

Epidemiologi. Hvad er det?

Øjvind Lidegaard og Ulrik Kesmodel
Rigshospitalet Århus Sygehus

Epidemiologi. Hvad er det?

Definition

Læren om sygdommes
udbredelse og årsager

Indhold To hovedopgaver:

- Deskriptiv opgørelse af sygdommes forekomst
 - Analytisk identifikation og kvantificering af sygdommes årsager
-

Forskningsdiscipliner

Forskning kan inddeles ud fra

- Integrationsniveau
- Genstandsområde
- Redskaber
- Emne (legio)
- Intention (grundforskning, målforskning)

Der er ikke nogen umiddelbar sammenhæng mellem tre første og to sidste akser.

Integrationsniveau

Biomedicinsk forskning

- Atomart niveau
- Molekylært niveau
- Cellebiologisk niveau
- Fysiologisk niveau
- Anatomisk niveau

Klinisk forskning

- Individ niveau

Epidemiologisk forskning

Inter-individ niveau

Familiært niveau

Lokalt niveau

Samfunds niveau

Nationalt niveau

Internationalt niveau

Økologisk niveau

Genstandsområde

- **Hvem, hvornår, hvor**
Deskriptiv epidemiologi
- **Hvorfor** bliver vi syge
Analytisk epidemiologi
- **Hvordan:** Hvad sker der i den syge krop
Biomedicinsk forskning
- **Hvad,** gør vi ved de syge
Klinisk forskning

Disse relaterer sig også til de syges status:

