

Yrkeshygiene og epidemiologi

Av Bjørn Hilt,
Arbeidsmedisinsk avdeling, St. Olavs Hospital /
DMF, Institutt for samfunnsmedisin
(bjorn.hilt@stolav.no)

FORORD

Arbeidsmedisinere sier at deres fag er epidemiologiens ektefødte barn fordi man i den arbeidsmedisinske epidemiologien studerer helseutfall i forhold til gitte eksponeringer. Og, når det gjelder eksponeringer, må nok arbeidsmedisinen vedkjenne seg et søster/bror-forhold med yrkeshygiene. Dette fordi det er viktig og kritisk i all forskning som studerer påvirkning og effekt å karakterisere påvirkningen på en like holdbar måte som effekten. I det følgende vil jeg forsøke å gi et kortfattet sammendrag av en del forhold som både arbeidsmedisinere og yrkeshygienikere bør ha i mente når de leser epidemiologisk litteratur eller skal gjøre undersøkelser selv.

INNLEDNING

Epidemiologi er læren om de determinanter som bestemmer forekomst/hypighet av sykdom i en populasjon. Deskriptiv epidemiologi dreier seg om å beskrive forekomsten av en påvirkning (determinant) og/eller et sykdomsutfall hos en gruppe individer (i en populasjon). Eksempler på dette er myndighetenes løpende kartlegging av infeksjonssykdommer i befolkningen, eller bedriftshelsetjenestens løpende kartlegging av påvirkninger blant de ansatte. I analytisk epidemiologi, som dreier seg om å finne sammenhenger, studerer en om det er et forhold (f) mellom påvirkning (D) og et parameter for sykdomsutfallet (P) i den epidemiologiske ligningen ("occurrence function"):

$$P = f(D)$$

Epidemiologien er en metode som kan beskrive variasjoner i påvirkning og sykdomsforekomst over tid, og den kan brukes til å finne fram til sykdomsårsaker som grunnlag for forebyggende tiltak. Intervensjonsepidemiologien bruker de samme metodene til å evaluere effekten av forebyggende tiltak. Epidemiologien kalles også populasjonsundersøkelser fordi man alltid studerer forhold i grupper av flere individer.

POPULASJON

En populasjon er en gruppe individer med felles karakteristika

MÅL PÅ SYKDOMSFOREKOMST

Sykdomsforekomst måles som regel som prevalens, som er antallet syke i en populasjon på et gitt tidspunkt, eller som insidens, som er antallet nye sykdomstilfeller i en gitt

tidsperiode. Et eksempel på prevalens kan være at det på et gitt tidspunkt var 2000 personer med løsemiddelskade i Norge, mens et eksempel på insidens kan være at antallet nye tilfeller i det foregående året var 200. De to uttrykkene henger sammen ved at prevalensen er avhengig av hvor mange nye tilfeller som tilkommer og av sykdommens varighet (hvor mange som dør eller blir friske). Prevalens og insidens angis gjerne som rater pr. 100 (%) eller pr. 100.000 i populasjonen.

TYPER EPIDEMIOLOGISKE UNDERSØKELSER

Det er to hovedtyper undersøkelser som brukes for å studere forholdet mellom p og D. Kohortundersøkelser (eller populasjonsundersøkelser) tar utgangspunkt i en gruppe personer med en felles påvirkning. Man sammenligner så forekomsten av sykdom i denne gruppen med forekomsten av sykdom i en mest mulig lik kontrollgruppe uten denne påvirkningen. Pasient-kontroll (case-kontroll) undersøkelser tar utgangspunkt i en gruppe som har en gitt sykdom, og sammenligner forekomsten av påvirkning med forekomsten av påvirkning i en mest mulig lik kontrollgruppe som ikke har sykdommen. Kontrollgruppa skal være trukket tilfeldig fra basispopulasjonen og vil derfor ha samme fordeling av den eksponeringen som vi ønsker å studere effekten av som den basispopulasjonen som pasientene er rekruttert fra.

TIDSASPEKTET

Epidemiologiske undersøkelser kan studere påvirkninger og sykdomsforekomst over tid (longitudinelle) eller på et gitt tidspunkt (tverrsnitt). Siden pasient-kontroll undersøkelsen tar utgangspunkt i en bestående sykdom og studerer påvirkning forut for denne, kalles slike undersøkelser ofte retrospektive. En kohortundersøkelse kan også være retrospektiv, mens det er den prospektive undersøkelsen som er "gullstandarden" når det gjelder å unngå metodologiske feil, og dermed få mest mulig holdbare (valide) svar. En variant som ofte brukes i f.eks. kreftundersøkelser er en historisk prospektiv tilnærming, der en setter sammen undersøkelsesgruppa ut fra en historisk eksponering, og så følger denne framover m.h.t. sykdomsutfall.

