SVEPET

Medlemstidning för
Svensk Epidemiologisk Förening (SVEP)
Årgång 39, Nr 4 2021

SVEPET
Medlemstidningen för Svensk Epidemiologisk förening och ges ut med fyra nummer per år.

Det är kostnadsfritt att annonsera om kurser och konferenser i SVEPET. Redaktionen förbehåller sig emellertid rätten att ändra i annonsernas layout så att de passar ihop med tidningens innehåll i övrigt.

Ansvarig utgivare
Elisabeth Strandhagen
elisabeth.strandhagen@gu.se

Redaktion
Eva Andersson
(Redaktör)
eva.andersson@amm.gu.se

Hanne Krage Carlsen
(Kurser och konferenser)
hannekcarlsen@amm.gu.se

Anton Nilsson
(Statistik och metod)
anton.nilsson@med.lu.se

Karl Forsell
(Avhandlingssammanfattningar)
karl.forsell@umu.se

Svensk Epidemiologisk Förening
SVEP är en tvärvetenskaplig sammanslutning av personer verksamma inom epidemiologi eller angränsande områden.

Medlemsavgiften är 150 kr/år,
alternativt 600 kr för fem år.
Plusgirokonto 440 31 69 –8
Swish 1230 3258 52

Hemsida: http://www3.svls.se/sektioner/svep/

Medlemskap och adressändring
Elisabeth Strandhagen
Svensk nationell datatjänst
Göteborgs universitet
Box 463
405 30 Göteborg
elisabeth.strandhagen@gu.se

ORDFÖRANDEN HAR ORDET

Hej!

Efter mer än ett och ett halvt år med distansarbete och distansmöten börjar vi nu så sakta återgå till en vardag där vi intar kontor och konferenslokaler igen. Det blir spännande att se i vilka ”hybridlösningar” vi kommer att landa framöver!

Vi i styrelsen ska nu ta oss an planeringen av årsmöte med tillhörande seminariearrangemang för 2022. Om det blir på distans eller i fysisk form återstår att se.

De isländska arrangörerna av NordicEpi 2021 var dock säkra på att de ville arrangera konferensen i Reykjavik och sköt på den till 2022. Nu får vi hoppas att vi kan ses där i mitten av augusti!

Detta nummer av Svepet har inget tydligt tema utan innehållet är en lätt blandning av sådant som rör den epidemiologiska forskningen; du får läsa om olika perspektiv på samtycke, forskningssamarbetet ”cohorts.se”, en avhandlingssammanfattning och två metodartiklar. Tack för alla bidrag!

Dessutom finns att läsa en presentation av vår nya styrelseledamot Anna Axmon. Välkommen Anna!

Hälsningar Elisabeth

Elisabeth Strandhagen,
Ordförande i SVEP

FÖRENINGSINFORMATION

SVEPs hemsida får ny hemvist

Efter beslutet vid årsmötet att SVEP inte längre kommer vara associerad förening till Svenska läkaresällskapet behöver vi flytta vår hemsida till ett nytt webbhotell som också erbjuder bättre möjligheter till en modernare och mer flexibel hemsida.

Efter en omröstning bland SVEPs medlemmar blir epidemiologi.nu vårt nya domännamn. Detta förslag fick 49 % av rösterna. Hemsidan kommer att byggas upp och flyttas dit under hösten. Läs mer om progressen på vår gamla hemsida: http://www3.svls.se/sektioner/svep/

epidemiologi.nu

Medlemsavgiften

Medlemsavgiften är 150 kr/år, alternativt 600 kr för fem år.
Plusgirokonto 440 31 69 –8
Swish 1230 3258 52

INNEHÅLL

Anna Axmon är ny i SVEP:s styrelse	4
Elektronisk signering av informerat samtycke, *eIC*	5
Det är skillnad på samtycke och samtycke	7
Cohorts.se andra analysomgång – kostnadsfri studiebeskrivning för din kohort	8
Avhandling: Fördel cykling – även om smutsig luft	9
Konkurrerande risker – när behövs särskilda statistiska metoder?	11
Approaches to mediation analysis in causal inference	13
Kurser och konferenser	16

SVEP:

Anna Axmon är ny i SVEP:s styrelse

Anna Axmon, EPI@, LUND (Epidemiology, Population studies, and Infrastructures at Lund University)Arbets- och miljömedicin, Lunds universitet
E-post: anna.axmon@med.lu.se

Vi i SVEP:s styrelse är glada för att få önska Anna Axmon välkommen som ny styrelseledamot. Här ger Anna en kort beskrivning av sig själv och sitt arbete.

