

Maria Feychting, docent, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm (*Maria.Feychting@imm.ki.se*)

Anders Ahlbom, professor, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm, Samhällsmedicin, Stockholms läns landsting

Jonas Björk, dr med, Region Skånes kompetenscentrum för klinisk forskning, Universitetssjukhuset i Lund

Ulf Strömberg, professor, Yrkes- och miljömedicin, Lunds universitet

Oroande tendens till ökande bortfall i epidemiologiska fall–kontrollstudier

II Epinet är ett nätverk av svenska epidemiologer som träffas regelbundet för att diskutera metodfrågor av särskilt intresse. Vid det första mötet diskuterades bortfallsproblematiken och möjliga åtgärder för att höja deltagarfrekvensen eller hantera bortfallet i analysen.

I Sverige och de andra nordiska länderna har vi utan jämförelse de bästa förutsättningarna att genomföra befolkningsbaserade epidemiologiska studier. Anledningarna till detta är flera, men våra personnummer, rikstäckande befolkningsregister och ett flertal hälsodataregister utgör de främsta. I Sverige har traditionellt sett en stor andel av befolkningen varit villiga att delta i epidemiologiska studier när de kontaktats av forskare med en förfrågan om att fylla i en enkät eller delta i en intervju. Svenska epidemiologer har på goda grunder kunnat hävda att selektivt deltagande sannolikt inte påverkat deras resultat i någon nämnvärd utsträckning. Det tycks dock som om viljan att delta i vetenskapliga studier har minskat även i den svenska befolkningen under senare tid, och det blir allt svårare att nå upp till höga deltagarfrekvenser. Bortfall är av betydelse vid alla slags epidemiologiska studier, men den här diskussionen är fokuserad på fall–kontrollstudier.

Principen för fall–kontrollstudier

När man vill studera sambandet mellan en viss exponering och risken för sjukdom väljer man oftast en studie med kohort- eller fall–kontrolldesign [1]. I båda typerna av studier identifieras alla nyinsjuknade fall av sjukdomen under observationsperioden i den befolkning (studiepopulation) som studeras. Detta kan ske med olika metoder beroende på vilken sjukdom som studeras. För vissa sjukdomar finns nationella register tillgängliga, exempelvis Cancerregistret, medan andra sjukdomar förutsätter direkt kontakt med kliniker eller särskilda hälsoundersökningar. I de fall ett nationellt register används för att identifiera insjuknade personer måste forskaren erhålla tillstånd från behandlande läkare innan någon kontakt kan tas med patienten. Man samlar in information om hur de sjuka varit exponerade för de agens som studeras, och undersöker också exponeringens förekomst i studiepopulationen som fallen kommer ifrån. I en kohortstudie samlar man in information om exponeringen för alla individer i studiepopulationen under observationsperioden, medan man i fall–kontrollstudien tar ett slumpmässigt urval ur populationen och fastställer exponeringsförekomsten endast för detta urval av kontrollpersoner. Vid studier av sällsynta sjukdomar då en mycket stor population måste studeras, väljer man ofta en

Sammanfattat



Bortfall i epidemiologiska fall–kontrollstudier kan medföra systematiska fel om det är relaterat till både den sjukdom som studeras och exponeringen.

En genomgång av svenska fall–kontrollstudier visar att bortfallet tycks öka under senare tid, och olika åtgärder för att minska bortfallet diskuteras.

En utförlig redovisning av bortfallet är nödvändigt för bedömningen av en studies validitet; bristfälligt redovisade studier kan bli helt oanvändbara vid en evaluering av forskningsläget. Rekommendationer för hur bortfallsredovisningen bör se ut finns publicerade.

I analyskedet kan olika åtgärder vidtas för att i första hand bedöma, men ibland också minska, bortfallens effekt på studiens resultat.