Ved en tverrsnittsundersøkelse vil vi alltid måtte bruke prevalens som sykdomsmål. Et av problemene med tverrsnittsundersøkelser er at vi ikke vet hva som har skjedd forut for undersøkelsen og således ikke har kontroll med ev. seleksjonsmekanismer i forhold til både påvirkning og sykdomsutfall.

VALIDITET

Høy intern validitet i en epidemiologisk undersøkelse betyr et det er høy grad av frihet fra systematiske feil. Ekstern validitet henspiller på om resultatene av en undersøkelse er generaliserbare, eller overførbare til andre situasjoner, mens intern validiteten henspiller på resultatenes egen sannhetsverdi. Det siste er avhengig av om det foreligger seleksjon, misklassifisering eller såkalt "confounding" (se nedenfor).

Seleksjon og misklassifisering

Faren for uønskede seleksjonsmekanismer er særlig tilstede i tverrsnittsundersøkelser der vi ikke kjenner til forhold som går forut for undersøkelsen. Seleksjon foreligger når faktorer som er knyttet til sykdomsutfall, bestemmer om en person havner i gruppa med påvirkningen (eksponert) eller i gruppa uten påvirkningen (ueksponert). Det finnes primær seleksjon inn i en gruppe ved at god helse ofte fører til at man velger belastende arbeid, og sekundær seleksjon ut ved at dårlig helse gradvis selekterer folk ut fra deltagelse i arbeidslivet. En må også være oppmerksom på at seleksjonsmekanismer kan bestemme hvem av et opprinnelig utvalg som deltar i en undersøkelse og hvem som ikke deltar (bortfall).

Misklassifisering er uttrykk for skjevheter i hvem som er klassifisert som "syke"/"friske" eller "eksponerte"/"ueksponerte".

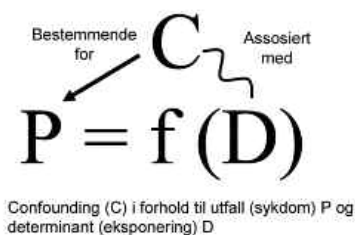
En mekanisme som kan føre til differensiell misklassifisering av sykdomsutfall, foreligger når faktorer som er knyttet til påvirkningen, er bestemmende for hvem som regnes som "syke" og hvem som regnes som "friske". Dette fører i tilfelle til at gruppene i undersøkelsen blir klassifisert forskjellig med hensyn til om de har sykdommen eller ikke. Det samme gjelder for "eksponert/ uaksonert". Eksempler på dette kan være at man leter spesielt etter sykdom hos personer som har vært utsatt for noe eller at de som har en sykdom kan ha en tendens til å huske tidligere eksponering bedre enn de som ikke har sykdommen.

Ikke-differensiell misklassifisering er de feil vi gjør i klassifiseringen av påvirkning og sykdomsutfall uten at disse er knyttet til hverandre. Feilen blir da like stor i alle grupper. Dette er et spørsmål om

sensitivitet og spesifisitet i de kriteriene som vi bruker for å skille syke/friske og eksponerte/ ueksponerte. For eksponering er sensitiviteten de gitte kriterienes evne til å karakterisere de eksponerte som eksponerte (få falsk negative), mens spesifisiteten er kriterienes evne til å karakterisere de ueksponerte som ueksponerte (få falsk positive). Det er greit å være klar over at ikke-differensielle misklassifisering alltid fører til en svekkelse av en påvist effekt.

Confounding

Det finnes dessverre ennå ikke noe godt norsk uttrykk for denne feilkilden ("samvirkende faktorer", "forstyrrende faktorer" eller "tredje variabels feil" har blitt forsøkt, men er ikke innarbeidet). En confounding faktor er definert som en faktor som både er assosiert med påvirkningen (ulikt fordelt mellom eksponert og ueksponert gruppe) og i seg selv er bestemmende for utfallet. Dette kan illustreres på følgende vis i den epidemiologiske formelen.