När jag blev tillfrågad om jag ville gå in som styrelseledamot i Svep var det lite som att komma hem igen – jag var nämligen redaktör för Svepet under tidigt 2000-tal. Då var jag statistiker och doktorand på Yrkes- och miljömedicin (som det hette då) vid Lunds universitet med Lars Hagmar som handledare. Min forskning handlade om effekter på reproduktion, framför allt hos kvinnor, av exponering i yttre miljö (persistenta klororganiska föreningar) och arbetsmiljö (hårfrisörer).

Sedan disputationen har jag gått en krokig forskningsväg med anhalter vid bland annat stresseffekter hos yrkesarbetande småbarns-föräldrar, luftvägsproblem hos gummiindustri-arbetare och vårdkonsumtion hos äldre personer med intellektuella funktions-nedsättningar. Den gemensamma faktorn i all min forskning har varit att den varit befolkningsbaserad, och på senare år alltmer registerbaserad.

Idag ligger mitt främsta forskningsfokus på vårdkonsumtion hos personer (i alla åldrar) med intellektuell funktionsnedsättning – både ”i vanliga fall” och under pandemin (www.lupop.lu.se/idcare), och hälsofrämjande boendemiljöer och dess effekt på hälsa i olika, möjligtvis sårbara grupper som äldre (www.lupop.lu.se/heap) och migranter.

Vid sidan om forskning är jag projektledare för LUPOP (Lund University Population Research Platform), en infrastruktur vid Lunds universitet som arbetar för att stödja och främja befolkningsforskning vid universitetet, och som beskrevs i Svepet nr 3 2020. Jag är dessutom domänspecialist i befolkningsstudier vid Svensk Nationell Datatjänst (SND). I dessa två roller arbetar jag mot och med forskare och forskningsstöd med att bland annat ordna lokala och nationella seminarier, utveckla stöd för forskning (inklusive datahantering) och vara expert i olika nätverk och utredningar.

NordicEpi 2022 i Reykjavik

Arrangörerna har börjat planeringen och hälsar välkomna till Island i mitten av augusti. Konferensen kommer att ligga i anslutning till Reykjavik Marathon som preliminärt går av stapeln 20/8, ett tips för hugade spekulanter. Vi återkommer när vi har mer information!

Forskningsadministration:

Elektronisk signering av informerat samtycke, *eIC*

Johan Sundström, Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet,
Maria Storgärds, Uppsala Biobank
E-post: johan.sundstrom@medsci.uu.se, maria.storgards@uppslabiobank.uu.se

Med *eIC* kan signering av samtycke av forskningspersoner och studieläkare göras elektroniskt. Signering sker via BankID för forskningspersonen samt via SITHS-kort kopplat till HSAID för studieläkaren. Signaturerna sparas i en databas som kan monitoreras på distans.

Inför deltagande i en klinisk läkemedelsprövning enligt regelverket good clinical practice, GCP, ska den person som tillfrågas få möjlighet att läsa igenom forskningspersonsinformationen och ställa frågor till en GCP-utbildad studieläkare om innebörden av deltagandet, innan beslut och signering av ett informerat samtycke sker. När deltagaren har givit sitt skriftliga samtycke och signerat ska studieläkaren som informerat personen också signera.