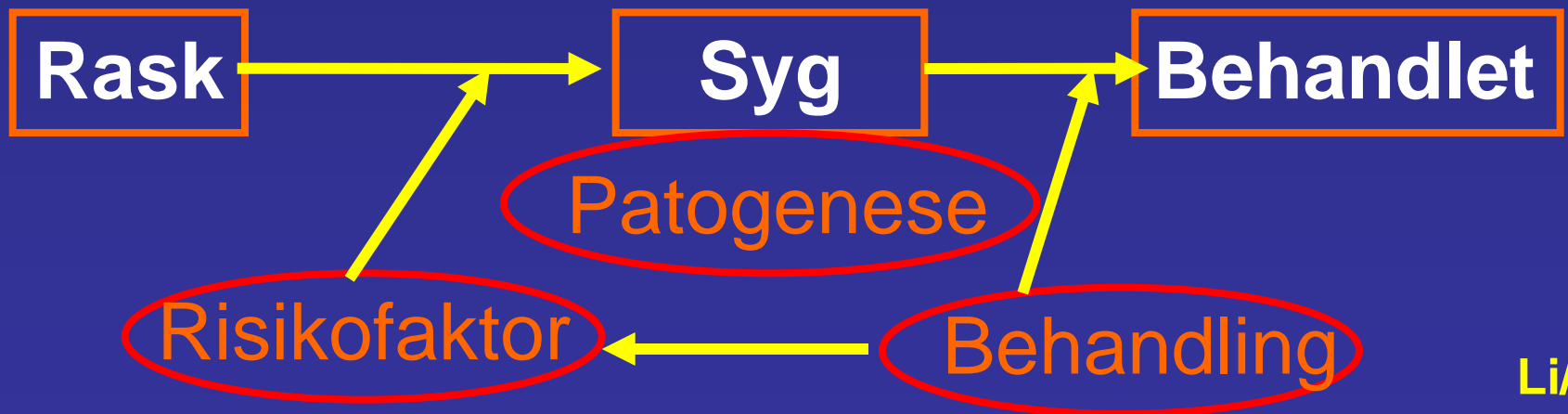
Forskningsdiscipliner

Objekter



Forskningsdiscipliner

Objekter



Forskningsdiscipliner

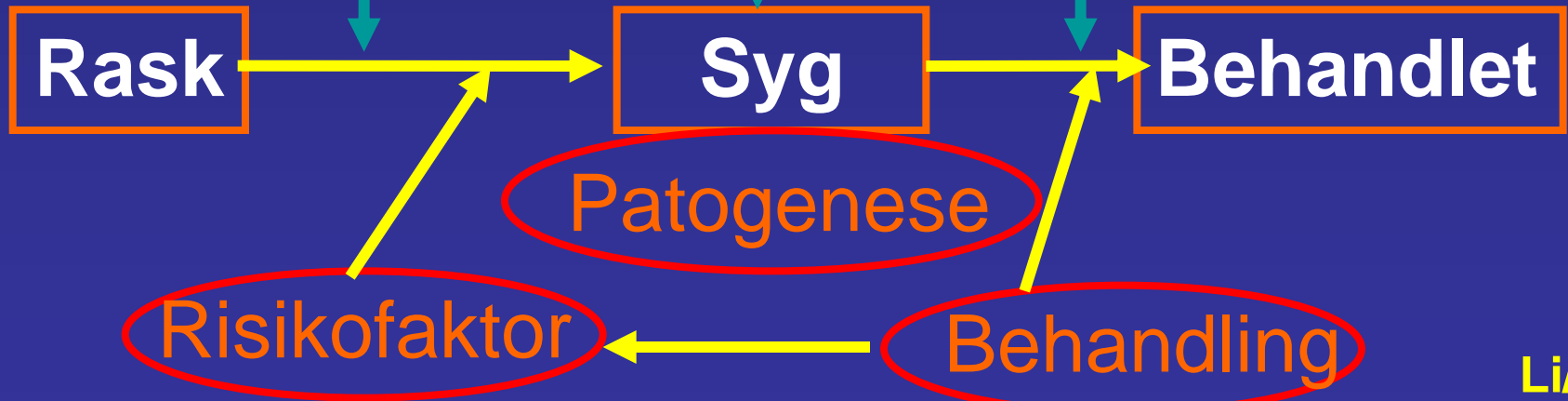
Discipliner

Klassisk
Epidemiologisk
forskning

Bio-medicinsk
forskning

Klinisk
(epidemiologisk)
forskning

Objekter



Forskningsdiscipliner

Discipliner

Epidemiologisk forskning

Bio-medicinsk forskning

Klinisk
(epidemiologisk) forskning

Instrumenter

Observations studier

Eksperimen-
tel model

Randomiseret
klinisk forsøg

Objekter

Rask

Syg

Behandlet

Patogenese

Risikofaktor

Behandling

Forskningsdiscipliner

Er det meningsfyldt at skelne mellem forskellige forskningsdiscipliner?

- Ja, hvis ikke man gør sig disse forskelle klart, skaber det uafslædt misforståelser
 - Ja, en indsigt i forskellige discipliner giver forståelse og respekt for disse
 - Ofte frugtbare synteser ved at kombinere flere discipliner på samme felt
-

Årsager

- Hvad er en årsag?
 - Flere typer af årsager
 - Hvad kendetegner en årsag?
 - Hvorfor er årsager interessante?
 - Identifikation af årsager
 - Årsagsfelter – samvirkende årsager
 - Kvantificering af årsager
 - Forebyggelsesstrategier
-

Årsager

- **Hvad er en årsag?**
 - Flere typer af årsager
 - Hvad kendetegner en årsag?
 - Hvorfor er årsager interessante?
 - Identifikation af årsager
 - Årsagsfelter – samvirkende årsager
 - Kvantificering af årsager
 - Forebyggelsesstrategier
-

Hvad er en årsag?

- En årsag til et udfald er en faktor, som har betydning for sandsynligheden for at udfaldet forekommer
 - En årsag kan enten øge eller mindske sandsynligheden for et udfald
 - Når vi epidemiologien taler om årsager taler vi om årsager til et udfald inden for en population – ikke om enkeltindivider
-

Flere typer årsager – og dog

Klassisk forståelse:

- Nødvendig årsag
- Tilstrækkelig årsag
- Medvirkende årsag

Men:

Nødvendige årsager står aldrig alene.

Tilstrækkelige årsager kendes ikke i praksis

I praksis er alle årsager medvirkende!!

Flere typer årsager

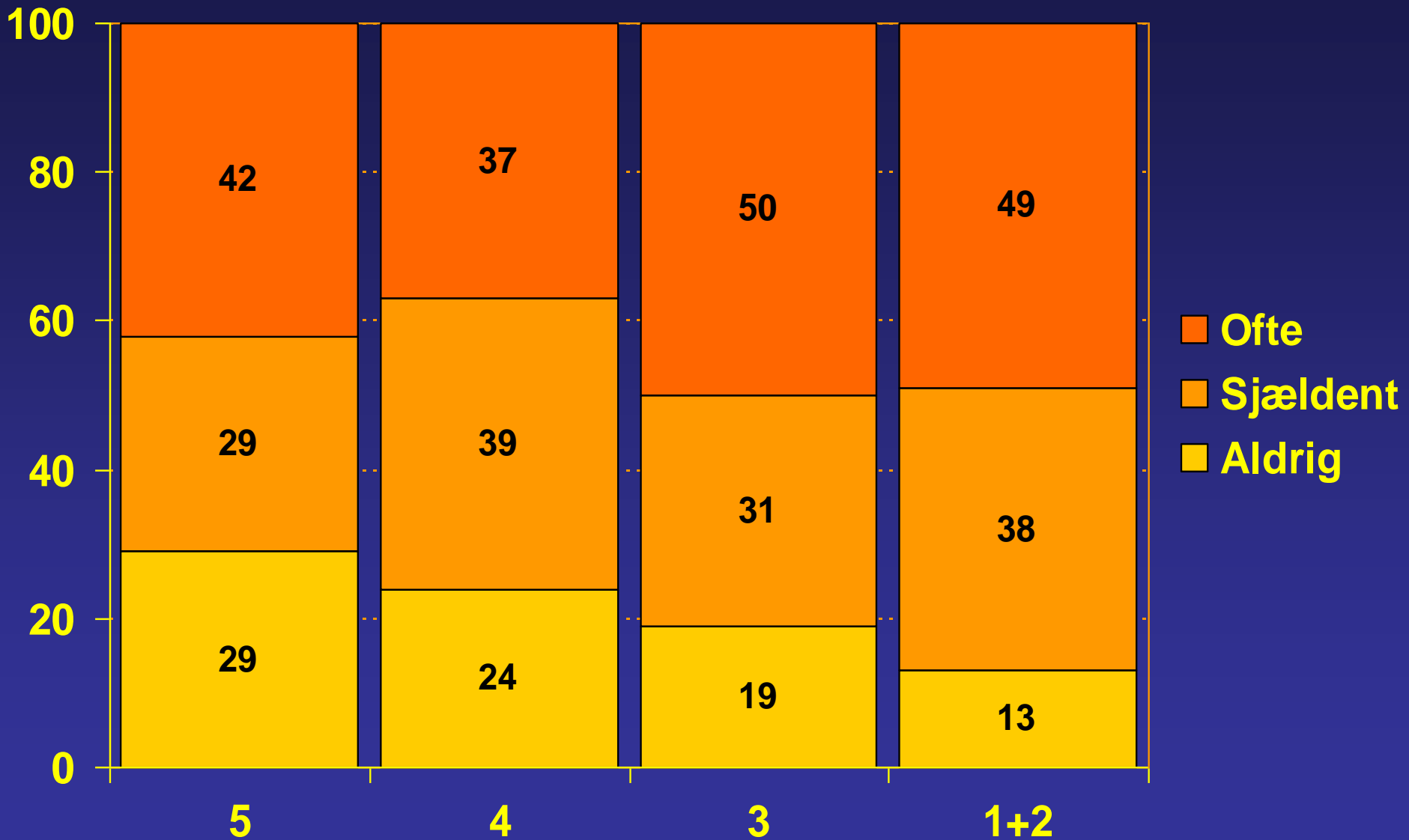
Mere relevant opdeling:

