



Epidemiologiske studier - hvorfor er det så vanskelig å trekke sikre konklusjoner?

REDAKSJONELT

JACOBSEN G

Dette nummer av Tidsskriftet inneholder to artikler som beskriver den såkalte østrogenteorien og den mulige nedsatte forplantningsevnen til enkelte dyre-, fugle- og fiskearter (1, 2). Forfatterne diskuterer inngående om kjemiske stoffer kan ha innvirkning på menneskets og særlig menns reproduksjonsevne. Ringvold & Røttingen spissformulerer “det miljømedisinske dilemma”: Vet vi nok til at føre var-prinsippet bør komme til anvendelse, eller skal vi fortsatt vente til ytterligere studier dokumenterer hormonskade på mennesket (1)? Holme & Dybing er mer reservert til at østrogenhermerne skulle utgjøre en helsefare og mer opptatt av at det utvikles reproduksjonstoksikologiske teststrategier og -retningslinjer (2). Det er grunn til å spørre hvordan to grupper med tilgang på samme dokumentasjon konkluderer så forskjellig. Én forklaring kan være at de studiene forfatterne selv refererer til, ikke har gitt entydige svar.

Siden begge artiklene fremstiller problemet som en miljømedisinsk utfordring og argumenterer for bl.a. flere epidemiologiske studier, kan det være grunn til å peke på at det også ligger andre uløste gåter og venter på svar. Som eksempel kan nevnes den mulige sammenhengen mellom bovin spongiform encefalopati (BSE) og Creutzfeldt-Jakobs sykdom, hva et eventuelt Gulf-syndrom kan skyldes, om passiv røyking gir lungekreft eller fører til vekstretardasjon hos fosteret, om elektromagnetiske felter kan forårsake barneleukemi eller mannlig subfertilitet og om barns inne- og uteklime kan være årsak til økt forekomst av astma. Svar på disse spørsmålene vil kunne bety nedslakting av et betydelig antall storfe, strengere røykerestriksjoner, omlegging av høyspentledninger og andre elektriske installasjoner, full rehabilitering av skoler og barnehager og piggdekkforbud. Hva må til av faglig dokumentasjon for å rettferdiggjøre slike omfattende tiltak? Svaret er: sikrere konklusjoner om etiologiske sammenhenger i medisinen enn dem vi har i dag. Men når er vi sikre? Og hvorfor tar det så lang tid før forskerne kan si hva som er sant?

Ting tar tid

Et eksempel på utålmodigheten fra verden omkring oss er et innlegg signert “4. års fysikkstudenter på NTH” i lokalavisen for snart ti år siden. Det lød: “Vi har så vanskelig for å forstå at dette med HIV og AIDS er noe stort problem. Det måtte da kunne gå an å finne ut hva det skyldes og så gjøre noe med det?” Intet mindre! Vi må derfor stadig minne om at

“ting tar tid”, og at det ikke minst gjelder for epidemiologiske studier av årsakssammenhenger.

Da den amerikanske helsedirektøren i 1964 satte advarsel om helseskade på tobakksproduktene i USA, forelå resultater fra sju prospektive og 29 retrospektive studier fra ulike land. De hadde ulike studiepopulasjoner og kontrollgrupper og kom til ulike konklusjoner om styrken i sammenhengen, men det var den samlede evidens som førte til at advarselen ble gitt. Tilsvarende forelå først i sommer resultatene fra den omfattende metaanalysen av 54 individuelle studier av sammenhengen mellom p-pillebruk og senere utvikling av brystkreft. De eldste studiene som var med i analysen var opptil 20 år gamle (3). Så lenge den relative risiko for de mest “utsatte” brukerne ikke nådde opp i verdier på mer enn 1,24 (med 95% konfidensintervall 1,15-1,33), er det innlysende at enkeltstudier som analysen omfattet, dels må ha vist en beskyttende, dels en helseskadelig effekt av p-piller. Når motstridende resultater fra slike enkeltstudier presenteres for publikum, presse og politikere, vil det føre til usikkerhet og skepsis (4). Den “sunne skepsis” i befolkningen har imidlertid to sider. For det første er det i tråd med det vitenskapelige ideal å stille spørsmål ved vedtatte “sannheter” (5). På den annen side kan det føre til at faresignaler blir ignorert, siden “alt er farlig nå for tiden”. Det siste har epidemiologiske forskere delvis ansvaret for selv. Det er nok å minne om at det i dag foreligger et tresifret antall vel dokumenterte risikofaktorer for utvikling av hjerte- og karsykdom, og hvordan skal publikum, presse og politikere forholde seg til alle disse?