Vi har utvecklat ett system för digital hantering av samtycken, *eIC.* Syftet med *eIC* är att signering av samtycke av forskningsperson och studieläkare ska göras elektroniskt. Signering sker med hjälp av BankID[1] för forskningspersonen och SITHS[2]-kort kopplat till HSAID[3] för studieläkaren. BankID är en säker och väl etablerad metod för identifiering och signering. SITHS-kortsignering omfattar tvåfaktorsautentisering (kort + personlig PIN kod) och garanterar att den som signerar är en person som arbetar inom hälso- och sjukvården. Applikationen säkerställer genom design att det är forskningspersonen som först signerar, innan studieläkaren kan kontrasignera, vilket är ett krav i GCP. Den aktuella versionen av forskningspersonsinformationen kan, om studien så önskar, visas på en publik websida så att forskningspersonen kan läsa denna innan mötet med studieläkaren. Eftersom det är relativt vanligt att innehållet i forskningspersonsinformationen uppdateras under studien gång, kan applikationen även hantera olika versioner. Det är alltid den aktuella versionen som är tillgänglig för signering. I och med att versionshantering finns så kan forskningspersonen vid behov signera en uppdaterad version. Allt sparas i databasen och det går på ett enkelt sätt att granska alla händelser, efter inloggning med SITHS-kort, om rätt behörighet är tilldelad. Applikationen är byggd så att olika roller har olika behörigheter vilket följer föreskrifter enligt GCP. En viktig aspekt är att samtyckena kan monitoreras på distans av en oberoende monitor, vilket är en nyckelfunktion inom GCP. I dagsläget sker detta genom att en monitor fysiskt måste åka till varje studiesite och granska varje samtycke på papper i studien. En monitorering på distans kan ge miljonbesparingar för en större studie.

eIC möjliggör också inklusion i kliniska studier via ett videomöte. Denna funktion ingår i Läkemedelsverks pilotstudie om virtuella kliniska prövningar.

Hela applikationen är validerad enligt GCP GAMP5 och används i dag i den nationella SMARTEST-studien.

Vi avser att fortsätta utveckla funktioner kopplade till detta *eIC*. Nästa steg i utveckling är att möjliggöra för signering av deltagare i studier där kontrasignering inte är nödvändig. Andra funktioner vi avser stödja är där vårdnadshavare kan signera för ett barn. Med anpassning kan *eIC* lämna uppgifter om signerade samtycken till externa databaser.

[1] BankID hämtar uppgifter om personen i SPAR-Statens personadressregister.
[2] SITHS - Säker IT Hälsa och Sjukvård och är en av vården godkänd metod för inloggning i nationella vårdsystem,
[3] HSAID - Hälso- och sjukvårdens administrativa ID

Processen för signering med elektroniskt samtycke, samt eIC systemets komponenter

Forskningsadministration:

Det är skillnad på samtycke och samtycke

Elisabeth Strandhagen, Svensk nationell datatjänst, Göteborgs universitet
E-post: elisabeth.strandhagen@gu.se

Samtycke om deltagande i forskningsstudie och samtycke till personuppgiftsbehandling är två olika saker. Det är viktigt att separera den rättsliga grunden samtycke i dataskyddsförordningens (GDPR) mening från samtycket till att medverka i forskningen enligt Etikprövningslagen.

På etikmyndighetens hemsida finns nu information om att stödmallarna för forskningspersonsinformation och samtyckesblankett har fått en översyn och till viss del har de reviderats. I den vanliga samtyckesblanketten har skrivningen om samtycke till personuppgiftsbehandling tagits bort, eftersom samtycke sällan utgör den rättsliga grunden för att få behandla personuppgifter i forskning.

All behandling av personuppgifter måste ha stöd i någon av de rättsliga grunder som räknas upp i dataskyddsförordningen. Lärosäten och universitet är myndigheter, och för dem är det nästan utan undantag den rättsliga grunden *allmänt intresse* som är aktuell vid personuppgiftsbehandling i samband med forskning. Eftersom lärosäten och universitet har ett författningsreglerat uppdrag att bedriva forskning är personuppgiftsbehandlingen *nödvändig för att utföra en uppgift av allmänt intresse*. Denna utgör alltså den rättsliga grund behandlingen stödjer sig på. Även *samtycke* kan vara en rättslig grund för personuppgiftsbehandling, men myndigheter kan endast i sällsynta fall använda sig av samtycke som rättslig grund då det är en stor ojämlikhet mellan forskningspersonen och myndigheten. För att ett samtycke ska vara giltigt får det inte finnas någon form av beroendeställning mellan forskningspersonen och lärosätet.

Oavsett vilken rättslig grund som används så måste alltid forskningspersonerna få klar och tydlig information om behandlingen av personuppgifterna och vilka rättigheter de har. Rättigheterna innebär bland annat att de ska få information om när och hur deras personuppgifter behandlas och att de ska ha kontroll över sina egna uppgifter.