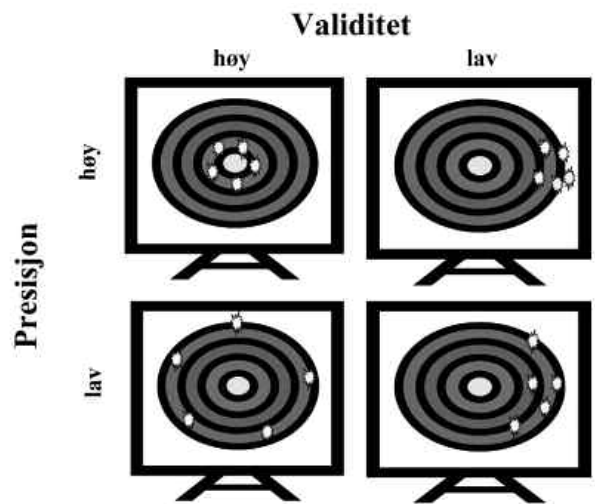


Et mye brukt eksempel på confounding er hvis vi tenker oss en undersøkelse av om alkoholmisbruk gir økt forekomst av (risiko for) strupekreft. Røyking ville da være en mulig confounding faktor ved at røyking både er assosiert med påvirkningen, ved at de som misbruker alkohol som regel har en større andel røykere (som også røyker mer) enn andre, og ved at røyking i seg selv er en kjent årsaksfaktor som er bestemmende for forekomsten av strupekreft. Røykevaner, alder, kosthold og kjønn kan være vanlige confoundere dersom de kan anses som årsak til den sykdommen som studeres og er ulikt fordelt mellom de gruppene som sammenlignes.

I motsetning til seleksjon og misklassifisering lar confounding seg rette på i analysefasen dersom vi kjenner til faktoren. Måter å kontrollere confounding er "matching" (eller tilordning) (i planleggingsfasen), eller stratifisering og standardisering (som også kan gjøres i analysefasen). Stratifisering vil si at man analyserer materialet separat (stratifisert) for de variablene som kan være confoundere (for eksempel separate analyser for røykere og ikke-røykere eller i aldersgrupper), mens standardisering vil si at man ved omregning gjør de gruppene som sammenlignes mest mulig like med hensyn til den aktuelle faktoren. I dagens statistikkprogrammer kan man med letthet velge å justere for til tider flere faktorer enn det som strengt tatt er nødvendig.

PRESISJON

Ved vurdering av en epidemiologisk undersøkelse skiller vi mellom validitet og presisjon. Mens validitet er frihet fra systematiske feil, er presisjon frihet fra tilfeldige feil, noe som bl.a. har med utvalgstørrelsen å gjøre. I illustrasjonen nedenfor er validitet at man i gjennomsnitt treffer blink (sentrert om blinken) mens presisjonen er at skuddene er samlet (selv om de kan være langt utenfor blinken).

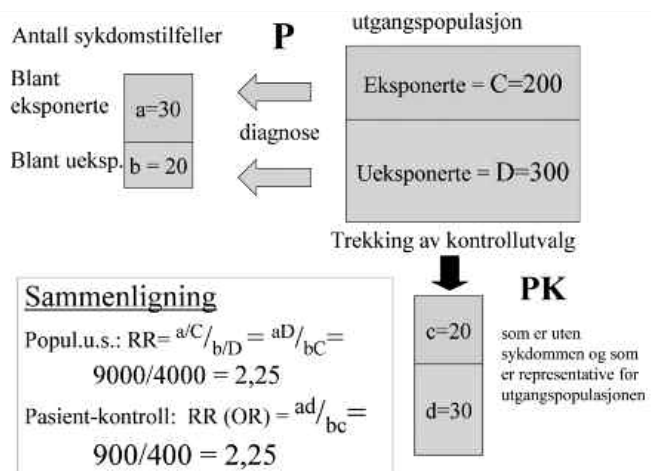


Tilstrækkelig presisjon oppnår man ved å sørge for (regne ut) såkalt statistisk styrke i forhold til materialstørrelse og forventede forskjeller.

RELATIV RISIKO

Relativ risiko (RR) er et uttrykk for størrelsen på sammenhengen mellom påvirkning og sykdomsutfall. I kohortundersøkelser er det forholdet mellom andelen syke blant de eksponerte og andelen syke blant de ueksponerte. I pasient-kontroll undersøkelser angis relativ risiko som odds ratio (OR). Det er forholdet mellom grovt sagt andelen med og uten eksponering blant pasientene (eller rettere oddsen for eksponering blant de syke) og det samme forholdet blant kontrollpersonene (oddsen for eksponering blant de friske).

