

Epidemiologi

Mål for association

Carsten Bogh Juhl, fysioterapeut, MPH, Marianne Lindahl, fysioterapeut, MPH,
Fysioterapeutuddannelsen CVU Syd, Næstved

Juhl CB, Lindahl M, (2005, 25. februar) 2. udg. revideret 28. juni 2005

Epidemiologi – mål for association.

Forskning i Fysioterapi (online), 2. årg., s. 1-9: URL: <http://www.ffy.dk/sw4735.asp>

Denne artikel er den anden af to, som beskriver begreber, metoder og associationsmål inden for epidemiologien. Den første artikel beskriver design, begreber og mål for hyppighed, mens denne artikel giver en indføring i associationsmål. Det er enkle udregninger, der kan være anvendelige til vurdering af effekten af en behandling. Associationsmålene relativ risiko (RR) og odds ratio (OR) gennemgås, ligesom begrebet confounding præsenteres. De anvendte eksempler på fysioterapeutiske interventioner og problemstillinger er alle relateret til epidemiologien og giver læseren grundlag for at forstå og vurdere artikler, der anvender begreberne.

Relativ risiko og odds ratio

Relativ risiko (RR) og odds ratio (OR) er hyppigt anvendte mål for association inden for analytisk epidemiologi. Begge mål udtrykker en eller anden grad af sammenhæng eller association mellem forekomsten af en sygdom eller en tilstand, og det at have været udsat for en risikofaktor eller andet. I lighed med andre mål beregnes både RR og OR ud fra en kontingenstabel, 2 x 2-tabellen, som er vist i tabel 1. I 2 x 2-tabellen placeres den afhængige variabel eller outcome normalt vandret, og

den uafhængige variabel eller risikofaktoren placeres lodret (9). Principielt kan man sagtens bytte om, men for at forstå formlerne, som forklares i det følgende, har vi valgt at tage udgangspunkt i den mest anvendte opstilling.

Relativ risiko udtrykker risikoen for at få sygdommen i en bestemt periode blandt de eksponerede i forhold til risikoen for at få sygdommen blandt de ikke-eksponerede. Vi skal derfor læse 2 x 2-tabellen vandret og først se på risikoen blandt de eksponerede, det vil sige cellerne a og b. Her ser, vi at risikoen eller incidensen (I) for at have fået sygdommen i en bestemt periode blandt alle de eksponerede er:

$$I = \frac{a}{(a+b)}$$

Tilsvarende ses på cellerne c og d, at risikoen for at få sygdommen i en bestemt periode blandt de ikke-eksponerede udtrykkes som incidensen blandt denne gruppe, det vil sige:

$$I = \frac{c}{(c+d)}$$

Tabel 1 viser eksempel på en 2 x 2-tabel.

| | | Sygdom | | |
|-------------|-----|--------|-----|-----------|
| | | Ja | nej | |
| Eksposition | ja | a | b | a+b |
| | nej | c | d | c+d |
| | | a+c | b+d | I alt (N) |

- a** betegner det antal, som har fået sygdommen og har været udsat for risikofaktoren
- b** betegner det antal, som ikke har fået sygdommen, men har været udsat for risikofaktoren
- c** betegner det antal, som har fået sygdommen og ikke har været udsat for risikofaktoren
- d** betegner det antal, som ikke har fået sygdommen og heller ikke har været udsat for risikofaktoren.

De to incidenser divideres, og forholdet mellem disse to er således den relative risiko, det vil sige:

$$RR = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

Af ovenstående ses, at ved at sætte incidensen i den eksponerede gruppe i forhold til incidensen i den ikke-eksponerede gruppe fås et mål for associationen mellem risikofaktoren og udvikling af sygdom. Samme udregningsmetode kan anvendes, hvis tallene i tabellen betegner de mennesker, der i en given population har en lidelse, og der derfor er tale om prævalenstal.

Odds ratio udtrykker odds for at være eksponeret eller udsat for risikofaktoren blandt de syge i forhold til odds for at være eksponeret blandt de raske. For at beregne odds skal 2 x 2-tabellen læses lodret. Odds (O) for at være eksponeret blandt de syge er derfor forholdet mellem dem der er syge, som har været eksponeret (a) og dem der er syge, men ikke har været eksponeret (c):

$$O = \frac{a}{c}$$

og tilsvarende ses, at odds for at være eksponeret blandt de raske er:

$$O = \frac{b}{d}$$

Modsat beregningen af risikoen eller incidensen er tællerens antal ikke indeholdt i nævnerens. OR udtrykker således forholdet mellem det at være eksponeret blandt de syge i forhold til det

at være eksponeret blandt de raske. Formlen for OR er derfor:

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

Med udgangspunkt i nedenstående konstruerede eksempel gennemgås udregningerne af RR og OR, og der foretages en sammenligning af de to mål.