- Nedarvede årsager (genetisk konstitution)
 - Erhvervede årsager (miljø)
 - Prænatale ekspositioner
 - Kemiske (fx phthalater)
 - Biologiske (fx infektioner)
 - Postnatale ekspositioner
 - Kemiske
 - Biologiske
 - Psyko-sociale
-

Hvad kendetegner en årsag?

- Årsag = risikofaktor (\neq risikoindikator)
 - Alle sygdomme har flere årsager
 - Simple statistisk association opfylder ikke i sig selv kravet til dokumentation for, at en faktor er en årsag*
-

Oralsex (%) i forskellige socialgrupper



Hvad kendetegner en årsag?

- Årsag = risikofaktor (\neq risikoindikator)
 - Alle sygdomme har flere årsager
 - Simple statistisk association opfylder ikke i sig selv kravet til dokumentation for, at en faktor er en årsag
 - E kan godt være årsag til U, uden at der eksisterer en umiddelbar statistisk association mellem E og U (ex: pp-stroke)
 - Eneste obligate krav til en årsag E for udfaldet U er, at E tidsmæssigt går forud for U.
-

Hvorfor er årsager interessante?

Fordi kendskabet til årsager

- Øger vores forståelse af verden omkring os
 - Er en forudsætning for at kunne forebygge sygdomme
 - Forbedrer ofte muligheden for at behandle syge
 - Gør os i stand til at handle hensigtsmæssigt i hverdagen (phthalater)
-

Hvorfor er årsager interessante?

Er det så derfor epidemiologien vinder sådan frem i disse år?

- Det ville mange svare ja til.
 - Sandheden er snarere, at epidemiologi er blevet interessant som følge af den kliniske forsknings succes, eller rettere som følge af ressourcedrænet fra behandlingssystemet. Det er blevet økonomisk interessant at forebygge.
-

Årsager

- Hvad er en årsag?
 - Flere typer af årsager
 - Hvad kendetegner en årsag?
 - Hvorfor er årsager interessante?
 - **Identifikation af årsager**
 - Årsagsfelter – samvirkende årsager
 - Kvantificering af årsager
 - Forebyggelsesstrategier
-

Hvordan identificeres en årsag?

1. Er der en valid statistisk association?
dvs ikke tilfældighed, bias eller confounding
2. Er associationen stærk?
3. Er der konsistente fund?
4. Går årsagen forud for udfaldet? (obligat)
5. Er der en dosis-respons relation?
6. Er der en kendt biologisk mekanisme?
7. Er der en anden faktor, som ligner vores mistænkte årsag, og som vides at være årsag?