Klinisk forskning



För övriga artiklar i serien se www.lakartidningen.se

fall–kontrolldesign, eftersom det kan vara alltför kostsamt och praktiskt omöjligt att undersöka exponeringen i hela befolkningen. Avsikten med den slumpmässigt valda kontrollgruppen är att ge en representativ bild av hur exponeringen är fördelad i befolkningen. En exponering som är mera vanligt förekommande bland de sjuka än bland kontrollerna kan utgöra en riskfaktor för sjukdomen. Som mått på sambandet mellan exponeringen och sjukdomen används oddskvoten, (antal exponerade fall/antal oexponerade fall)/(antal exponerade kontroller/antal oexponerade kontroller), som en skattning av den relativa risken.

Selektionsfel i en fall–kontrollstudie kan uppstå dels om inte alla som insjuknat inkluderas i studien och om de fall som deltar inte valts ut slumpmässigt, dels om kontrollerna av nå-

gon anledning inte kan anses vara ett slumpmässigt urval ur befolkningen. Selektionsfel kan leda till systematiska feluppskattningar av den verkliga effekten av exponeringen. Bortfall kan, men behöver inte, introducera selektionsfel i en studie.

Olika typer av bortfall

Orsakerna till bortfall är flera, till exempel dödsfall eller att individen är svårt sjuk, felaktig adress eller okänt telefonnummer eller vägran av olika personliga skäl. Ofta är anledningarna till bortfall olika för de sjuka och kontrollerna. De som insjuknat i den sjukdom som studeras är i allmänhet mera motiverade att delta, och bortfallet beror oftare på att personen är för sjuk, har avlidit eller att vårdansvarig läkare inte ger forskaren tillstånd att kontakta patienten. För kontrollerna är det mera sällan hälsotillståndet som avgör deltagandet, och en betydligt större andel avböjer deltagande av andra skäl. Okänd adress är fortfarande ett mindre problem i Sverige, men allt fler har hemligt telefonnummer och kan inte nås via telefon, ett problem som ofta är större för kontrollerna än de sjuka eftersom kontakten med de sjuka i många studier tas via kliniken. Bortfall försämrar den statistiska precisionen i resultatet. Om någon av de faktorer som påverkar deltagandet är relaterad både till sjukdomsstatus (fall/kontroll) och till den eller de exponeringar som studeras kan dessutom systematiska fel introduceras i effektskattningarna.

Redovisning av bortfallet

Det är väsentligt att fullständig information om studiematerialet och de olika typerna av bortfall redovisas för att möjliggöra en bedömning av sannolikheten för eventuella systematiska fel. Studier som redovisas bristfälligt kan bli helt oanvändbara på grund av att man inte har någon möjlighet att värdera studiens validitet. Ett minimikrav borde vara en korrekt redovisning av hur studiepopulationen och observa-

tionstiden (studiebasen) definierats och av det totala antalet diagnostiserade som insjuknar i den studerade sjukdomen i studiebasen, oavsett vital status, om behandlande läkare inte tillåter kontakt, om diagnosen inte bekräftats eller om personen flyttat eller har okänd adress. Motsvarande måste gälla för kontrollerna; det totala antalet som valts ut att delta måste redovisas, oavsett om adressen är okänd, telefonnummer saknas eller motsvarande, liksom hur urvalet har gått till. Man bör också särredovisa de olika skäl till att inte delta som förekommer. I en artikel av Olsen och medarbetare [2] ges ett utmärkt förslag till hur olika kategorier av bortfall kan redovisas beroende på vilken urvalsmetod som använts. Tyvärr uppfylls inte alltid dessa krav på bortfallsredovisning. Det förekommer att deltagarfrekvensen som redovisas beräknats utifrån mer eller mindre friserade siffror, där exempelvis personer som avlidit eller är för sjuka, har okänd adress eller liknande räknats bort. Ibland ser man beräkningar som enbart inkluderar personer som man har kunnat nå med en förfrågan om deltagande och där bortfallet anses utgöras av dem som sagt nej till deltagande. I en genomgång av 26 tyska fall-kontrollstudier fann Stang och medarbetare [3] att den redovisade deltagarfrekvensen för kontrollerna i genomsnitt var 68 procent, medan den enligt en strikt definition borde ha varit 58 procent. Ibland finns tillräcklig information i artikeln så att man själv kan beräkna en korrekt deltagarandel, men i många artiklar saknas den nödvändiga informationen.