Personforflytning og diskusprolaps

Vi vil gerne vide, om der er en sammenhæng mellem manglende mulighed for at bruge lift til personforflytninger i plejearbejdet og udvikling af diskusprolaps hos social- og sundhedshjælpere. Den uafhængige variabel eller ekspositionen er her manglende lift til personforflytninger, og den afhængige variabel eller sygdommen er incidensen af diagnosticeret diskusprolaps inden for en bestemt periode. Dermed ønsker vi at undersøge, om social- og sundhedshjælpere, der ikke har lift til personforflytning, hyppigere udvikler diskusprolaps end dem, der har lift til rådighed. Der opstilles en 2 x 2-tabel med udviklet diskusprolaps i den pågældende periode.

Cellerne i tabel 2 angiver følgende:

- a = antal social- og sundhedshjælpere som har fået diskusprolaps, som ikke har adgang til lift
- b = antal social- og sundhedshjælpere som ikke har fået diskusprolaps, som ikke har adgang til lift
- c = antal social- og sundhedshjælpere som har fået diskusprolaps, som har adgang til lift
- d = antal social- og sundhedshjælpere som ikke har fået diskusprolaps, som har adgang til lift.

Tabel 2 viser antal social- og sundhedshjælpere med og uden diskusprolaps fordelt på afdelinger hhv. med og uden lift til rådighed.

| | Social- og sundhedshjælpere med diskusprolaps | Social- og sundhedshjælpere uden diskusprolaps | I alt |
|---------------------|---|--|-------|
| Afdeling uden lift | a = 11 | b = 137 | 148 |
| Afdelinger med lift | c = 4 | d = 208 | 212 |
| | a + c = 15 | b + d = 345 | 360 |

Nederst til højre står det samlede antal social- og sundhedshjælpere, nemlig i alt 360, og i de øvrige celler ses, hvordan de fordeler sig med hensyn til risikofaktor og sygdom.

Cellerne a + c (15 i alt) er det samlede antal social- og sundhedshjælpere, der har udviklet diskusprolaps i den pågældende periode ud af alle 360 deltagere, og udtrykker antallet af cases (syge) i den gruppe, der er undersøgt. Det vil sige incidensen.

Da det ikke umiddelbart er til at se af tallene, om der er flere, der får diskusprolaps på de afdelinger, hvor der ikke er lift til rådighed, kan det undersøges ved at regne på tallene. Vi anvender nu formlen for RR og sætter tallene fra tabel 2 ind:

$$RR = \frac{11 / (11 + 37)}{4 / (4 + 208)} = \frac{0,074}{0,019} = 3,89$$

Det vil sige at den relative risiko er 3,89. Hvis vi tager de samme tal og udregner OR, vil det se sådan ud:

$$OR = \frac{11 \times 208}{4 \times 137} = \frac{2288}{548} = 4,18$$

Det vil sige at odds ratio er 4,18.

Hvad fortæller RR og OR

Spørgsmålet er så, hvad disse to tal fortæller os. Men uanset om vi ser på RR eller OR, tolkes tallene på samme måde. Er tallet større end 1, betyder det en risikoforøgelse, mens hvis tallet er mindre end 1, betyder det mindre risiko, det vil sige en beskyttelse mod sygdommen. Jo længere væk fra 1 det beregnede tal ligger, jo stærkere er sammenhængen og principielt kan tallet ligge uendelig langt væk fra 1. En RR eller OR på 1 viser derimod, at der ikke er forskel blandt de eksponerede og de ikke-eksponerede, idet 1 er den neutrale værdi.

En RR på 3,89 som vi fik i ovenstående regneeksempel, skal tolkes således, at der er en 289 % øget risiko for at udvikle diskusprolaps, hvis man er social- og sundhedshjælper på en afdeling uden lift, end hvis man er på en afdeling med lift. Det ses, at man tager det beregnede tal, trækker 1 fra og ganger med 100, og dermed har man risikoforøgelsen i procent. Hvis tal-

let havde været mindre end 1, f.eks. 0,75 trækker vi igen 1 fra tallet og ganger med 100. Dermed får vi så, at den mindre risiko eller beskyttelsen er 25 %.

På samme måde tolkes OR. En OR på 4,18 udtrykker, at odds for at have diskusprolaps blandt social- og sundhedshjælpere uden adgang til lift er 318 % større end odds for dem med adgang til lift. Igen har vi taget tallet og trukket 1 fra og ganget med 100.