Illustrasjonen viser hvordan relativ risiko og odds ratio regnes ut i populasjonsundersøkelser (P) og pasient-kontroll undersøkelser (PK).



Utrekning av relativ risiko (RR) i populasjonsundersøkelser (P) og pasient-kontrollundersøkelser (PK).

STANDARDISERING AV RATER

Standardisering av rater (andelen med sykdommen) gjøres dersom en faktor som kan påvirke sykdomsutfallet er ulikt fordelt mellom de eksponerte og de ueksponerte (confounding). Den vanligste standardiseringen er for alder. Ved direkte standardisering justeres ratene for hvert enkelt stratum av den faktoren som det justeres for (kjønn, aldersgruppe, røykekategori e.l.), slik at begge

grupper blir lik bakgrunnspopulasjonen m.h.t. fordelingen av faktoren. Ved indirekte standardisering beregnes ratene slik at begge grupper gjøres lik den eksponerte gruppa m.h.t. fordelingen av den faktoren som det justeres for.

ETIOLOGISK FRAKSJON OG TILSKRIVBAR ÅRSAKSANDEL

Etiologisk fraksjon er et mål for hvor stor andel av en sykdom blant de eksponerte som skyldes eksponeringen. Dette kan regnes ut etter den enkle formelen $RR-1/RR$ (her kan RR erstattes med OR). For å regne ut den etiologiske fraksjonen behøver vi således bare å kjenne til relativ risiko eller odds ratio.

Tilskrivbar årsaksandel er et uttrykk for hvor stor andel av sykdom i hele populasjonen (eksponerte og ueksponerte) som skyldes en gitt eksponering. Denne andelen kan regnes ut som etiologisk fraksjon multiplisert med andelen med eksponering i befolkningen (eller i noen tilfeller blant de syke).

ÅRSAKSSAMMENHENG

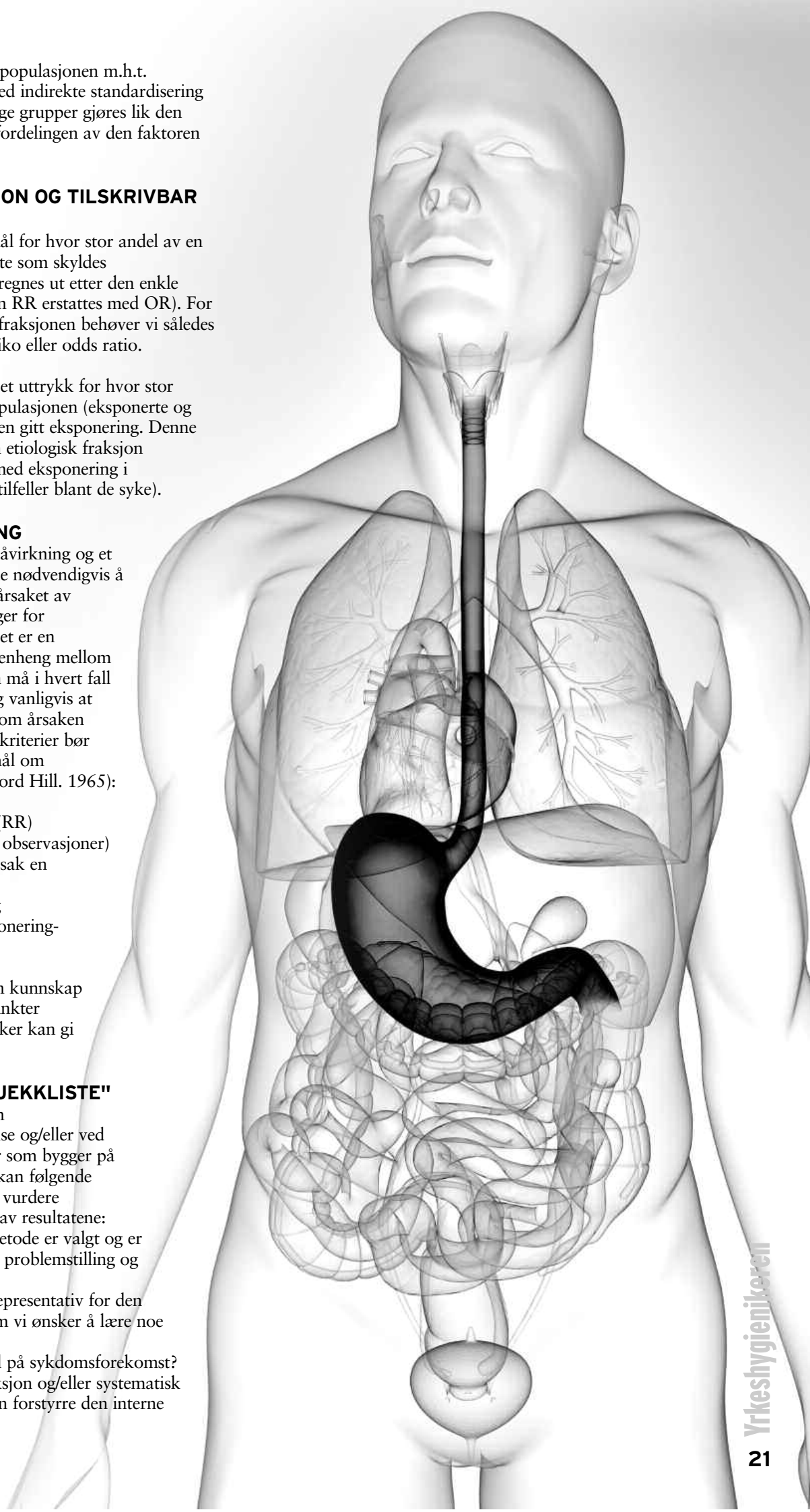
Samvariasjon mellom en påvirkning og et sykdomsutfall behøver ikke nødvendigvis å bety at sykdommen er forårsaket av påvirkningen. Forutsetninger for årsakssammenheng er at det er en tidsmessig plausibel sammenheng mellom årsak og virkning (årsaken må i hvert fall komme før virkningen), og vanligvis at virkningen forsvinner dersom årsaken forsvinner. De følgende ni kriterier bør vurderes når det er spørsmål om årsakssammenheng (Bradford Hill, 1965):