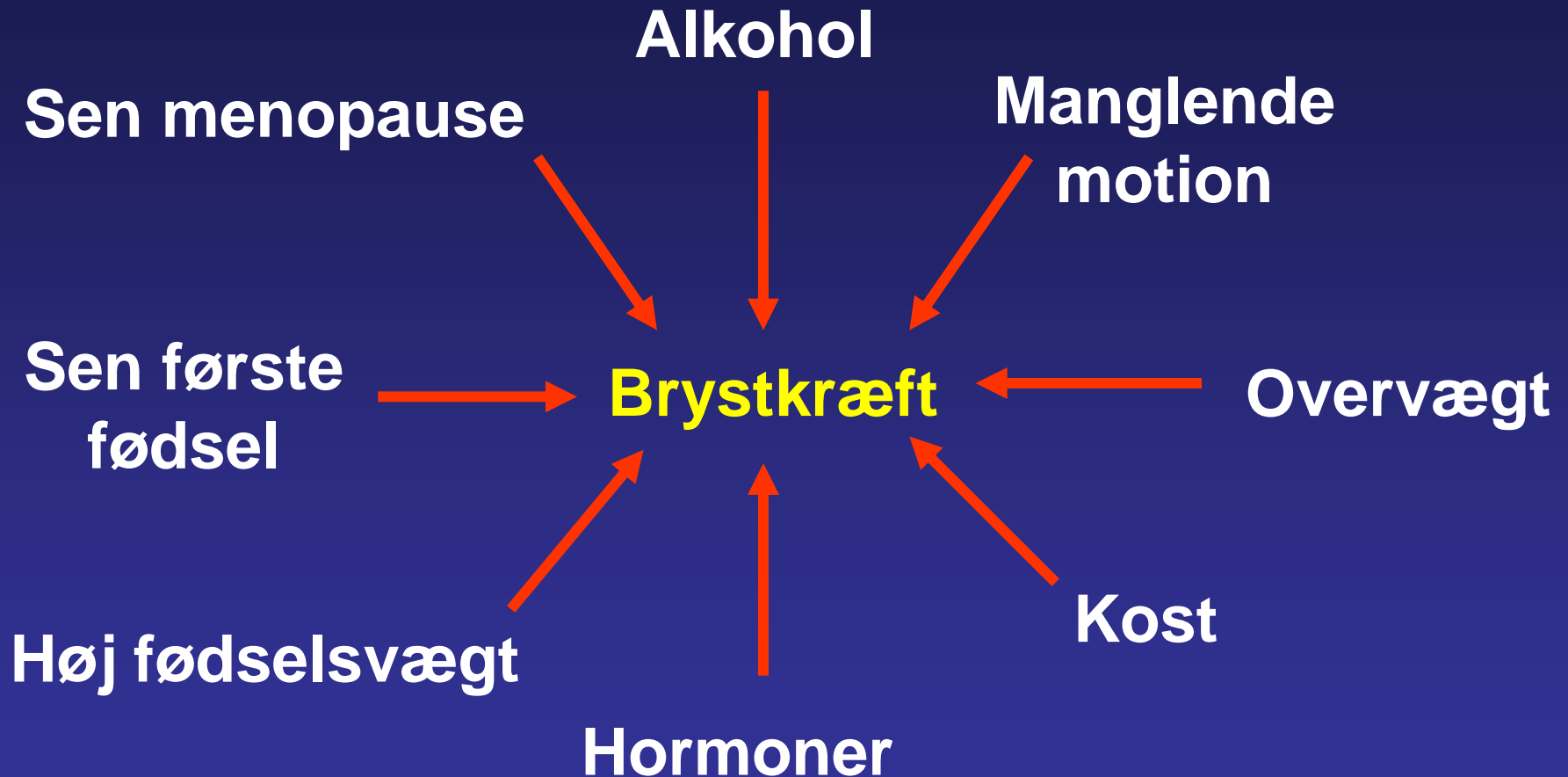
Årsager

- Hvad er en årsag?
 - Flere typer af årsager
 - Hvad kendetegner en årsag?
 - Hvorfor er årsager interessante?
 - Identifikation af årsager
 - **Årsagsfelter – samvirkende årsager**
 - Kvantificering af årsager
 - Forebyggelsesstrategier
-