Begge udregninger fortæller os, at der er mere end tre gange så stor risiko for diskusprolaps, når man arbejder på afdelinger uden lift til personforflytning i forhold til at arbejde på afdelinger med lift til personforflytning. Ikke overraskende ligger OR længere væk fra 1 end RR, da OR altid er et mere ekstremt udtryk for sammenhængen end RR. OR og RR er næsten det samme i undersøgelser, hvor outcome er relativt sjældent som i ovenstående undersøgelse. Hvis derimod det er et relativt hyppigt outcome som i nedenstående eksempel omkring lyskeproblemer, er der væsentlig forskel på OR og RR. Men det ses altid, at OR ligger længere væk fra 1 end RR, og dermed har tendens til at overestimerer effekten (1).

Det er vigtigt at pointere, at associationsmål ikke er udtryk for kausalitet (årsags-virkning-sammenhæng). Der kan således godt være andre grunde til, at flere social- og sundhedsassistenter på afdelingerne uden lift har diskusprolaps. Det kan skyldes aldersforskelle på de to grupper, deres tidligere beskæftigelse, at patienterne er mere plejkrævende, social- og sundhedshjælpernes forflytningsteknik og mange andre faktorer, som skal vurderes, inden vi kan udtale os om en årsag-virkning sammenhæng.

Der er mange sammenfald i anvendelsesområderne for RR og OR, men grundlæggende er RR velegnet til kohorteundersøgelser, men OR er velegnet til både kohorte og case-kontrol undersøgelser. Forskellen er, at i en kohorteundersøgelse finder man, hvor mange, der udvikler sygdommen i en stor gruppe eksponerede og ikke-eksponerede. Ved case-kontrol undersøgelser ved man godt, hvor mange personer, der har sygdommen. Man undersøger derfor, hvem der har været udsat for ekspositionen blandt de syge

og i en matchende kontrolgruppe. Man bestemmer således selv forholdet mellem de to grupper.

Da OR beregnes i kolonnerne i 2 x 2 tabellen med udgangspunkt i syge/ikke-syge er dette associationsmål velegnet i case-kontrol undersøgelser. Her bestemmer man qua sin udvælgelse af antal raske kontroller forholdet mellem syge og raske, og OR beregnes i forhold til udsættelse for ekspositionen. Begge mål kan imidlertid anvendes, hvis udvælgelsen er sket uafhængig af viden om, hvorvidt deltagerne har været udsat eller ikke udsat for ekspositionen, som det er tilfældet i en kohorte undersøgelse.

I ovenstående er eksposition og sygdom beskrevet, men 2 x 2 tabellen og formlerne kan også anvendes med andre variable. Ekspositionen kan for eksempel være, om man dyrker motion og i stedet for sygdom kunne det være god funktionsevne eller ikke.

OR kan også anvendes til vurdering af effekt af intervention (1,6). Her anvender man helbredelse/ikke helbredelse i stedet for sygdom/ikke sygdom og i stedet for eksposition anvendes intervention/ikke intervention. OR viser i sådanne tilfælde forholdet imellem antal helbredte, der var udsat for interventionen i forhold til antal ikke-helbredte, der ikke var udsat for interventionen.

For at kunne benytte 2 x 2-tabeller skal man anvende outcomevariable, som kan dikotomiseres til en bi-nominalskala¹ og således reduceres til to muligheder. Det vil typisk være, om sygdommen forekommer eller ikke forekommer, og om risikofaktoren er til stede eller ikke. Det udelukker ikke, at man har flere svarmuligheder i sine målinger på en ordinal²- eller interval/ratioskala³, men for at benytte 2 x 2-tabeller og dermed associationsmålene RR og OR, skal man be-

slutte sig for et skæringspunkt. Det kræver nøje overvejelser om operationalisering. Det vil sige, hvad skal der til, for at man beslutter om sygdommen er til stede eller ikke, og hvor lægger man skæringspunktet for, om deltagerne har været udsat for risikofaktoren eller ikke. Eksempelvis kan man vælge at klassificere patienter med en Bergs balance score under 45 som havende dårlig balance og dermed stor risiko for at falde.

Man mister muligvis værdifuld information ved at reducere data fra kontinuerte til dikotome variable. Det er derfor en god ide at søge hjælp i den videnskabelige litteratur og undersøge, hvordan de samme variable er kommet til udtryk. For eksempel hvor højt/lavt skal man score på en funktionsevnetest, for at der er tale om en betydelig grad af nedsat funktionsevne. Det kan også gøres ved at anvende median, eller kvartiler Ved de to sidstnævnte foretager man en opdeling i grupper (strata) for eksempel forskellige grader af udsættelse for ekspositionen og derefter beregnes OR for hvert strata. Der vælges typisk det strata med den laveste værdi som referencetegori (cellerne c og d i tabel 1 side 1). Det vil sige, at hver af de øvrige kategorier i en 2 x n-tabel holdes op imod referencekategorien. På denne måde er det muligt at se, om der er en trend ved at risikoen stiger med stigende udsættelse for ekspositionen.

