliceret introduceres; der bør være et logisk, lineært indlæringstilbud. Det andet hensyn er, at efter en første gennemlæsning – og efter et kursus' afslutning – bør bogen være egnet som opslagsbog. Det sidste hensyn betyder, at det skal være forudsigeligt, hvor man kan finde en oplysning, og det taler undertiden for en anden struktur. Jeg har lagt vægt på begge hensyn, men mest på det sidste; næppe nogen kan alligevel tilegne sig principperne ved en enkelt gennemlæsning.

Jeg modtager meget gerne bemærkninger og forslag; min e-mail-adresse er sj@soci.au.dk.

*Svend Juul*

# 1. Introduktion

## 1.1. Hvad er epidemiologi?

Ordet epidemiologi er sammensat af de græske ord *epi* (hos), *demos* (folk) og *logos* (lære), dvs. læren om det, der er hos folket. Betegnelsen blev først brugt om studiet af smitsomme sygdommes udbredelse (epidemier), men i dag bruges det langt bredere om kvantitative beskrivelser og analyser af helbredsforhold i grupper eller populationer. Epidemiologien anlægger således et fugleperspektiv på sundhed og sygdom. Man kan lære meget af det enkelte sygdomstilfælde og hvad der er unikt for det, men man kan også lære meget af overbliksbilledet: Hvad er de fælles træk?

De grupper eller populationer, man studerer, kan være generelle og f.eks. omfatte alle personer i et land på et givet tidspunkt. Eller de kan være specielle, f.eks. patienter som har fået foretaget en bestemt operation.

Den moderne epidemiologi beskæftiger sig ikke blot med smitsomme sygdomme, men også med sygdomme som kræft og hjerte-kar-sygdomme. Den tog sin begyndelse i årene efter anden verdenskrig, mest markant med identifikationen af tobaksrygning som en vigtig årsag til lungekræft; se f.eks. Holland et al.[1]

Tabel 1-1 beskriver væsentlige anvendelser af epidemiologisk metode og tankegang.

1 Holland WW, Olsen J, Florey CV (eds.). The development of modern epidemiology. Personal reports from those who were there. Oxford: Oxford University Press, 2007.

**Tabel 1-1. Væsentlige anvendelser af epidemiologisk metode og tankegang.**

| Emne | Formål |
|---|---|
| Kortlægning af smitsomme sygdommes spredning (kolera, aids) | Identifikation af smitteveje med henblik på forebyggelse |
| Udviklingen i dødelighed, evt. udtrykt ved middellevetid[2]<br>Forekomsten af selvoplevede helbredsproblemer i befolkningen[3] | Generel overvågning af befolkningens sundhed. Dette har interesse for de ansvarlige sundhedsmyndigheder, men hører i et åbent, demokratisk samfund også til den viden, der skal være til rådighed for alle, på linje med viden om den økonomiske udvikling i samfundet. |
| Dødelighed og sygelighed i forhold til generelle levevilkår (sociale vilkår)[4] | Demokratisk hensyn. Baggrund for indsats over for særligt sårbare grupper |
| Dødeligheden i forskellige erhvervsgrupper[5] | Søgen efter indikatorer for helbredsskadelige eksponeringer i arbejdsmiljøet |
| Sygelighed og dødelighed efter bestemte eksponeringer (påførte eller selvvalgte) | Identifikation af helbredsskadelige faktorer |
| Prævalensen af visse kroniske sygdomme | Dimensioneringsovervejelser: Hvor omfattende pleje- og omsorgsindsats er der behov for? |
| Prognosen ved forskellige sygdomme | Uundværlig klinisk baggrundsviden. Et udgangspunkt for prioriteringsovervejelser |
| Effekten af forskellige behandlinger | Specifik klinisk viden af betydning for konkret behandlingsvalg |
| Sammenhængen mellem en prædiktor, f.eks. et testresultat, og sygdom | Vurdering og udvikling af diagnostiske metoder |
| Sammenligning af behandlingsresultater ved forskellige sygehuse | Kvalitetsvurdering og -udvikling |

De emner, der er vist i tabel 1-1, repræsenterer to forskellige perspektiver: Det ene perspektiv kan kaldes folkesundhedsperspektivet; det har især har beskæftiget sig med erkendelsen af årsager til sygdom med henblik på forebyggelse. Det andet er det kliniske perspektiv, som især beskæftiger sig med vurdering af behandlingsef-

2 Danskernes dødelighed i 1990'erne. 1. delrapport fra Middellevetidsudvalget. København: Sundhedsministeriet, 1998.

3 Ekholm O, Kjøller M, Davidsen M et al. Sundhed og sygelighed i Danmark 2005 & udviklingen siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2006. Se også www.si-folkesundhed.dk/forskning.

4 Social ulighed i sundhed. Forskelle i helbred, livsstil og brug af sundhedsvæsenet. 2. delrapport fra Middellevetidsudvalget. København: Sundhedsministeriet, 1999.

5 Andersen O, Laursen L, Petersen JK. Dødelighed og erhverv 1996-2005 – med et tilbageblik til 1970. København: Danmarks Statistik, 2009. Findes på www.dst.dk.

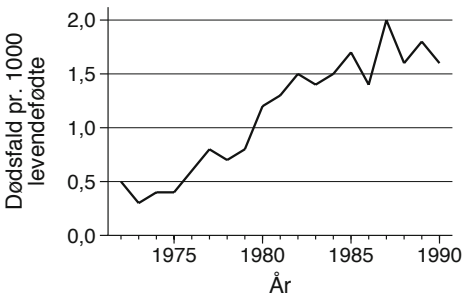
fekter, men også med diagnostik og med prognosen for specifikke sygdomme, ofte under betegnelsen *evidensbaseret medicin*. Det er i dag tydeligt, at de to linjer mødes. I de store generelle medicinske tidsskrifter findes i dag – i modsætning til for 25 år siden – mange væsentlige folkesundhedsorienterede artikler. Og samtidig er kravene til både den kliniske og den epidemiologiske forsknings metodologiske kvalitet og relevans blevet skærpet.

Epidemiologisk metode står ikke alene. På den ene side foregår der en vekselvirkning mellem den biologiske grundforskning og den kliniske og epidemiologiske forskning. På den anden side kan kvalitativ metode bidrage til en dybere forståelse, f.eks. af sammenhængen mellem sygdom og livskvalitet eller af spørgsmålet om, hvorfor visse sundhedsskadelige levevaner ikke uden videre lader sig afskaffe.

## 1.2. Historien om vuggedødsfald

Pludselig uventet spædbarnsdød (sudden infant death syndrome, SIDS), også kaldet vuggedød, defineres som et uventet dødsfald hos et rask spædbarn mellem otte dage og et år gammelt, hvor obduktion og andre undersøgelser ikke giver forklaring på dødsfaldet.

I en række lande havde man i 1970'erne og 1980'erne set en stigning i hyppigheden af vuggedød, og i Danmark blev hyppigheden firedoblet fra begyndelsen af 1970'erne til sidst i 1980'erne, hvor der skete ca. 100 dødsfald om året, se figur 1-1.[6] Denne stigende hyppighed vakte stor bekymring, ikke kun i Danmark. Hypoteserne var mangfoldige: allergi, syntetisk dynefyld, modermælkserstatninger, pesticider, den ammende mors egen ernæring osv.




**Figur 1-1. Vuggedødsfald i Danmark 1972-1990.**

6 Vuggedød kan forebygges. Anbefalinger for sundhedspersonale, 2.udg. 2006. Findes på www.sst.dk.