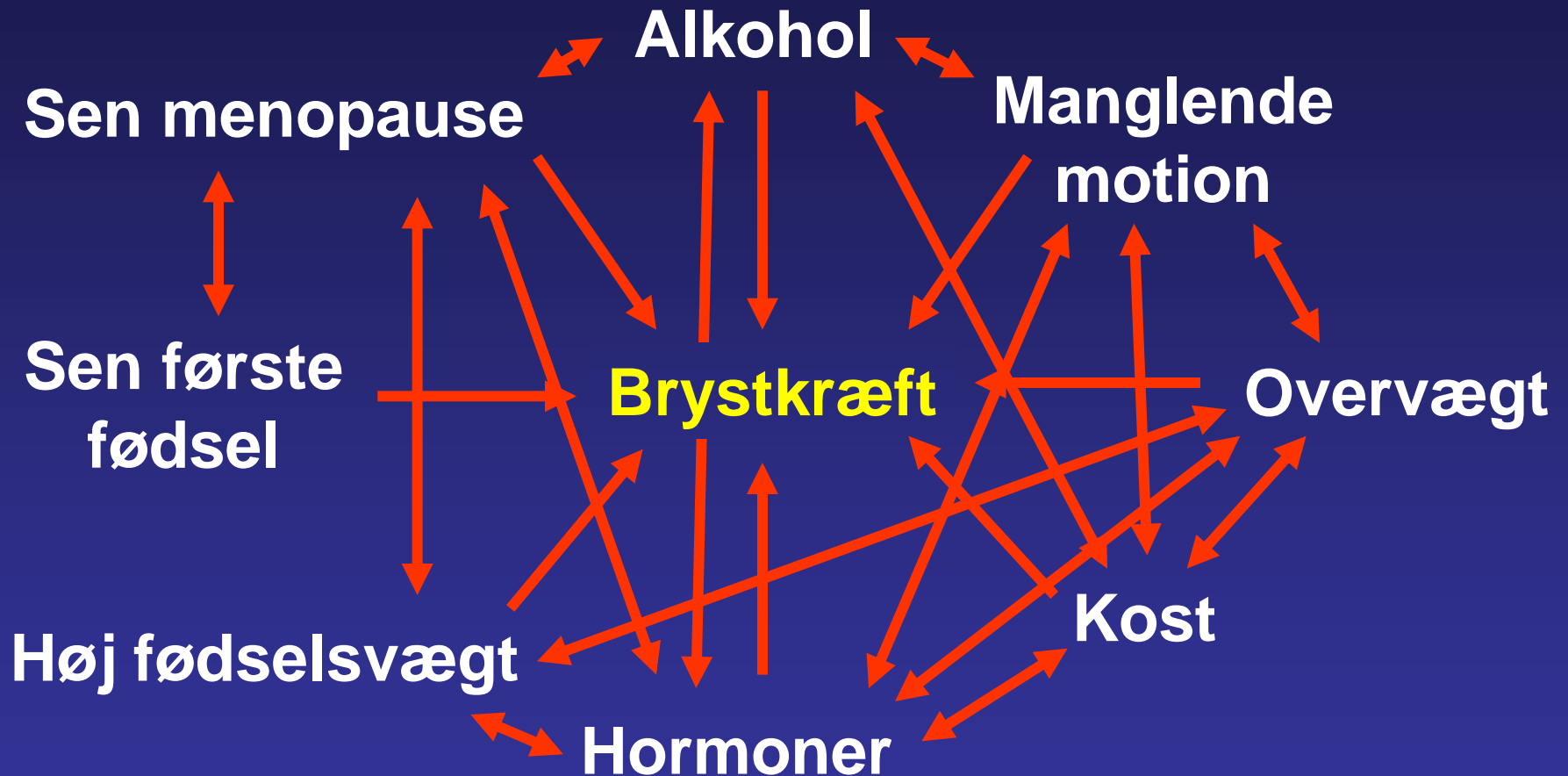
Årsagsnetværk

- Alle sygdomme har flere årsager
 - Disse indgår i et årsagsnetværk
 - En årsag påvirker ofte indflydelsen fra andre årsager
-

Årsagsnetværk



Årsagsnetværk



Årsagsnetværk

- Alle sygdomme har flere årsager
- Disse indgår i et årsagsnetværk
- En årsag påvirker ofte indflydelsen fra andre årsager

Et årsagsnetværk er dynamisk fordi

- Virkeligheden ændrer sig – nye årsager opstår
 - Forskningen afdækker nye årsager
 - Befolkningen ændrer adfærd sfa viden
 - Forståelsen af sygdomme ændrer sig (PCOS)
-

Årsager

- Hvad er en årsag?
 - Flere typer af årsager
 - Hvad kendetegner en årsag?
 - Hvorfor er årsager interessante?
 - Identifikation af årsager
 - Årsagsfelter – samvirkende årsager
 - **Kvantificering af årsager**
 - Forebyggelsesstrategier
-

Hvordan kvantificerer vi årsager?

Fire mål til kvantificering af årsager

- Relativ risiko
 - Absolut risiko (incidensrate)
 - Absolut risiko øgning (risk difference)
 - Ætiologisk fraktion (attributable risk)
-

Relativ risiko


Mål i kohorte studier og RCT

Kohorte	Syg	Rask	Total
+Exp	a	b	a+b
-Exp	c	d	c+d
	a+c	b+d	All

$RR = \frac{a/a+b}{c/c+d} = \frac{\text{Sandsynligheden for at blive syg blandt eksponerede i forhold til}}{\text{Sandsynligheden for at blive syg blandt ikke eksponerede}}$

Odds ratio (OR)

Koncept og relation til relativ risiko



CCS	Case	Cont	Total
+Exp	a	b	a+b
-Exp	c	d	c+d
	a+c	b+d	All

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

Angiver odds for at være eksponeret blandt cases
Odds for at være eksponeret blandt kontrollerne

$$RR = \frac{a/a+b}{c/c+d} \approx \frac{a/b}{c/d} \text{ hvis } b \gg a \text{ og } d \gg c$$

Absolut risiko

Definition:

Andel med udfald i en population af en given størrelse

For at få tidsdimensionen med angives i stedet ofte incidensraten:

Angiver risikoen for nye udfald indenfor en given risikotid blandt ikke syge.

Eksempel

Incidensraten for AMI blandt rygere er 5 per 1000 kvinder per år = $5/1.000$ kvindeår.

Risiko øgning

Angiver forskellen i incidensraten blandt eksponerede og ikke eksponerede.