Sikkerhedsgrænser

Én ting er dog, at vi finder en risikoforøgelse på 289 % for at udvikle diskusprolaps, hvis man er social- og sundhedshjælper på en afdeling uden lift i forhold til, hvis man arbejder på en afdeling med lift. Problemet er imidlertid, hvor sikkert vi kan regne med, at dette tal nu også er udtryk for den sande risiko. Hertil kan vi udregne sikkerhedsgrænser, også kaldet konfidensintervaller, forkortet efter engelsk CI.

¹Nominalskala er en måleskala med kvalitative måleenheder f.eks. navne, behandlingstyper, sygdomsklassifikation. Bi-nominalskalaen har kun to svarmuligheder, f.eks. køn eller ja/nej. Den ene måleenhed er ikke overordnet den anden.

²Ordinalskala kaldes også rangskala, og heri ligger, at måleenhederne har en rangorden, men det er ikke muligt at sige, hvor stor afstand der er imellem enhederne eller om der er lige stor afstand imellem dem, hvis der er flere end to. Et eksempel på en er, at patienten har *intet*, *lidt*, *noget* eller *meget* nedsat bevægelighed. For at dikotomisere svarene skal man beslutte at slå måleenhederne sammen til f.eks. *intet* og *lidt* som den ene kategori, og *noget* og *meget* som den anden.

³Interval/ratioskalaer har måleenheder som f.eks. kilo, cm, grader, osv. Alle karakteriseret ved, at der er lige stor afstand imellem måleenhederne. En intervalskala har et arbitrært nulpunkt, f.eks. temperatur, hvor 0 grader

Sikkerhedsgrænser giver læseren flere oplysninger end en p-værdi, idet bredden af sikkerhedsgrænserne fortæller om usikkerheden på estimaterne. Det vil sige, jo bredere interval jo større usikkerhed. Ud af sikkerhedsgrænserne kan man aflæse, om 0-hypotesen er sand, dvs. om der er en signifikant øget risiko eller en signifikant forskel på effekten af behandling mellem to grupper. Omvendt giver sikkerhedsgrænserne ikke en p-værdi i form af et enkelt tal. Det kræver en ekstra udregning.

I Fysisk aktivitet – håndbog om forebyggelse og behandling (6) er ofte angivet RR eller OR fra forskellige undersøgelser, men desværre konsekvent uden sikkerhedsgrænser, det betyder, at man skal tilbage til originalundersøgelsen for finde usikkerheden for risikoen.

Det er altid relevant at oplyse sikkerhedsgrænser, der kan beregnes ud fra forskellige formler alt afhængig af, om det er sikkerhedsgrænser for hyppigheder, gennemsnit, RR eller OR. En hyppigt anvendt metode til OR er imidlertid Wolfs metode, som vises nedenfor. I den formel anvendes logaritmen til OR. 95 % sikkerhedsgrænser på OR findes således med udgangspunkt i, at man har sin 2 x 2 tabel og har udregnet OR, hvorefter man finder logaritmen til tallet. Derefter er formlen følgende:

$$\log OR = \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Bemærk at kvadratroden gælder for alt, hvad der står efter kvadratrodsteget. Man regner formlen igennem to gange, nemlig med henholdsvis + 1,96 og - 1,96. For hvert af de to tal tager man så eksponentialfunktionen og får dermed 95 % sikkerhedsgrænsernes nedre og

øvre værdi. For yderligere læsning henvises til litteraturen, f.eks. Rothman 2002 (9).
Formlen for udregning af sikkerhedsgrænser for RR er følgende:

$$\log RR = \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$$

Herefter er proceduren den samme som ovenfor.

OR i en interventionsundersøgelse

OR og RR kan også bruges i interventionsundersøgelser (7), men det kræver dog, at der er ændringer i begge grupper, således at alle 2 x 2 tabellens fire celler bliver fyldt ud. Hvis der for eksempel i kontrolgruppen ikke sker nogen forbedringer, kan OR og RR ikke anvendes (1). Ligeledes kan OR heller ikke anvendes, hvis alle i interventionsgruppen forbedrer sig, for så har vi igen en tom celle. I det følgende tages udgangspunkt i en interventionsundersøgelse, og gives samtidig eksempel på, hvordan OR kan anvendes som mål for effekt af en behandling.

