

Seniorforsker, professor Lise Lund Håheim  
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten,  
Universitetet i Oslo

# Kausalitet

- Hvordan komme litt  
nærmere sannheten



Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

# Kausalitet

- Kriterier for at en faktor kan være årsak til sykdom
- Definisjon av kausalitet: Et begrep som omfatter klarlegging av årsak til en sykdom.  
(Eng. cause = årsak)

# Bakgrunn

- Formål: Studere sammenhengen mellom forskjellige faktorer og utvikling av sykdom eller helsetilstand.
- Sykdomsårsak:
  - Opplagt skadelig
  - Kanskje skadelig
  - Vet ikke hvilke faktorer som er de skadelige
- Vi mener å ha observert en assosiasjon / en sammenheng mellom en årsak og sykdom.
- Definisjon av assosiasjon: To variabler er assosiert om verdiene av den ene er høyere (eller alternativt lavere) for høye verdier av den andre variabelen.

# Når går vi fra en assosiasjon til kausalitet?

- Årsak til sykdom kan være en faktor, hendelse eller karakteristikk som var nødvendig for at sykdommen oppsto.
- Finnes det en faktor (eller flere) som predikerer sykdommen dvs. verdien av en variabel (sykdommen) predikeres fra kjent verdi av den andre variabelen (risiko faktor).
- En observert assosiasjon indikerer ikke nødvendigvis at det foreligger en årsakssammenheng.

# Hvordan vurdere en observert sammenheng

- Tilfeldig
- Seleksjon eller systematiske målefeil
- Konfunderende årsaker

# Årsaksfaktor

- Nødvendig
  - F. eks. tuberkelbakterien
- Tilstrekkelig og bidragende
  - Et minimum sett av årsaksfaktorer og alle må være tilstede

# Etiologisk fraksjon/tilskrivbar risiko

- et regneeksempel

Røykestatus	Antall i studiepopulasjonen	Lungekrefttilfeller
Ja	30.000	48,0
Nei	70.000	5,6
Total	100.000	53,6

$$EF = \frac{(O - E)}{O} ; E = 8 \left( \frac{5,6}{70.000} \times 100.000 \right)$$

$$EF = \frac{(53,6 - 8)}{53,6} = 0,85$$

Tolkning: 85 % av lungekrefttilfeller vil forsvinne hvis alle var ikke-røykere

# Kriterier for kausalitet

- Kriterier for å vurdere hvorvidt en assosiasjon virkelig er kausal eller ikke
- Først et eksempel;



# Hills kriterier for kausalitet

Austin Bradford Hill. The Environment and Disease: Association or Causation?  
Proc R Soc Med 1965;58:295-300.

1. Assosiasjonens styrke
2. Konsistente funn
3. Spesifisitet
4. Tidsrelasjon
5. Biologisk gradient
6. Biologisk forståelig
7. Koherens
8. Eksperiment
9. Analoge forhold

# Assosiasjonens styrke

- Assosiasjonens styrke er et viktig argument for at en faktor er kausal. Styrken vil avhenge av hvor nøyaktig faktoren er målt, og derfor vil en svak assosiasjon ikke være et argument mot kausalitet.
  - Det viktigste punkt i følge Hill.
  - 1854 Snows rapport om utviklingen av koleraepidemien i London - vannkilden.
  - Asbest og kreft; røyking og kreft

# Konsistente funn

- Funnet bør være tilnærmet likt som i andre tilsvarende studier. Det være seg i forskjellige populasjoner, i forskjellige land, forskjellige situasjoner og perioder. Problem kan være at det er få tidligere studier.
  - Risiko for sykdom ved for eksempel røyking, hypertensjon er likt i mange populasjoner
  - Argument for å utføre studier i Norge.

# Spesifisitet

- Risikofaktoren skal være spesifikk årsak til en sykdom
  - Eksempel fra yrkesmedisin: Asbest, oppløsningsmidler
  - Infeksjoner

# Tidsrelasjon

- Risikofaktoren må være målt før sykdommen oppstår. Måling av risikofaktor er ikke påvirket av pasientgruppens fremtidige sykdom eller gruppetilhørighet eller resultat av intervensjon.
  - Det viktigste punkt i følge Rothman
  - Dolls studie på røyking: British doctor's study, Framingham, Oslo-undersøkelsen, norske 40-åringsundersøkelser, Tromsø-undersøkelsen m.fl.
  - Styrken ved prospektive studier.
  - Svakheter ved case-control studier.