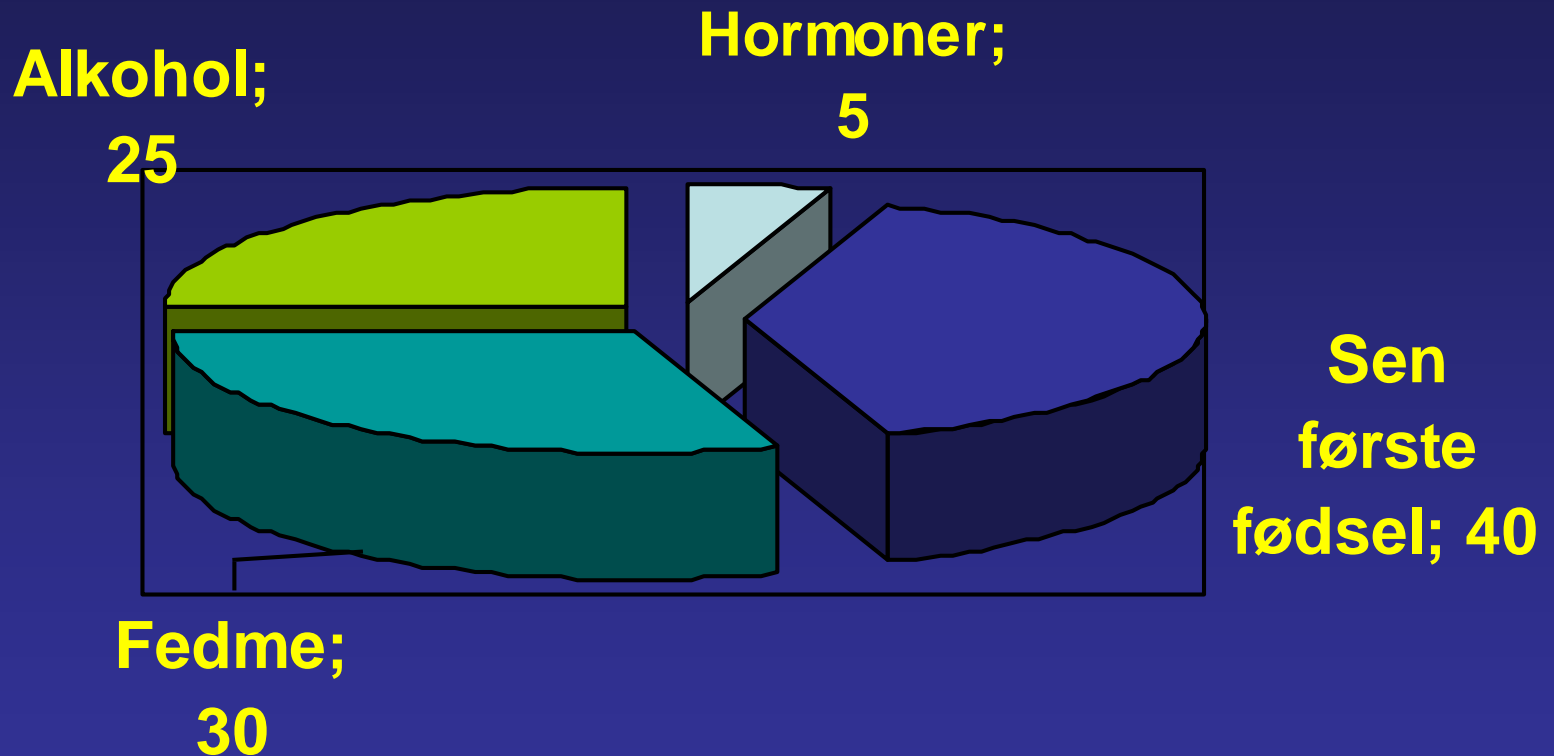
Eksempel:

Risikoen for AMI hos rygere: 5/1000/år

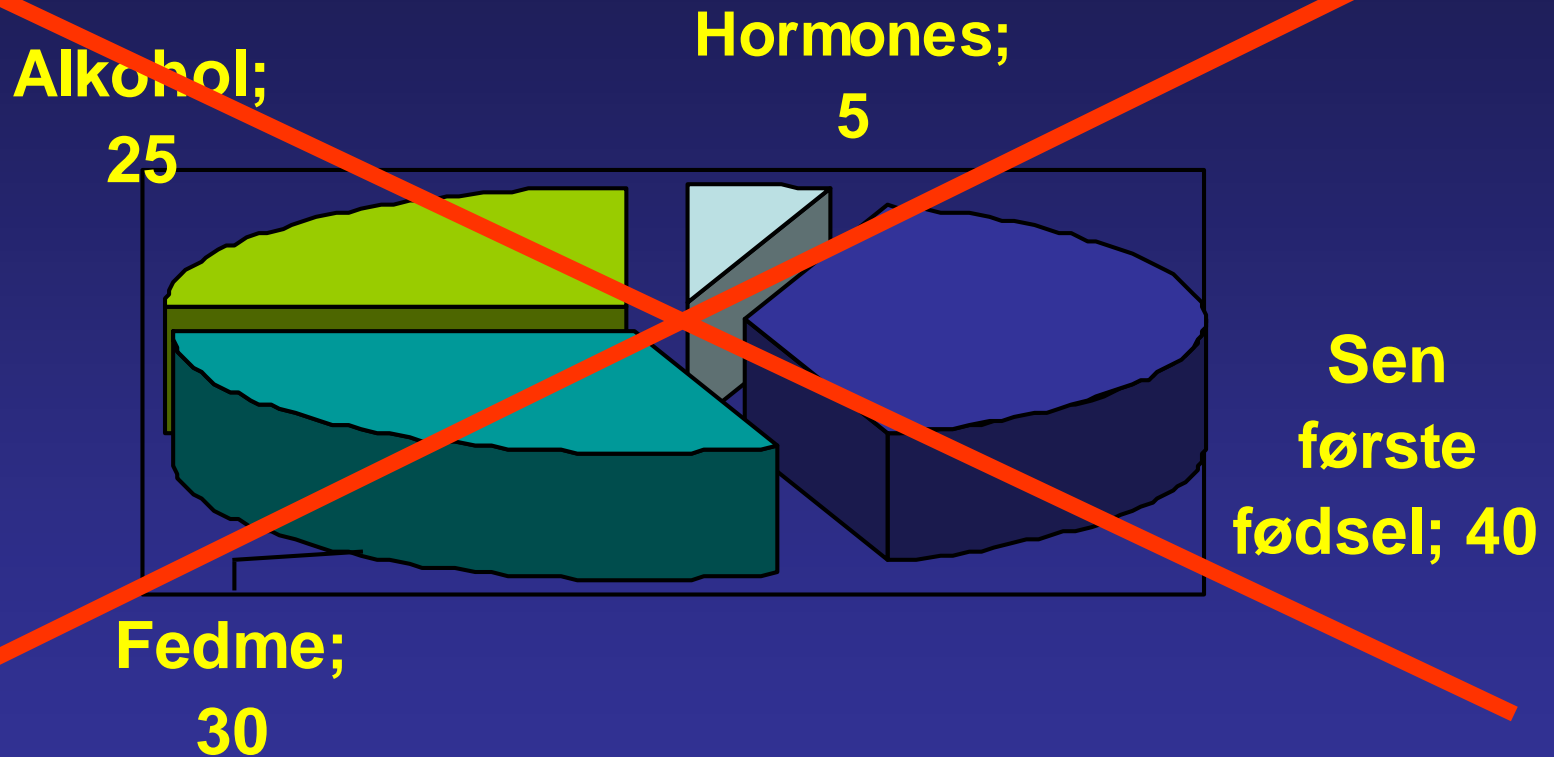
Risikoen for AMI hos ikke rygere: 1/1000/år