Hølmich et al gennemførte en intervention, hvor 68 fodboldspillere med lyskesmerter blev randomiseret til enten en træningsgruppe, der fik aktiv træning eller en kontrolgruppe, der fik "gængs behandling" af en fysioterapeut (4). Nedenstående tabel er opstillet på baggrund af tal fra undersøgelsen. At have opnået et excellent behandlingsresultat krævede opfyldelse af alle tre behandlingsmål, som var:

- ingen palpationssmerter eller smerter ved adduktion (Adduktion med modstand)
- ingen lyskesmerter i forbindelse med idræt
- genoptagelse af idrætsaktivitet på samme niveau som før ellers blev behandlingsresultatet klassificeret som ikke excellent.

Tabel 3 viser behandlingsresultaterne efter i interventionsgruppe og kontrolgruppe

| Behandlingsresultat | Excellent | Ikke excellent | Total |
|---------------------|-----------|----------------|-------|
| Interventionsgruppe | 23 | 11 | 34 |
| Kontrolgruppe | 4 | 30 | 34 |
| | 27 | 41 | 68 |

celsius er sat til den temperatur, hvor vand fryser til is, mens ratioskalaens nulpunkt er absolut, som f.eks. antal kilo, der kan løftes.

I tabel 3 ses et eksempel på, at man i undersøgelsen har dikotomiseret outcomemålet til excellent eller ikke excellent. OR beregnes efter formlen:

$$OR = \frac{ad}{bc} \text{ dvs. } \frac{23 \times 30}{11 \times 4} = 15,68 (4,4 - 55,7)$$

Tallene i parentes angiver sikkerhedsintervallet. Det vil sige, at den sande OR med 95 % sikkerhed ligger mellem 4,4 og 55,7.

RR beregnes efter formlen:

$$RR = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)} = \frac{23 / (23 + 11)}{4 / (4 + 30)} = 5,75 (2,2 - 14,9)$$

Det ses, at der er forholdsvis stor forskel på RR og OR, hvilket skyldes, at det undersøgte outcome (behandlingsresultatet) var relativt hyppigt. Sikkerhedsgrænserne er ret brede, da det er en lille undersøgelse, og usikkerheden på estimaterne for OR og RR bliver derfor ganske betydelig. Alligevel er forskellen på de to grupper signifikant, hvilket ses af, at den laveste værdi på sikkerhedsintervallet ikke kommer under 1. Hvis den gjorde det (f.eks. ved CI 95 % 0,81-55,72), ville forskellen mellem grupperne ikke have været signifikant.

I epidemiologiske undersøgelser drejer det sig hyppigt om relative sjældne outcome, som for eksempel spondylitis ankylopoietica, hvor prævalensen er 1-2 promille. I sådanne tilfælde kan OR betragtes som et tilnærmet udtryk for RR, men hvis prævalensen er langt højere, som den ofte vil være i interventionsundersøgelser, er OR et væsentligt mere ekstremt udtryk for effekt end RR.

De her beskrevne associationsmål er enkle, og som nævnt baseret på dikotome outcomemål. Det er imidlertid også muligt at benytte kontingenstabeller med flere kolonner eller rækker. Det kræver, at der udføres beregninger for et strata (gruppe) ad gangen sammenlignet med referencegruppen og der fremkommer således en OR eller RR for hver gruppe udover referencegruppen. Ligeledes kan man beregne, hvor stor indflydelse forskellige uafhængige variable har på outcome ved det, der kaldes regressionsanalyse, og her fremkommer resultatet som OR. Ved en regressionsanalyse beregner man således, hvor meget betydning forskellige variable har for syg-

dommens opståen. Vi henviser til litteraturen for nærmere gennemgang (2,8,9).

Bias

I epidemiologiske undersøgelser såvel som i andre undersøgelser kan der optræde forskellige former for bias. Det vil sige systematiske fejl, der skævvrider resultatet i en bestemt retning. Overordnet kan bias opdeles i selektionsbias og informationsbias.

Selektionsbias forekommer, når den population, der undersøges, ikke er repræsentativ for den population, som man ønsker at få viden om. Der vil for eksempel kunne forekomme selektionsbias, hvis vi rekrutterede patienter til et forsøg ud fra en annonce, idet der er en risiko for, at det er en bestemt gruppe, der har tid, lyst, kan transportere sig selv eller lignende. Det kan betyde, at de, der deltager i forsøget, ikke er repræsentative for den gruppe, vi gerne vil vide noget om - måske har de lidt flere ressourcer. Det har muligvis ikke betydning for forsøget, men det er vanskeligt for forskeren at vurdere. Selektionsbias kan også opstå, hvis forskeren selv har indflydelse på, hvem der deltager i forsøget. Han kan for eksempel ønske kun at medtage de 'gode' patienter for derved at sikre sig et godt resultat. Selektionsbias kan også forekomme ved systematisk frafald af eksempelvis dem, der ikke ønsker hård fysisk træning. Den resterende gruppe er dermed ikke repræsentativ for populationen.