- Sammenhengens styrke (RR)
- Repeterbarhet (gjentatte observasjoner)
- Spesifikk virkning (en årsak en virkning)
- Tidsmessig sammenheng
- Biologisk gradient (eksponering-respons)
- Biologisk plausibilitet
- Sammenheng med annen kunnskap
- Eksperimentelle holdepunkter
- Analogi (beslektede årsaker kan gi beslektede virkninger).

EPIDEMIOLOGISK "SJEKKLISTE"

Ved planlegging av en egen epidemiologisk undersøkelse og/eller ved kritisk lesing av fagartikler som bygger på epidemiologiske metoder, kan følgende punkter være nyttige for å vurdere holdbarheten (validiteten) av resultatene:

- Hvilken undersøkelsesmetode er valgt og er den relevant i forhold til problemstilling og tilgjengelig materiale?
- Er studiepopulasjonen representativ for den gruppen av individer som vi ønsker å lære noe om?
- Er det valgt relevant mål på sykdomsforekomst?
- Er det forhold med seleksjon og/eller systematisk misklassifisering som kan forstyrre den interne validiteten?



- Er det tilstrekkelig sensitivitet og spesifisitet i karakteriseringen av påvirkning og sykdomsutfall til å unngå alvorlig "fortynning" av ev. positive resultater?
- Hvilke confoundere kan tenkes å gjøre seg gjeldende og hvordan er de i tilfelle tatt hånd om?
- Er materialstørrelsen tilstrekkelig til å kunne oppdage ev. sammenhenger (statistisk styrke)?
- Er det tatt hensyn til tidsaspektet i analysen?

YRKESHYGIENE OG EPIDEMIOLOGI

Siden epidemiologien er helt avhengig av en god karakterisering av både påvirkning og sykdomsutfall ville det være naturlig at den tekniske hygienen hadde en mer sentral plass i epidemiologisk kartlegging og forskning. Dette omfatter:

- Deskriptiv epidemiologi
- Analytisk epidemiologi
- Intervensjonsepideemiologi

Den tekniske hygienens rolle i den deskriptive epidemiologien er å kartlegge og beskrive hvilke forhold folk er utsatt for. Etter som tiden går, kan slike data for det første brukes til oppfølging av utviklingen i påvirkning over tid, og for det annet til analytisk epidemiologi hvor påvirkning og effekt sammenstilles. Det er da kritisk at påvirkningen er karakterisert på en slik måte at man i ettertid vet hvem den er representativ for. Dette gjelder både utvalget som beskrives og tanken bak karakteriseringen. Det er f.eks. stor forskjell på om karakteriseringen er gjort for å finne gjennomsnittsverdier eller toppverdier. Det finnes eksempler der deskriptive målinger kanskje har vært tilstrekkelige til å si noe om i hvilken grad de målte eksponeringsnivåene har vært akseptable eller ikke der og da, men ikke grundige nok til senere å trekke slutninger om grad av risiko som har vært forbundet med påvirkningen. I en senere epidemiologisk analyse vil for lave målinger fra tidligere tider overestimere risiko, mens for høye målinger vil underestimere risiko.