Bortfall i svenska fall-kontrollstudier

För att få en uppfattning om hur deltagarfrekvenserna ser ut i Sverige har vi gjort en genomgång av populationsbaserade fall-kontrollstudier av cancer publicerade 1990 eller senare, där exponeringsinformationen insamlats direkt från deltagarna (det vill säga inte registerbaserade studier). Studierna identifierades genom en sökning i PubMed, med sökorden »cancer«

»tumor«, »tumour«, »case-control« och »Sweden«. Publikationer baserade på nya analyser av material som samlats in och rapporterats tidigare exkluderades. Vidare exkluderades ett antal fall-kontrollstudier där deltagarfrekvensen var orimligt låg (en författare) eller orimligt hög (en författare). Vi exkluderade också så kallade »nested« fall-kontrollstudier där fallen och kontrollerna valts ut från en tidigare kontaktad kohort (som således redan utgjordes av »villiga« personer). Studierna kategoriserades utifrån datainsamlingsmetod: personliga intervjuer; enkät kombinerad med telefonkontakt; enbart enkät. Medelvärdet av deltagarfrekvenserna i studierna var för de sjuka 79 procent (80 procent vid personlig intervju, 79 procent vid enkät kombinerad med telefonkontakt och 78 procent vid enbart enkät). Motsvarande siffror för kontrollerna var 78 procent (78 procent, 81 procent och 75 procent).

Det finns en tendens till lägre deltagarfrekvenser under de senare åren; studier publicerade före 1999 hade i genomsnitt en deltagarfrekvens bland de sjuka på 81 procent och bland kontrollerna på 79 procent, medan motsvarande siffror för studier publicerade 1999 eller senare var 74 procent bland de sjuka och 76 procent bland kontrollerna, med likartad fördelning över datainsamlingsmetod under båda perioderna. Preliminära resultat från de pågående fall-kontrollstudier som vi medverkar i eller har kännedom om tyder på att tendensen med lägre deltagarfrekvenser fortsatt under de senaste åren.

Tendensen att bortfallet ökar är oroväckande; utvecklingen bör följas och analyseras vidare. Deltagarfrekvensen bland de sjuka beror till stor del på sjukdomens prognos, med lägre deltagarfrekvens vid cancersjukdomar med relativt snabbt förlopp. Det verkar också uppenbart att enbart en postal enkät ger den lägsta deltagarfrekvensen bland kontrollerna och att kombinera med telefonkontakt kan höja deltagarfrekvensen väsentligt.

Vilka väljer att inte delta?

Bland de sjuka är bortfallet ofta relaterat till sjukdomens prognos. Om denna på något sätt är relaterad till exponeringen kan detta få allvarliga konsekvenser för studiens validitet. För att undvika denna felkälla bör studier av sjukdomar med dålig prognos genomföras i nära samarbete med klinikerna för att en snabb rekrytering av fall skall kunna uppnås.

Kontrollpersoner som inte vill delta i en studie är inte ett slumpmässigt urval ur studiebasen. Studier har bland annat visat att de som tackar nej oftare är unga eller gamla, ensamstående eller arbetslösa, har lägre utbildning, tillhör lägre socialgrupp, bor i storstäder och har högre mortalitet [4].

Kan man minska bortfallet?

Sannolikt är introduktionsbrevet viktigt för benägenheten att delta i en studie; om mottagaren finner forskningen angelägen ökar motivationen. Det är dock väsentligt att benägenheten att delta inte påverkas av exponeringen, och därför borde man undvika att i introduktionsbrevet exakt ange vilken eller vilka exponeringar som studeras. Å andra sidan finns krav ur forskningsetisk synvinkel att studiens syfte förklaras tydligt. Att ange ett mera övergripande syfte med studien utan att i detalj beskriva vilka exponeringar som studeras borde emellertid i de flesta studier vara tillfyllest, vilket också minskar risken för selektivt deltagande kopplat till exponering.