Informationsbias opstår ofte, når man for eksempel beder folk rapportere om noget, der ligger langt tilbage i tiden, som belastninger i arbejdet for 10 år siden (recallbias). Det kan være svært at huske for de fleste, men dem, der har pådraget sig en skade, husker den pågældende periode bedre. Det kan også være, at man rapporterer lidt for positivt om en bestemt adfærd, hvor man for eksempel gerne vil fremstå til at have været mere fysisk aktiv end man egentlig var (social desirability bias).

Informationsbias kan også opstå, hvis undersøgeren anvender et forkert måleinstrument (test, spørgeskema eller klinisk undersøgelse), hvor der for eksempel kan opstå en fejl i klassificeringen af patienterne med hensyn til, om de har sygdommen eller ikke. Det kaldes misklassifikation, forkert kategorisering. Hvis man kun vurderer den fysiske

aktivitet ud fra sportsaktiviteter, vil folk, der er cykler på arbejde, laver have- eller husarbejde eller er meget fysisk aktive i deres arbejde, men ikke dyrker sport, blive klassificeret som fysisk inaktive. Det er et eksempel på misklassifikation, som skyldes forskerens operationalisering af begrebet fysisk aktiv.

Confounding

Confounding betyder egentlig forvirring og opstår, når der forekommer en anden faktor (eller flere), der helt eller delvis kan forklare sammenhængen mellem determinant og outcome (se faktaboks 1. En confounder er defineret ved:

- at være associeret med determinanten
- at være en selvstændig risikofaktor for outcome samt
- ikke at være en del af den kausale forbindelse mellem risikofaktor og outcome.

Typiske confoundere i mange sammenhænge er køn, alder, socialgruppe og lignende, men an-

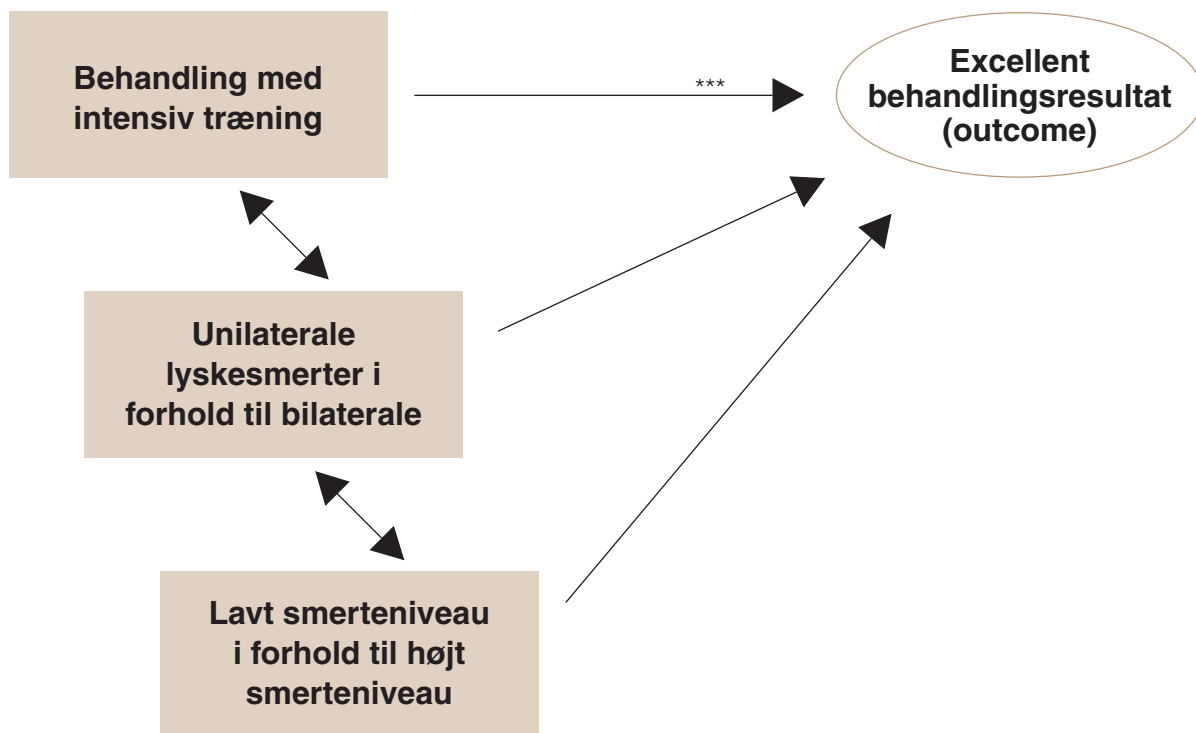
En confounder er en med determinanten forbundet risikofaktor der helt eller delvist kan forklare den fundne association mellem determinant og outcome. En confounder må ikke være en intermediær effekt mellem determinant og outcome.