Det är detta samtycke som benämns ”informerat samtycke”. Det är giltigt när forskningspersonen fått information om forskningen, som t ex, syftet med forskningen, metoder som kommer att användas, vilka följder och risker som forskningen kan medföra, vem som är forskningshuvudman, vilka personuppgifter som kommer att samlas in och hur uppgifterna kommer att behandlas och lagras. Samtycket ska alltid dokumenteras.

Det är alltså viktigt att skilja på samtycke som rättslig grund till personuppgiftsbehandling enligt Dataskyddsförordningen från informerat samtycke till att medverka i forskningsprojektet enligt Etikprövningslagen.

Källor:

Etikprövningsmyndigheten
https://etikprovningsmyndigheten.se/
https://etikprovningsmyndigheten.se/nyheter/

Svensk nationell datatjänst
https://snd.gu.se
https://snd.gu.se/sv/hantera-data/planera/forskningsdata-med-personuppgifter

Forskningssamarbete:

Cohorts.se andra analysomgång – kostnadsfri studiebeskrivning för din kohort

Christian Bruzelius, Uppsala Biobank
Johan Sundström, Institutionen för medicinska vetenskaper, Klinisk epidemiologi, Uppsala universitet
E-post: christian.bruzelius@uppsalabiobank.uu.se, johan.sundstrom@medsci.uu.se

Cohorts.se är ett svenskt kohortstudiesamarbete bildat för att skapa en nationell teknisk och samverkande infrastruktur som möjliggör större användning av svenska kohorter för världsledande forskning. Datainsamling är nu påbörjad för de drygt fyrtio kohorter som medverkar i den andra analysomgången. Cohorts.se tar även fram och publicerar studiebeskrivningar i Maelstroms katalog för de kohorter som är intresserade av ett större internationellt synliggörande.

Cycle 2 – den andra analysomgången
Det långsiktiga vetenskapliga målet för Cohorts.se är att underlätta forskning kring riskfaktorer för ovanliga sjukdomar genom att utnyttja den samlade styrkan i våra kombinerade svenska kohorter. Sjukdomar som undersöks i den andra analysomgången är: matstrupscancer; magsäckscancer; neuroendokrina tumörer i tunntarm; venös tromboembolism; pulmonell hypertension; aortaklaffsjukdom; hjärtsvikt och kardiomyopatier; aortadissektion; COVID-19; och ögonsjukdomar.

För närvarande pågår datainsamlingsprocessen och deltagande kohorter kontaktas löpande.

Anonymiserade data
Vi har haft en ingående dialog med jurister och dataskyddsombud vid Uppsala universitet (UU) om insamlingen av data för den andra analysomgången i Cohorts.se. Den samlade bedömningen är att de personuppgifter som hanteras bör vara anonymiserade, vilket gör att de i juridisk mening inte längre betraktas som personuppgifter. Grunden till detta vägval är GDPR, som tillämpas i kombination med Etikprövningsmyndighetens godkännande för personuppgiftsbehandling.

För datainsamlingen till Cycle 2 i Cohorts.se innebär detta att vi alltså ber om utlämnande av *anonymiserade* istället för *pseudonymiserade* data, dvs. data där enskilda individer inte är direkt eller indirekt identifierbara via exempelvis deltagarkod, löpnummer, personnummer eller namn. Det får inte heller finnas någon nyckel kvar som gör att individer kan härledas tillbaka till originaldata. Det är dock viktigt att uttagen kan reproduceras vid behov, både för att studien ska kunna återskapas och för eventuella kompletteringar av dataunderlaget, varför skript, eller motsvarande, som används för uttaget behöver sparas.

Även om anonymiserade data i juridisk mening inte definieras som personuppgifter hanterar dock vi all data som om de vore känsliga personuppgifter, med säker överföring, lagring och bearbetning.

Att använda anonymiserade data innebär att Cohort.se inte har någon möjlighet att på egen hand genomföra uppdateringar av utfall för det dataunderlag vi tar emot, vilket medför att det endast är kohorter med redan registrerade utfall som kan deltaga i Cycle 2. För studien i sig – och de förestående analyserna – bedömer vi inte att anonymiseringen medför några negativa konsekvenser avseende kvalitet eller genomförbarhet. För de enskilda studiedeltagarna betyder anonymiseringen ett ökat integritetsskydd, vilket vi ser positivt på.