Epidemiologiske studier

De to foreliggende artiklene (1, 2) berører både deskriptive og analytiske sider ved epidemiologisk forskning (6): - Er det en økt forekomst av de tilstandene vi studerer, i dette tilfellet bl.a. testikkelkreft, genitale misdannelser og redusert sædkvalitet hos menn (1, 2)? To forhold er avgjørende for å besvare spørsmålet: er populasjonen vi studerer representativ for den generelle befolkning, og har vi i dag bedre muligheter til å stille en positiv diagnose enn før? I Norge er vi heldige som har nasjonale epidemiologiske registre som f.eks. Kreftregisteret og Fødselregisteret til å gi oss populasjonsbaserte data. Et sentralt sykdoms- og skaderegister kunne utvide våre muligheter på tilsvarende måte. Muligheten for å stille positive diagnoser er i konstant endring, noe som blant annet angår vurderingen av menns sædkvalitet (7). - Foreligger det en kausal sammenheng mellom eksponering og den sykdommen vi studerer? Det er tre forhold vi må ta stilling til: studiens opplegg (design), eksponeringens sammensatte natur og mulige feilkilder.

Siden de fleste etiologiske studier er observasjonelle, er det ofte knyttet usikkerhet til dem. De begrensede muligheter til å foreta eksperimenter på mennesker innebærer at forskeren bare i beskjeden grad kan gripe direkte inn og påvirke forsøksbetingelsene. Det “henviser” oss til å studere hva naturen gjør med menneskene og hva vi gjør med oss selv og andre.

For det andre utgjør “eksponering” både påvirkningen på organismen som stammer fra det “indre miljø” (“it is all in the genes”) og samspillet med eksterne miljøeksponeringer. Vi kan f.eks. vanskelig se bort fra en mulig beskyttelse fra det genetiske miljø når vi studerer effekten av røyking i svangerskapet. På den ene side vet vi at det gir en gjennomsnittlig reduksjon av fødselsvekten. Men i møtet med den enkelte gravide som skal motiveres til å slutte, kan vi fort oppleve henne fortelle om andre mødre som røykte i svangerskapet og likevel fødte barn på over 4000 g. Utfordringen ligger i å formidle vår populasjonsbaserte kunnskap til enkeltpasienten på beste måte.

De ytre eksponeringsfaktorer kan grovt deles i: “selvpåførte”, dvs. alder, kjønn og valg av utdanning, yrke, bosted og livsstil, “legepåførte”, f.eks. bruk av p-piller og silikoninnlegg, og “miljøpåførte” i snevrere forstand, bl.a. radonnivå i grunnen, bruk av pesticider og andre utslipp til naturen, valg av trase for høyspentledninger og trafikkforurensing.

I de fleste etiologiske studier er det nødvendig å erkjenne at ulike eksponeringer ikke er tilfeldig fordelt i befolkningen. De kan dessuten påvirke - redusere eller forsterke - hverandre. Dette har å gjøre med begrepet “confounding factors”, (konfunderere) som det

er viktig å kontrollere for i dataanalysen. Det dreier seg om utenforliggende eksponeringsfaktorer som *både* er assosiert med den eksponeringen vi er interessert i og er en dokumentert risikofaktor for sykdommen vi studerer. Man kan matche for potensielle konfunderere. Ulempen er at da forsvinner muligheten for å studere effekten av de faktorer det matches for. Med avanserte multivariate analyseteknikker kan vi få svar på hvilke faktorer som er signifikant assosiert med sykdommen samtidig som det tas hensyn til betydningen av andre. Faren ligger i at forskeren overvurderer mulighetene og undervurderer begrensningene som ligger i slike analyser.