Faktaboks 1.

Den præcise definition af begrebet confounder

dre determinanter end det undersøgte kan også være confoundere som i nedenstående eksempel. Confounding kan være et vanskeligt begreb at forstå, men det illustreres i fig. 1, og ved at tage udgangspunkt i nedenstående eksempel.

I undersøgelsen af incidensen af diskusprolaps blandt social- og sundhedshjælperne, der arbejder på afdelinger med og uden lift, kan tidligere rygbesvær være en mulig confounder. Tidligere



Figur 1 fremstiller, hvordan unilaterale lyskesmerter og lavt smerteniveau er confoundere for behandlingsresultatet.

***markerer den ønskede association.

rygbesvær er associeret med udvikling af diskusprolaps og kan også være have en sammenhæng med, at afdelingen har anskaffet sig lifte. Det har man måske gjort, fordi der var mange blandt social- og sundhedshjælperne, der klagede over lænderygbesvær. Samtidig kunne man forestille sig, at netop dem med tidligere rygbesvær var ekstra opmærksomme på brugen af tekniske hjælpemidler. Herved har vi en faktor, der både er associeret med outcome (diskusprolaps) og med "risikofaktoren" (lift på afdelingen).

I undersøgelsen af effekten af en træningsintervention overfor lyskesmerter hos fodboldspillere af Hølmich et al. viste det sig, at der var langt flere i interventionsgruppen, der opnåede et bestemt funktionsmål. Det var dog således, at deltagerne i interventionsgruppen ved baseline havde væsentligt færre smerter, og der var ligeledes færre med bilaterale lyskesmerter. Da lavt smerteniveau og unilaterale smerter i forhold til bilaterale lyskesmerter viste sig at være faktorer, der bidrog til at få et godt outcome i denne undersøgelse, og disse faktorer var skævt fordelt mellem de to grupper, kan dele af forskellen mellem de to grupper skyldes forskel i smerteniveau og antallet af bilaterale lyskesmerter. Smerter (i form af smerteniveau eller om det er unilaterale eller bilaterale smerter) er dermed en confounder i denne undersøgelse. Tidligere viste beregningen en OR som udtryk for den samlede association mellem intervention og outcome. Det ses imidlertid af figur 1 (side 7), at der er påvirkning af effekten, der kan "løbe uden om" forholdet mellem behandling og outcome. Associationen mellem determinant og outcome kan således være blevet både større eller mindre afhængig af fordelingen af dem, der har mange smerter, og dem der har bilaterale lyskesmerter. For god orden skyld vil vi gøre opmærksom på, at der i undersøgelsen foretages en multipel logistisk regressionsanalyse, hvorved associationen mellem interventionen og outcome bliver lidt mindre, nemlig 12,7 (3,4 – 47,2). I en sådan analyse justeres behandlingsresultatet for effekten af andre variable end interventionen. Det vil sige, at man justerer for sine confoundere. For nærmere forklaring henvises til speciallitteraturen (3).

Confounding skal undgås eller kontrolleres, hvilket til dels kan gøres gennem undersøgelsens tilrettelæggelse og ikke mindst gennem den rette anvendelse af statistiske metoder. En velgen-