Studiebeskrivningar
Cohorts.se använder systemet Maelstrom, utvecklat vid McGill-universitetet i Montreal, för beskrivning av studier och variabler samt för själva harmoniseringsprocessen. Metoden är väl etablerad och möjliggör en god dokumentation av såväl variabler som studier.

De kohorter vars variabler är dokumenterade enligt Maelstroms struktur presenteras på ett övergripande sätt i en portal kallad MICA. Det går

dock bra att presentera en kohort även utan att variablerna är dokumenterade, och en sådan beskrivning kallas i Maelstrom för en *Study Description.* Vi hjälper ett flertal av de kohorter som deltar i den andra analysomgången med att ta fram sådana studiebeskrivningar, vilket både ger en tydligare bild av Cohorts.se som infrastruktur, och ger de enskilda kohorterna möjlighet till internationell exponering.

Vi har en ambition om att skapa synergier och via Maelstrom synliggöra och ge en bättre överblick över kohort-Sverige och de fantastiska resurser vi har i form av våra kohorter. Därför erbjuder vi också andra kohorter än de som ingår i Cycle 2 att kostnadsfritt skapa studiebeskrivningar via oss. I det arbetet noterar vi exempelvis artikel/-ar som beskriver kohorten, kontaktuppgifter till ansvarig forskare och andra forskare som bidragit, antal deltagare, när insamlingen har skett, hur urvalet av deltagare har genomförts och om det finns biobanksprov. Exempel på hur slutresultatet kan se ut finns i Maelstroms katalog.

Kontakt
Hör gärna av dig till oss så bokar vi in ett kort möte om du är intresserad av att lista din kohort eller vill veta mer: info@cohorts.se

Avhandling:

Fördel cykling – även om smutsig luft

Karl Forsell, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet
E-post: karl.forsell@umu.se

En avhandling med titeln ”Impacts of active transport on health – with a focus on physical activity, air pollution and cardiovascular disease” refereras här.

Wasif Raza är från Pakistan och kom till Sverige 2010 för en master i folkhälsa. Innan dess hade han arbetat cirka 10 år som distriktsläkare i sitt hemland, varav fyra år i en mer rural omgivning och sex år i storstadsmiljö. Under magistertiden fick han kontakt med Bertil Forsberg, Hållbar hälsa – dåvarande yrkes- och miljömedicin - på Umeå universitet, och blev inskriven som doktorand 2017. Huvudhandledaren var statistiker, medan bihandledare utgjordes av en miljöepidemiolog och en läkare inom beteendemedicin; strategiskt korrekt då Wasifs forskning utgörs av olika statistiska modeller för exponering av luftföroreningar, kunskap om miljöfaktorers inverkan på människors hälsa och – möjligen ett underliggande syfte – att öka våra förutsättningar för så kallade aktiva transporter: att gå/cykla istället för att ta bilen, trots underliggande sjukdom och högre luftföro-reningshalter.

Wasif Raza

Avhandlingen med titeln ”*Impacts of active transport on health – with a focus on physical activity, air pollution and cardiovascular disease”* försvarade Wasif strax innan sommaren. Avhandlingen inleds med en reviewartikel över ämnet, något som han säger tog mycket tid men gav en insyn i vad som saknades inom forskningsområdet.

- I den initiala litteratursökning hittade vi 5059 artiklar… , berättar Wasif.

I slutändan blev det cirka 57 artiklar att läsa igenom, varav 18 studier kunde inkluderas. Brister i hur exponering för luftföroreningar och mått av fysisk aktivitet bedöms samt osäkra utfallsmått blev den huvudsakliga sammanfattningen. Därpå följde en meta-analys av 59 olika prospektiva studier fram till 2019 om effekter på morbiditet av fysisk aktivitet under fritid samt under arbetspendling (metod PRISMA och MOOSE). Goda hälsoeffekter av fysisk