Risiko øgning = 4/1000/år

Årsager til brystkræft



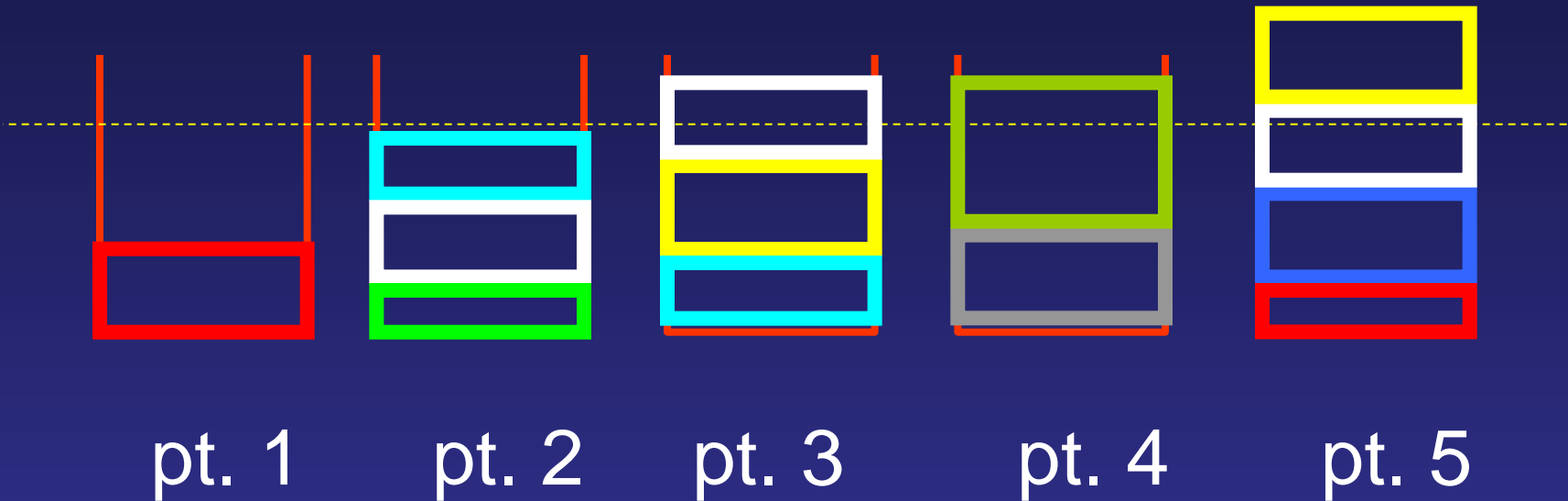
Årsager til brystkræft



Lagkagerne er forbi!

Component causes

Sammensatte årsager



Dette koncept har flere implikationer:

- Forskellige pt. med samme sygdom har forskellige årsager til deres sygdom
- Man kan godt være eksponeret for en årsag uden at være eller blive syg

Sammensatte årsager: Implikationer

- Hvis man fjerner én årsag, vil en given andel af de syge ikke blive syge, fordi de ikke når over "tærskelværdien".
 - Dette til trods for, at flere årsager spiller sammen i ætiologien til sygdommen.
 - En sygdoms ætiologi = summen af identificerede årsager til sygdommen.
 - Principielt kan fjernelse af en eller få årsager udrydde alle syge, selv om mange flere årsager indgår i ætiologien
-

Ætiologisk fraktion = attributable risk

- Angiver den andel af en samlet sygdomsforekomst, som ville forsvinde, hvis en bestemt årsag blev elimineret.

To mål:

- Ætiologisk fraktion (population attributable risk)
- Ætiologisk fraktion blandt eksponerede

Udregnes således (population attributable risk = PAR)

$$AEF = \frac{p(RR-1)}{p(RR-1)+1}$$

Hvor p = andel eksponerede
og RR = relative risiko

Ætiologisk fraktion blandt eksponerede

- Angiver den andel af en sygdomsforekomst, som ville forsvinde blandt eksponerede, hvis ekspositionen blev elimineret.

Udregnes således

$AEF_{exp} = (RR-1)/RR$ som altså er den ætiologiske fraktion blandt eksponerede

Ætiologisk fraktion; eksempel

- Hvor stor en andel af de venøse tromboser, som rammer fertile kvinder ville forsvinde, hvis ingen kvinder blev gravide?

$$p = 4\%. \quad RR = 8$$

$$AEF_{\text{graviditet}} = 0.04(8-1)/(0.04(8-1) + 1) = 22\%$$

- Hvor stor en andel af venøse tromboser, som opstår blandt gravide, ville ikke forekomme, hvis de ikke var blevet gravide?

$$AEF_{\text{graviditet}} = RR-1/RR = 8-1/8 = 88\%$$

Ætiologisk fraktion; bemærk!