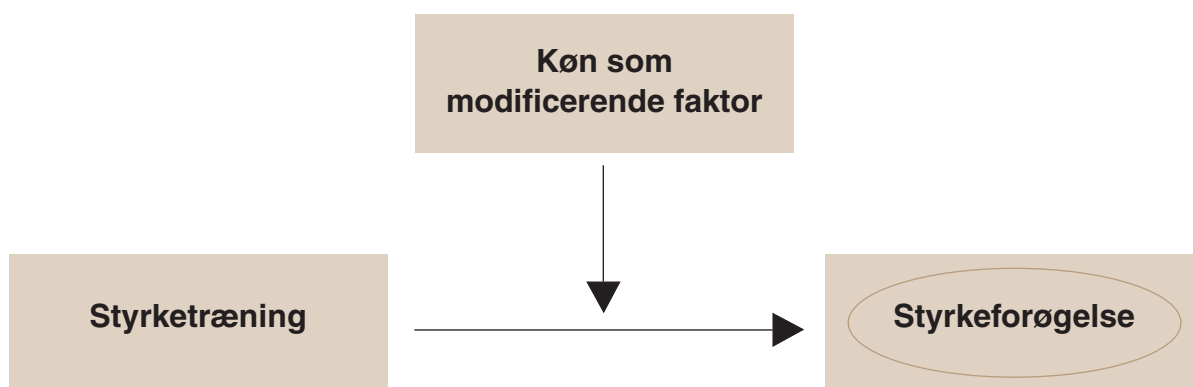
nemført randomiseret undersøgelse vil som udgangspunkt være den bedste måde at begrænse confounding, da en justering for confounding kræver større undersøgelser end interventionsundersøgelser almindeligvis er. Derfor ses confounding analyse hyppigst i store kohorteundersøgelser eller case-kontrolundersøgelser. Man kan på forskellig måde kontrollere for confounding, men første skridt på vejen er at være klar over, hvilke variable der kan være. Den viden indhenter man i vidt omfang fra videnskabelig litteratur, men det endegyldige svar findes ikke altid her. Så må man støtte sig til egen faglige viden, erfaring og fantasi om, hvad man kan forestille sig, kan "forvirre" udfaldet. Viden om confounding vil afspejle sig i den måde man statistisk behandler sine data, som i ovenstående undersøgelse af Hølmich et al, hvor man søgte at justere for den skæve fordeling af uni- og bilaterale lyskeproblemer og smerte.

Effektmodifikation

Ved effektmodifikation har vi en situation, hvor der er en eller flere faktorer, som direkte påvirker forholdet mellem risikofaktor og outcome, eller mellem intervention og behandlingsresultat. Det betyder, at der er en tredje variabel, som går ind og påvirker (modificerer) styrken af associationen mellem risikofaktor og sygdom (eller mellem intervention og outcome) i enten positiv eller negativ retning (3), se fig. 2. Det kan for eksempel være en undersøgelse af styrketilvæksten ved styrketræning af knæpatienter. Her kan køn være en effektmodifikator, idet kvinder typisk vil opnå mindre styrketilvækst end mænd.

Det betyder, at man statistisk skal behandle data på de to køn hver for sig. Hvis man udelukkende ser på deltagerne som én gruppe, vil styrketilvæksten fremstå som et gennemsnit mellem mændenes høje tilvækst og kvindernes noget mindre. Når man tager højde for effektmodifikation anvendes ofte stratificering, det vil sige lagdeling. I ovennævnte eksempel vil der være to lag, nemlig ét for mænd og ét for kvinder.

Det er vigtigt at overveje effektmodifikation i tilrettelæggelsen af undersøgelsen. I ovennævnte eksempel risikerer man at stå med en population, hvor der ikke kan vises nogen særlig fremgang, eller, hvis man så finder ud af, at man skal stratificere, kan man stå med to alt for små populationer.



Figur 2. Effektmodifikation forstyrrer den undersøgte association.

Referencer

1. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, editors. Analyzing and presenting results. In: Alderson P, Green S, Higgins J, editors. (Electronic version) *Cochrane Reviewers Handbook 4.2.2* (updated March 2004); Section 8. Retrieved juli 2004, from www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm.
2. Gerstmann B. *Epidemiology kept simple. An introduction to classic and modern epidemiology*. Toronto: Wiley-Liss, 1998.
3. Hennekens C, Buring J. *Epidemiology in medicine*. Boston/Toronto: Little Brown and Company; 1987.
4. Hølmich P, Uhrskou P, Ulnits L, Kanstrup IL, Bachmann MN, Bjerg AM, Krogsgaard K. Effektiviteten af aktiv fysisk træning ved langvarige, adduktor-relaterede lyskesmerter hos sportsudøvere. En randomiseret undersøgelse. *Nyt om Forskning* 1999; 8(1):3-8.
5. Friis J, Junker P, Manniche C, Petersen J, Steengaard-Pedersen K. *Reumatologi*. København: FADL's Forlag; 2001.
6. Levangie P. Application and interpretation of simple odds ratios in physical therapy-related research. *JOSPT* 2001; 31(9):496-503.
7. Olsen J, Overvad K, Juul S. *Analytisk epidemiologi. En introduktion*. København: Munksgaard Danmark, 2002.
8. Osler M. *Befolkningsundersøgelser bidrag til forskning i folkesygdomme med fokus på danske kohorter*. *Ugeskr Læger* 2004; 166:1428-31.
9. Rothman K. *Epidemiology. An introduction*. New York: Oxford University Press; 2002.