Wasif Reza

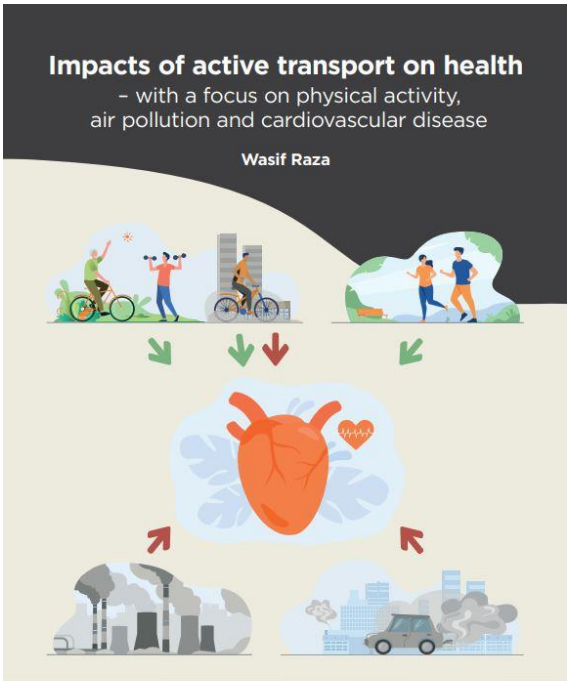
aktivitet med minskad risk för framför allt hjärtinfarkt, stroke och annan hjärt-kärlsjukdom framkom i metaanalysen, men också minskad risk för diabetes mellitus typ II, bröstcancer hos kvinnor och tjocktarmscancer.

De två avslutande arbetena utgick från kohorten Västerbottens HälsoUndersökning (VHU), en intervention som startade 1990 och där man erbjuder hälsoundersökning samt livsstilsrelaterade råd i åldrarna 40, 50 och 60 år. Fysisk aktivitet är en faktor som efterfrågas, vilken alltså kan följas genom de olika åldrarna. Till materialet påförde man exponering för kalkylerad halt av luftföroreningar (PM2.5 samt PM10) vid boendeadress. I den första artikeln visar Wasif att fysisk aktivitet minskade risken för ischemisk hjärtkärlsjukdom, och detta även i den högsta kategorien av luftföroreningar. I den andra artikeln studerade Wasif effekten av fysisk aktivitet på risken för återinsjuknande i samma diagnos samt stroke utifrån halt av luftförorening, men här var fynden mer svårtolkade:

- De som hade gått från en hög fysisk aktivitet innan insjuknande till en låg fysisk aktivitet därefter hade högst risk för återinsjuknande. Det kan tolkas som att minskad fysisk aktivitet ökade risken för återinsjuknande, men det kan också bero på svårighetsgraden av det initiala insjuknandet – att de inte kunde ha en högre fysisk aktivitet därefter.

Alla Wasifs fyra arbeten är publicerade, och review-artikeln är hittills den mest citerade! Nu fortsätter såklart arbetet inom detta område, men först ska doktor Wasif Raza skriva Kunskapsprovet för att få en svensk läkarlegitimation. Vid intervjun avbröt jag honom i studier inom ämnet embryologi: allt får repeteras in från början! Det verkar vara ett tufft prov (debatt i Läkartidningen pågår).

Avhandling går att nå via http://umu.diva-portal.org/smash/record.jsf?language=sv&pid=diva2%3A1556452&dswid=2624.



UMEÅ UNIVERSITY

Metod:

Konkurrerande risker – när behövs särskilda statistiska metoder?

Sandra Eloranta, Avd för klinisk epidemiologi, Institutionen för Medicin Solna, Karolinska institutet
E-post: sandra.eloranta@ki.se

Konkurrerande risker är vanligt förekommande i många epidemiologiska tillämpningar och sättet på vilket dessa bör hanteras i den statistiska analysen hör hemma inom teorin för överlevnadsanalys. Dessvärre är det också vanligt att statistiska metoder för konkurrerande risker används i situationer då de faktiskt inte alls behövs, vilket lätt kan leda till felaktiga slutsatser vid tolkningen av resultat. Här diskuteras några grundläggande principer som förhoppningsvis kan vara vägledande vid val av analysstrategi.