- Hvor stor en andel af venøse tromboser blandt fertile kvinder skyldes graviditet?



Ætiologisk fraktion; bemærk!

- Hvor stor en andel af venøse tromboser blandt fertile kvinder skyldes graviditet?

Svar: 0%.

Det skyldes igen, at alle tilfælde af venøse tromboser har sin baggrund i en sum af årsager, hvoraf graviditet er en. Ikke et eneste tilfælde skyldes en enkelt årsag.

Ætiologisk fraktion; bemærk!

- Hvad er p-pillers ætiologiske fraktion af venøse tromboser blandt fertile kvinder?

Svar: $AEF_{pp} = 0.33(4-1)/(0.33(4-1)+1) = 50\%$

Hvis ingen blev gravide og ingen tog pp
ville vi forebygge $22\% + 50\% = 72\%$

Udregningen er her simpel, fordi graviditet og brug af p-piller udelukker hinanden. Det gør forskellige årsager sædvanligvis ikke, og så er beregningerne ved fjernelse af to årsager mere kompliceret.

Ætiologisk fraktion; bemærk!

- Summen af ætiologiske fraktioner løber ofte langt op over 100%.

Eksempel:

For kolera er den ætiologiske fraktion af dårlige sanitære forhold omkring 95% og af kolerabakterien 100%. Man kan altså fjerne næsten alle tilfælde af kolera ved blot at fjerne en af de to årsager.

Ætiologisk fraktion. Eksempel

I Medicinsk Kompendium står følgende at læse om forkølelse:

Forekomst. Den hyppigst forekommende og for samfundet dyreste infektionssygdom. Optræder navnlig om vinteren. Hyppighed aftager med alderen. Hyppigst infektion med én af de over 100 forskellige rhinovirustyper, dernæst respiratorisk syncytialvirus (RSV), coronavirus og adenovirus, samt en del foreløbig ukendte virus. Afkøling disponerer ikke.

Ætiologisk fraktion; bemærk!

- Forestillingen blandt klinikere om mono-kausalitet er rystende udbredt
 - Forestillingen stammer fra infektionssygdommenes æra, og succes'en med at behandle en af årsagerne: mikroorganismen
 - I dag udgør infektionssygdomme en lille del af sygdomsbilledet, som domineres af "processygdomme"; cancer, kredsløbs-sygdomme, degenerative sygdomme i led, muskler og bindevæv
-

Kvantificering af årsager: Resumé

Eksempel p-piller og venøs trombose (VTE)

- Den relative risiko for VTE blandt kvinder, som anvender 3. generations pp i forhold til risikoen blandt – **ja blandt hvem???**.
-

Kvantificering af årsager: Resumé

Eksempel p-piller og venøs trombose (VTE)

- Den relative risiko for VTE blandt kvinder, som anvender 3. generations pp i forhold til ikke brugere af pp og ikke gravide er 4.
- Incidensraten for VTE blandt kvinder, som tager 3. gen. pp er 4/10.000 brugerår
IR blandt kvinder, som ikke tager p-piller og ikke er gravide er 1/10.000/år
- Risiko øgningen er 3/10.000 brugerår
- Ætiologiske fraktion af pp for VTE er 50%

Hvilket af disse risikomål er bedst?

Kvantificering af årsager: Resumé

Eksempel p-piller og venøs trombose (VTE)

- Den relative risiko for VTE blandt kvinder, som anvender 3. generations pp i forhold til ikke brugere af pp og ikke gravide er 4.
- Incidensraten for VTE blandt kvinder, som tager 3. gen. pp er 4/10.000 brugerår
- Risikoøgningen er 3/10.000 brugerår
- Ætiologiske fraktion af pp for VTE er 50%

Hvilket af disse risikomål er bedst?

Afhænger af, hvad man vil bruge inf. til.
Relative risikomål bør gen. ikke stå alene.

Årsager

- Hvad er en årsag?
 - Flere typer af årsager
 - Hvad kendetegner en årsag?
 - Hvorfor er årsager interessante?
 - Identifikation af årsager
 - Årsagsfelter – samvirkende årsager
 - Kvantificering af årsager
 - **Forebyggelsesstrategier**
-

Forebyggelsesstrategier

Forebyggelse forudsætter:

- At sygdommens årsagsnetværk er kortlagt
 - At de enkelte risikofaktorer er kvantificeret
 - Denne kvantificering indebærer kortlægning af udbredelse, relative risiko, absolutte risiko og (vigtigst) den ætiologiske fraktion.
 - Herefter analyseres omkostningerne ved at fjerne de forskellige årsager.
 - Principielt vælger man herefter at bekæmpe den eller de årsager, som fjerner flest tilfælde per 1 million investerede kroner.
-

Forebyggelsesstrategier

Virkeligheden mere kompliceret fordi:

- Fjernelse af en given årsag, ofte vil forebygge andre sygdomme (graviditet).
 - Fjernelse af en given årsag kan afstedkomme nye omkostninger (pp, grav)
 - En dyrere løsning kan være etisk mere tiltalende end en billigere (screening vs behandl).
 - Der kan være ideologiske synspunkter på indsats fra stat versus individ (rygn., CO₂)
 - Følelser spiller en stor rolle i prioritering (terror vs. borgere)
-