Den analytiske epidemiologien er først og fremst et redskap for å lære om årsakssammenhenger som grunnlag for forebygging, men det er samtidig kanskje også særlig her at en god karakterisering av eksponeringen er kritisk, og spesielt dersom vi ønsker å lære noe om grad av årsakssammenheng som grunnlag for en kvantitativ risikovurdering.

Et annet område hvor en er helt avhengig av en kvalifisert bedømming av påvirkningen, er i intervensjonsepideemiologien, som er en spesialvariant av analytisk epidemiologi. Den går ut på å evaluere tiltak overfor en gruppe ved å dokumentere påvirkning og sykdomsutfall før og etter en endring i påvirkningen.

Ved siden av kravet om representativitet, innebærer retrospektiv karakterisering av eksponering i en epidemiologisk undersøkelse mange fallgruver når det gjelder misklassifisering, både av differensiell og ikke-differensiell art. Ikke-differensiell misklassifisering er, som allerede nevnt, et spørsmål om sensitivitet og spesifisitet i karakteriseringen av de eksponerte. Graden av underestimering som følge av manglende sensitivitet og spesifisitet i karakteriseringen av påvirkningen, er

også avhengig av andelen av befolkningen som er utsatt for de påvirkningene som vi ønsker å studere. Generelt kan sies at dersom det er en høy andel som er eksponerte, så er høy sensitivitet viktigst for å unngå store feil, mens dersom det er en liten andel eksponerte, så er spesifisiteten viktigst.

Utfordringen for den tekniske hygienens i forhold til epidemiologisk kartlegging og forskning er altså å få til en holdbar karakterisering av påvirkningen med hovedkrav om at denne er representativ (eller at vi vet hvem den er representativ for). Videre må karakteriseringen av påvirkningen være troverdig, gjennom en holdbar kartleggingsstrategi, og ved at metoden, måleutstyr, analyser o.a. er tilstrekkelig kvalitetssikret og dokumentert. Dagens epidemiologi har store problemer med at dokumentasjonen av arbeidsmiljøpåvirkninger i tidligere tider har vært mangelfull. Det ville derfor være ønskelig at vår tid kunne karakterisere miljøpåvirkninger på en slik måte at de epidemiologene som kommer etter oss, på grunnlag av det, kan lære mer om sykdomsårsaker som grunnlag for forebygging.

Ønskelig kartlegging av miljøpåvirkninger ville selvfølgelig være forbundet med kostnader, som dog ville være små i forhold til det behandlingen av miljøbetinget sykdom hvert år koster samfunnet, arbeidslivet og den enkelte. Det er et tankekors at et samfunn som bruker så mye på å behandle miljøbetinget sykdom og helseskade, bruker så lite på å finne årsakene til disse sykdommene og til å intervensjonere overfor årsakene. For å få dette til er det imidlertid nødvendig å bygge nye allianser for økt forebyggende innsats fra helsetjenesten og andre (f.eks. fra teknologene), og å øke tverrfagligheten i dette arbeidet, bl.a. ved å øke kompetansen i samfunnet innen yrkeshygiene og teknisk miljøhygiene.

Litteratur:

- Bakketeig LS, Magnus P. Epidemiologi og prosjektplanlegging. Oslo, ad Notam Gyldendal, 1993.
- Ahlbom A, Norell S. Grunderna i epidemiologi. Lund, Studentlitteratur, 1981.
- Norell S. Epidemiologisk metodik - Studieopplæggning, tilförlitlighet, effektivitet. Lund, Studentlitteratur, 1987.
- Hernberg S. Basisbog i arbejdsepideemiologi. København, Arbejdstilsynet, Arbejdsmiljøinstituttet, 1989.
- Foldspang A, Juul S, Olsen I, Sabroe S. Epidemiologi .Sygdom og befolkning. København, Munksgaard, 1981.
- Hennekens CH, Buring IE. Epidemiology in medicine. Boston, Little, Brown and company, 1987.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research. New York, Van Nostrand Reinhold, 1982.
- Rothman KJ. Modern epidemiology. Little, Brown and company, 1986.