”Varför valde ni att inte ’justera’ för konkurrerande risker i er analys?” Som forskare inom cancerepidemiologi återfinns varianter av den här frågan på min topp-fem-lista över vanligast återkommande frågor från vetenskapliga tidskrifters referentgranskare. Svaret är, i mitt fall, egentligen ofta ganska enkelt och kan sammanfattas ”för att en sådan analys inte skulle besvara vår primära vetenskapliga frågeställning då vi ofta är intresserade av sjukdomsetiologi och underliggande processer mellan någon specifik exponering och utfall”. Men det finns goda skäl att pausa lite här och reflektera över vid vilka situationer det är viktigt att skatta t.ex. incidens eller överlevnad i närvaron av konkurrerande risker. Inte minst för att ämnet upplevs som svårt av dem som stöter på denna aspekt av överlevnadsanalys för första gången.

Så låt oss börja från början: en konkurrerande risk kan informellt beskrivas som en händelse som medför att det utfall man primärt vill studera omöjliggörs (1). Exempelvis, låt säga att vi i en studie av cancer vill studera om samsjuklighet (förekomsten av ytterligare sjukdomar då cancerdiagnosen ställs) är associerat med högre cancerspecifik mortalitet bland män som har fått diagnosen prostatacancer. Låt oss även för enkelhets skull anta att vi på ett korrekt sätt kan klassificera dödsorsaker. I en sådan studie skulle ett dödsfall som inträffar under uppföljningen och som orsakats av något annat skäl än prostatacancersjukdomen utgöra en konkurrerande händelse till det utfall vi studerar (prostatacancerspecifik död).

Utifrån denna enkla definition inser man kanske att konkurrerande händelser är någonting som borde vara ett vanligt förekommande fenomen i nästan varje epidemiologisk studie som syftar till att förklara samband mellan diverse exponeringar och utfall. Ofta hanterar vi dessa händelser i vår överlevnadsanalys med hjälp av censurering, det vill säga vi säkerställer att individen upphör att följas vid datumet för den konkurrerande händelsen, och vi indikerar att det primära utfallet inte hade inträffat vid den aktuella tidpunkten.

Den här ansatsen, som inte kräver några särskilda metodologiska insatser bortom den klassiska[1] överlevnadsanalysen, syftar till att skatta den så kallade *nettoöverlevnaden*[2] av prostatacancer. Nettoöverlevnaden beskrivs ibland som ”överlevnaden som vi skulle observera om det utfall vi studerar var det enda som kunde drabba individen”. Det är således ett strikt hypotetiskt koncept som inte avspeglar den faktiska situation där konkurrerande risker också kan inträffa (2). Detta mått är avsett för att eliminera den störfaktor som konkurrerande händelser utgör för specifika exponering-orsakssamband som vi ofta vill studera inom epidemiologi. Vår inferens syftar till att separera systematiska skillnader mellan grupper från slumpvariation för att testa hypoteser kring någon biologisk

[1] Exempelvis Kaplan-Meierskattningar eller skattning av hasardkvoter med hjälp av Cox eller Poissonregression. Hänsyn bör förstås även tas till confounding vid analys av observationsdata.
[2] Även kallad marginella överlevnaden eller direkta effekten (inom kausal inferens) (3).

eller annan underliggande process som antas ligga bakom skillnaderna. För detta ändamål krävs inga särskilda metoder som specifikt hanterar konkurrerande risker.

Ett annat tänkbart syfte med en epidemiologisk studie är att kvantifiera eller jämföra hur risker för utfallet skiljer sig i verkligheten i syfte att förstå vilken faktisk betydelse en exponering har i till exempel den kliniska vardagen, eller för patienterna. För att studera detta behöver man som analytiker istället känna till hur man modellerar risk för utfallet i närvaron av konkurrerande risker. Det är för detta syfte som statistiska metoder för konkurrerande risker blir relevanta att vara medveten om och att kunna använda.

Det finns flera möjliga analytiska tillvägagångssätt och modeller som kan användas för den här typen av analyser, där den kanske mest vanligt förekommande inom medicinska tillämpningar är den så kallade Fine och Gray-modellen (4). Kritik har dock lyfts på senare tid kring denna modells egenskaper (5) och för den metodologiskt intresserade epidemiologen finns en uppsjö alternativa modeller att fördjupa sig i. Oavsett val av metod så sammanfattas dock ofta resultat i den här typen av studier med hjälp av orsaksspecifik kumulativ incidens, det vill säga kurvor som illustrerar sannolikheten att drabbas av utfallet (samt de konkurrerande händelserna) som en funktion av tid sedan uppföljningsstart. Det uttalade syftet med en sådan analys är prediktion av faktisk risk att drabbas av utfallet i den verklighet där patienterna befinner sig. Resultaten är tänkta att användas till att exempelvis illustrera och kommunicera risk eller för att uppskatta vårdbehov och förväntad resursanvändning.