En annan etisk aspekt rör själva ordvalet i introduktionsbrevet. Patienter som får en förfrågan om deltagande i en klinisk prövning kan lätt känna en press att delta eftersom forskningen är knuten till behandlingssituationen och också direkt kan påverka behandlingen. I sådana situationer är det självklart att det kan vara känsligt med en förfrågan om deltagande och att man mycket nogsamt måste undvika allt som möjligen kan uppfattas som en påtryckning. I en klinisk prövning påverkar

inte heller bortfall i rekryteringsskedet studiens validitet i samma utsträckning som i en fall-kontrollstudie, där storleken på bortfallet kan vara helt avgörande för studiens validitet. Dessutom genomförs epidemiologiska observationsstudier ofta av andra forskare än de som ansvarar för patienternas behandling, vilket torde minska pressen på patienten att delta. Därför borde man i introduktionsbrev till fall-kontrollstudier få informera om att det är viktigt att så många som möjligt deltar, även de som är helt friska och inte har utsatts för några exponeringar, utan att detta anses vara otillbörlig påtryckning. Om man helt ska undvika formuleringar som uppmuntrar till deltagande blir resultatet ofta ett mycket torftigt och »myndighetsaktigt« introduktionsbrev, vilket inte främjar en hög deltagarfrekvens. En fördjupad diskussion i de nya etikprövningsnämnderna om olikheterna mellan kliniska prövningar och epidemiologiska observationsstudier kan komma att bli nödvändigt om deltagarfrekvenserna fortsätter att gå ner.

Att använda olika former av uppmuntran eller belöningar, exempelvis en lott eller direkt betalning, för att öka deltagandet har prövats i flera studier med något varierande resultat. De flesta studier fann dock endast en marginell effekt av att erbjuda exempelvis en lott, däremot blev andelen som svarade redan efter första utskicket högre [5] och färre personer behövde få påminnelsebrev.

Det diskuteras ibland att man, på grund av det ökande problemet med bortfall bland kontroller från den allmänna befolkningen, kanske skulle överväga att genomföra sjukhusbaserade studier, det vill säga studier där de sjuka identifieras på sjukhuset och kontrollpersoner väljs bland andra patienter på samma sjukhus (så kallade sjukhuskontroller). Problemet med sjukhuskontroller är dock att man då inte vet något alls om hur representativa de är för den befolkning som de sjuka kommer ifrån. Även om svarsfrekvenser bland kontrollpersonerna valda ur den allmänna befolkningen har sjunkit torde problemen bli än större om vi går över till ett sjukhusbaserat kontrollurval.

Hur stor effekt har bortfallet och hur kan det hanteras?

För att bortfallet ska kunna påverka effektskattningen måste det vara relaterat både till fall-kontrollstatus och exponeringen; bara det faktum att bortfallet är större bland kontrollpersonerna än bland de sjuka behöver inte leda till något systematiskt fel. Det är också möjligt att ett lika stort bortfall bland sjuka och kontrollpersoner leder till ett systematiskt fel om benägenheten att delta är olika starkt kopplad till exponeringen för de olika grupperna. I Faktarutan visas några beräkningar som illustrerar hur man kan gå till väga för att värdera den potentiella betydelsen av bortfall under olika antaganden.

För att kunna bedöma bortfallets inverkan på resultatens giltighet krävs att man utöver sjukdomsstatus har annan information om bortfallet avseende faktorer som kan påverka både deltagande och exponering, som ålder, kön, socialgrupp, utbildning och bostadsort. Det är väsentligt att sådan information går att inhämta från tillgängliga register. Om man säkerställer att forskaren endast får informationen om bortfallet på gruppnivå, och således inte kan identifiera enskilda personer som tackat nej till att delta, borde ett beslut av registerägaren att lämna ut sådan information i allmänhet vara okontroversiellt. Om man antar att grupper av individer med samma värden för sådana faktorer är lika benägna att delta oavsett om de är exponerade eller inte kan man imputera (»fylla i«) exponeringsdata för bortfallet och därmed justera för selektivt deltagande i den statistiska analysen. Ofta är detta emellertid ett antagande som antingen är orealistiskt eller åtminstone svårt att verifiera [6]. Man kan då istället i en sensitivitetsanalys undersöka bortfallets inverkan på resultaten under olika antaganden om hur benägenheten att delta är kopplad till exponeringen. Ytterligare en teknik för att bedöma bortfallets inverkan går ut på att man

II Fakta

Värdering av bortfallets betydelse

Exempel på hur man kan gå till väga för att värdera den potentiella betydelsen av bortfall under olika antaganden:

Antag att vi studerar en exponering som förekommer hos 25 procent av befolkningen och att den sanna relativa risken är 3,0 (förutsätter att 50 procent av fallen är exponerade; oddskvot = $[0,5/0,5]/[0,25/0,75]$).