# Biologisk gradient

- En stor fordel å etablere om det er et dose-respons forhold mellom risikofaktor og sykdom.
  - Industriarbeidsplasser med for eksempel mye støv, avgasser, asbest m.m.
  - Eksponering til radioaktivitet og kreft
  - Røyking og lungekreft, hjerteinfarkt, slag, astma

# Biologisk forståelig

- Risikofaktoren må være biologisk mulig.
  - Hill mener vi ikke kan kreve dette fordi dette avhenger av den biologiske kunnskap vi har i dag.
  - Genetisk disposisjon
  - F. eks. laboratorieforsøk

# Koherens

- Forklaringsmodellen bør ikke være i konflikt med den biologiske kunnskap og historie vi har om sykdommen. Endring i insidens over tid eller mellom populasjoner, bør kunne forklares.
  - Nedgang i insidens av hjerteinfarkt i Norge og vestlige verden, men økning i Øst-Europa – varierende nivå på risikofaktorer i populasjonene
  - Økning i insidens av brystkreft og prostatakreft i Norge – årsak til dels ukjent



# Eksperiment

- Hindre en assosiasjon ved forebyggende intervensjon i eksperimentell eller semi-eksperimentell situasjon.
  - Endring i diett for å forebygge hjerte- og karsykdom
  - Medikament for å redusere blodtrykk og derved slag
  - Randomiserte studier

# Analoge forhold

- Tilsvarende årsaksmekanismer ved nærliggende sykdommer.
  - Røyking er en del av årsaksmekanismen for hjerteinfarkt, er den det for hjerneslag?

# Hills kriterier for kausalitet og Rothmans kommentarer \*

1. Assosiasjonens styrke
2. Konsistente funn
3. Spesifisitet
4. Tidsrelasjon
5. Biologisk gradient

1. Styrken avhenger av prevalens av andre årsaker og er derfor ikke en biologisk karakteristikk; kan være konfundert (multikausal)
2. Unntak er best forstått i ettertid
3. En årsak kan ha mange effekter
4. Kan være vanskelig å etablere hva kom først
5. Kan være konfundert

\* Kenneth Rothman: Epidemiology. An introduction

## Cont. Hills kriterier for kausalitet og Rothmans kommentarer

1. Biologisk forståelig
  2. Koherens
  3. Eksperiment
  4. Analoge forhold
1. For subjektivt
  2. Hvordan er dette forskjellig fra konsistens og biologisk forståelig?
  3. Ikke alltid utført
  4. Det er ofte mange analoge forhold

## Eksempel på momenter i diskusjon av kausalitet i en prospektiv kohorte / populasjonsstudie om årsaksfaktorer som kan forklare hjerneslag

- **Styrke:** Styrken i assosiasjonen refereres til insidensrater. Risikofaktorene var uavhengige faktorer for slag.
- **Konsistens:** Resultatene er sammenfallende med andre studier.
- **Spesifisitet:** Ikke alle risikofaktorer er spesifikke. For eksempel er røyking en risikofaktor også for andre sykdommer enn slag.
- **Tidsrelasjon:** Studiedesign er prospektiv kohorte og faktorene er målt før sykdommen opptrer.
- **Biologisk gradient:** Dose-respons forhold observert for flere risikofaktorer.

Forts.:

- Biologisk forståelig: Studien gir ingen forklaring på hvordan risikofaktorene som ble målt, direkte skader det vaskulære system.
- Koherens: Resultatene av oppfølging er ikke annerledes enn innhentet informasjon om årsak til slag.
- Eksperiment: Studien gir ingen eksperimentell evidens om årsak til slag.
- Analoge forhold: Likheter mellom slag og hjerteinfarkt.

Langtidsoppfølging av Oslo-undersøkelsen  
1972/73

# Litteratur

- Dag S Thelle: Innføring i epidemiologi
- Kenneth Rothman: Epidemiology. An introduction
- Kenneth Rothman: Modern epidemiology