Mens konfunderere representerer en type feilkilde (bias), utgjør feilklassifisering av eksponering og/eller sykdom en annen. En mer inngående oppfølging av “eksponerte” enn “ueksponerte” i en prospektiv studie, eller ledende utspørring av de affiserte i retrospektive studier, vil innvirke på utfallet. En slik differensiell feilklassifisering representerer en fare, ved at påviste årsakssammenhenger kan være et artefakt. Er derimot feilklassifiseringen tilfeldig (ikke differensiell) i forhold til eksponerings- og sykdomsstatus blant deltakerne i studien, kan det resultere i en utvanning av effekten og at faktiske sammenhenger forblir uoppdaget. Feilklassifisering av mulige “confoundere” utgjør en fare på toppen av dette.

Før vi kan trekke en positiv konklusjon om etiologiske sammenhenger, kreves det en kritisk vurdering av feilkildene (8). I forlengelsen av dette har professor Trichopoulos ved Harvard uttalt: “A sharp relative risk gradient can be considered to indicate a causal relation even in the absence of an adequate biological explanation, but weak empirical associations indicate a causal explanation only when the supporting biological evidence is overwhelming” (5).

Det tar alltid tid før kroniske sykdommer som følge av eksponering når et minste oppdagbart nivå. Og det tar tid før epidemiologiske studier kan gi svar på spørsmålene de stiller. Det er et epidemiologisk dilemma at informasjon om helseskadelige eksponeringer har offentlighetens interesse, men at den gjerne har en tendens til å “lekke ut” før forskerne er klare til å trekke sikre konklusjoner.

Blant epidemiologiens største utfordringer er bedre mål på eksponering for å erstatte intervjuer og spørreskjemaer (4). Utvikling av nye biologiske markører og bedre klassifikasjon av dem som allerede finnes, åpner nye muligheter. Populasjonsbaserte data og ensartede diagnostiske kriterier er nødvendig for å unngå seleksjon og feil fortolkning av sykdommers prevalens og insidens. I tillegg er det nødvendig å utvikle bedre in vitro- og in vivo-tester for å kunne avdekke biologiske effekter på organismen tidligst mulig. Det gjelder naturligvis på flere områder enn dem som berøres i artiklene i dette nummer av Tidsskriftet (1, 2). Teknologiske nyvinninger vil komme dette faget til gode, som det har skjedd på andre felter innen medisinen. Den molekylære epidemiologi, som kjennetegner samarbeidet mellom molekylærbiologer og epidemiologer, er i sin spede begynnelse. Ny viten som fastslår hvilke gener som disponerer for bestemte sykdommer og hvordan eksogene faktorer samvirker med disse genene i utviklingen av sykdom, vil prege fremtidens epidemiologi (5). Kanskje vi da kan trekke sikre(re) konklusjoner som grunnlag for intervensjon?

Geir Jacobsen

LITTERATUR:

1. Ringvold S, Røttingen J-A. Miljøgifter med hormonelle effekter. Er østrogenteorien en god forklaringsmodell? Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 66-70.
2. Holme JA, Dybing E. Miljøkemikalier med hormonliknende effekter - et helseproblem? Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 70-3.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996; 347: 1713-27.

4. Taubes G. Epidemiology faces its limits. *Science* 1995; 269: 164-9.
5. Trichopoulos D. The future epidemiology. It's bright, but epidemiology and publicity can be a dangerous mix. *BMJ* 1996; 313: 436-7.
6. Helse, miljø og levekår. Epidemiologisk forskning om sammenhengen mellom miljø og helse. Oslo: Rådet for medisinsk forskning/Rådet for samfunnsvitenskapelig forskning, Norges allmennvitenskapelige forskningsråd, 1986.
7. Purvis K. Norske menns sæd holder mål. *Aftenposten*, 14.9.1996.
8. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no