

Metoder – epidemiologi

BIO 4530: Regulatorisk toksikologi
UiO 29. april 2004



Petter Kristensen



Epidemiologi og risikovurdering

Formål

- Gi en kritisk vurdering av epidemiologi som et verktøy i risikovurdering

Målgruppe

- Alle som er involvert i toksikologisk risikovurdering



Disposisjon

1. Noen begreper
2. Epidemiologiens plass i risikovurdering
3. Kan vi stole på epidemiologien?
4. Konklusjoner



Noen begreper



Epidemiologi

Studiet av sykdomsforekomst i befolkninger



Epidemiologi klassifisert etter formål

Deskriptiv epidemiologi

⇒ Analytisk epidemiologi

Er faktoren(e) som studeres årsak til sykdommen(e) som studeres?

Hvordan er dose-effekt og dose-respons relasjonene?

Komponentene i risikoanalyse

- ⇒ Risikovurdering (risk assessment)
- ⇒ Risikohåndtering (risk management)
- ⇒ Risikokommunikasjon (risk communication)

⇒ NB! Forskjeller i nomenklatur (Jeg bruker begrepene i samsvar med Magnus & Eskild i Tidsskr Nor Lægefören 1998;118:889-92)

Grunnleggende elementer som styrer risikoanalyse

- ⇒ Vitenskapsbasert (risikovurdering)
- ⇒ Konsekvensvurdering, policy (risikohåndtering)
- ⇒ Risikopersepsjon (risikokommunikasjon)

Epidemiologiens plass i risikovurdering

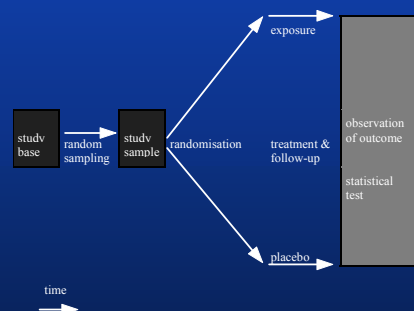
Risikoanalyse prosessen

Vitenskaplig bidrag fra epidemiologi	Stegene i risikoanalyse-prosessen	Trans-vitenskaplige deler av risikoanalyse
Er faktoren kausal?	Risiko identifisering	
Dose-effekt and dose-respons mønstre	Risiko estimering	
	Risiko evaluering	Hva er kritisk effekt?
	Risiko akseptabilitet	Hva er akseptabel risiko?
	Risiko kontroll	

Epidemiologiens styrke

- ⇒ Studerer det virkelige liv
- ⇒ Langtids studier er mulige
- ⇒ Store tall er mulige
- ⇒ Akseptabel etikk

Eksperimentmodellen



Problemer med epidemiologi

- ⇒ Validitetsproblemer (i forhold til eksperimentet)
 - Observasjon, ingen mulighet til å influere
 - “A blunt tool”
- ⇒ Begrensninger i mekanistiske tolkninger

Kan vi stole på epidemiologien?

Kan vi stole på epidemiologien?

resultatene i

Vi trenger bare å svare på 4 spørsmål

Resultat i epidemiologi

= punktestimat for assosiasjon mellom eksponering og utfall)

Ratiomål: RR, OR, PR, SMR osv (ratio av sykdomsforekomst blant eksponerte, delt på forekomst blant ikke-eksponerte)

Additive mål: forskjeller i risiko, prevalens, odds, insidens osv (forskjell i sykdomsforekomst blant eksponerte og ikke-eksponerte)

Intern validitet og presisjon

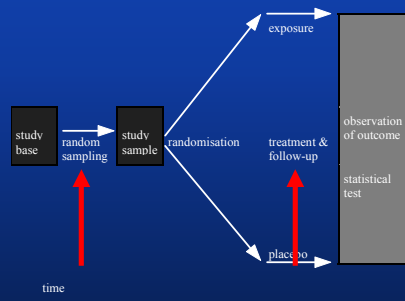
Er resultatet (= punktestimatet for assosiasjon mellom eksponering og utfall):

1. Falskt?
2. Bare tilsynelatende (confounded)?
3. Tilfeldige?
4. Kausale?

Falsk assosiasjon? ("dirty dirt")

- ⇒ Seleksjonsbias
- ⇒ Informasjonsbias

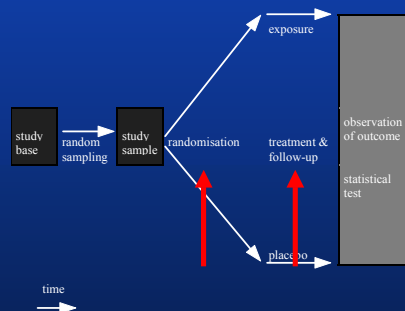
Seleksjonsproblemer



Informasjonsbias = feil resultat pga feil i måledata

- ⇒ Systematiske feil; differensielle feil
- ⇒ Tilfeldige feil; ikke-differensielle feil

Konfunderte resultater



Er resultatet bare tilsynelatende?

= eksponering - utfall assosiasjonen er konfundert av utfordrende variabler

- ⇒ Variabler vi har kontroll over vi kan justere
- ⇒ Variabler vi ikke har kontroll over mangel på randomisering skaper et sammenligningsproblem som ikke kan måles

Tilfeldig assosiasjon? ("clean dirt")

= vide konfidensintervaller; lav p-verdi

- ⇒ Lav presisjon som skyldes små studier eller stor varians i måledataene som ligger til grunn for resultat
- ⇒ Får ufortjent mye oppmerksomhet

Kausal assosiasjon?

1. Strength
2. Consistency
3. Specificity
4. Temporality
5. (Biological) Gradient
6. Plausibility
7. Coherence
8. Experimental evidence
9. Analogy

Bradford Hill, 1965

Ekstern validitet

“Kan vi generalisere ut fra resultatene i studien?”

- ⇒ Fra resultat i en spesifikk studie til et universelt kunnskapsnivå
- ⇒ En studie bidrar bare med en liten flik av evidens (evidence, not proof)

Konklusjoner

- ⇒ Resultatets validitet (og ikke presisjon) teller
- ⇒ Epidemiologi av høy kvalitet
kan bidra med innsikt om kausalitet og dose-responsforhold, men epidemiologi selv på sitt beste er et relativt sløvt verktøy (konservativ bias)
- ⇒ Epidemiologi av dårlig kvalitet
er ikke informativt, og ofte direkte misledende

S Polizzi et al: Neurotoxic effects of aluminium among foundry workers and Alzheimer's disease. *NeuroToxicology* 2002;23:761-74

- ⇒ In a cross-sectional case-control study conducted in northern Italy, 64 former aluminium dust-exposed workers were compared with 32 unexposed controls from other companies
- ⇒ Mini Mental State Examination (MMSE) score: Controls: 28.8 (0.9) Exposed: 27.3 (1.3) $p < 0.001$
- ⇒ Conclusions: "These findings suggest a role of aluminium in early neurotoxic effects that can be detected at a pre-clinical stage"