Antag också att 80 procent av de sjuka och 65 procent av kontrollpersonerna deltar i studien oavsett exponering. Den relativa risken blir då $([0,8 \times 0,5]/[0,8 \times 0,5])/([0,65 \times 0,25]/[0,65 \times 0,75])$, vilket också är 3,0. Trots att bortfallet var större bland kontrollpersonerna än bland de sjuka har det alltså ingen effekt på den uppskattade risken eftersom det var orelaterat till exponeringen.

I vårt andra exempel antar vi att deltagarfrekvensen bland de sjuka är som i det första exemplet och att bland kontrollpersonerna deltar 80 procent av de exponerade, men endast 60 procent av de oexponerade (total deltagarfrekvens bland kontrollerna blir då 65 procent). Vi skulle då observera en relativ risk på 2,25; oddskvoten = $([0,8 \times 0,5]/[0,8 \times 0,5])/([0,8 \times 0,25]/[0,6 \times 0,75])$.

Sambandet skulle döljas helt endast i en situation med en deltagarfrekvens på 50 procent bland kontrollpersonerna och om samtliga exponerade kontrollpersoner, men endast en tredjedel av de oexponerade deltar i studien. På motsvarande sätt behövs ett starkt samband mellan exponeringen och de sjukas benägenhet att delta för att ett starkt falskt samband skall uppstå.

Med ett sista exempel visar vi att ett lika stort bortfall bland sjuka och kontrollpersoner också kan leda till ett systematiskt fel.

Antag att deltagarfrekvensen är 92 procent bland exponerade och 76 procent bland oexponerade kontrollpersoner (total deltagarfrekvens blir då 80 procent). Den observerade relativa risken blir 2,48; oddskvot = $([0,8 \times 0,5]/[0,8 \times 0,5])/([0,92 \times 0,25]/[0,76 \times 0,75])$.

utnyttjar en extern exponeringsdatabas, exempelvis ett geografiskt informationssystem, för att uppskatta sannolikheten för exponering för olika undergrupper av bortfallet [7].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

*

Bortfallsproblematiken diskuterades av följande deltagare i Epinet: Anders Ahlbom, Lars Alfredsson, Tomas Andersson, Jonas Björk, Lennart Bodin, Maria Feychting, Karin Henriksson, Tom McNeil, Ralph Nilsson, Lars Rylander, Ulf Strömberg och Gun Wingren.

Referenser

- Ahlbom A, Norell S. Grunderna i epidemiologi. Andra upplagan. Lund: Studentlitteratur; 1987.
- Olsen SH, Voigt LF, Begg CB, Weiss NS. Reporting participation in case-control studies. *Epidemiology* 2002;13:123-6.
- Stang A, Ahrens W, Jöckel KH. Control response proportions in population-based case-control studies in Germany. *Epidemiology* 1999;10:181-3.
- Richiardi L, Boffetta P, Merletti F. Analysis of nonresponse bias in a population-based case-control study on lung cancer. *J Clin Epidemiol* 2002;55:1033-40.
- Aadahl M, Jörgensen T. The effect of conducting a lottery on questionnaire response rates: A randomised controlled trial. *Eur J Epidemiol* 2003;18:941-4.
- Vach W, Blettner M. Biased estimation of the odds ratio in case-control studies due to the use of ad hoc methods of correcting for missing values for confounding variables. *Am J Epidemiol* 1991;134:895-907.
- Strömberg U, Björk J. Incorporating group-level exposure information in case-control studies with missing data on dichotomous exposures. *Epidemiology* 2004;15:494-503.



= artikeln är referentgranskad