Problem kan dock uppstå då dessa två ”världar” förväxlas. Konkurrerande risker som är vanligt förekommande kan exempelvis medföra att utfallet av primärt intresse i praktiken sällan ”hinner” att inträffa i verkligheten. Att i en sådan situation utföra en analys i närvaron av konkurrerande risker, och i nästa steg (felaktigt!) använda resultaten för att dra slutsatser om nettoöverlevnaden, kan leda till allvarliga feltolkningar. Litteraturen är full av sådana exempel, och de senaste årens tendens att uppmana till användandet av metoder för konkurrerande risker, ”eftersom de existerar” i våra data har delvis lett till inkonsekvent tillämpning vilket möjligen bär grund till att fältet uppfattas som svårt att bemästra vid första anblick. Ett annat felaktigt argument som används för att skatta överlevnad i närvaro av konkurrerande risker, exempelvis med en Fine och Gray-modell, är att orsaksspecifika Kaplan-Meierskattningar är ”biased” om konkurrerande risker existerar. Detta argument håller överhuvudtaget inte då det förväxlar syftet med de olika estimatorerna, deras underliggande antaganden samt betydelsen av ordet bias.

Som alltid annars inom statistik och epidemiologi är det den vetenskapliga frågeställningen som bör ligga till grund för val av analysmetod. I det hänseendet bör man som epidemiologisk forskare vara beredd att klart och tydligt kunna bemöta en referent-granskares fråga om val av metod utifrån den grundläggande distinktionen mellan statistiska metoder som syftar antingen till inferens (nettoöverlevnad) eller till skattning av absolut risk (i närvaro av konkurrerande risker). Medan vissa läsare kanske drar en lättnadens suck över att många vanliga tillämpningar inte kräver nya eller särskilt avancerade statistiska metoder så kan andra, metodologiskt intresserade läsare, glädjas åt att detta fortsätter att vara ett levande fält för fortsatt metodutveckling, diskussion och upptäckt.

Referenser:

1 Putter H, Fiocco M, Geskus RB, Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models, Stat Med 2007 May 20;26(11):2389-430.
2 Eloranta S, Smedby KE, Dickman PW, Andersson TM, Cancer survival statistics for patients and healthcare professionals - a tutorial of real-world data analysis, J Intern Med 2021 Jan;289(1):12-28.
3 Young J, Stensrud MJ, Tchetgen Tchetgen EJ, Hernán MA A causal framework for classical statistical estimands in failure-time settings with competing events, Stat Med 2020 Apr 15;39(8):1199-1236.
4 Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc. 1999;94:496-509.
5 Austin PC, Steyerberg EW, Putter H. Fine-Gray subdistribution hazard models to simultaneously estimate the absolute risk of different event types: Cumulative total failure probability may exceed 1.Stat Med. 2021 Aug 30;40(19):4200-4212.

Metod:

Approaches to mediation analysis in causal inference

Adam Mitchell, Uppsala Universitet, Department of Surgical Sciences, Medical Epidemiology
E-post: adam.mitchell@surgsci.uu.se

This article provides an overview of the role mediation analyses play in causal inference methodology and in the estimation of the effect an exposure may have on an outcome through direct and indirect pathways. We discuss traditional approaches to mediation and where these may lead to bias, before discussing more advanced methods that can be used to overcome these biases in situations with single and multiple mediators. We discuss these methods in the context of a practical example.

What is the cause of disease or its consequences? This is a fundamental yet challenging question in epidemiology as we search for how to prevent or alleviate the effects of disease in populations. To make causal inferences using observational data we are reliant on valid statistical methods and high-quality data. Within observational research, causality is often conceptualised in terms of assessing the consequences of a hypothetical intervention which is then typically averaged across a study population. To define the average causal effect in a specific population, we need an outcome of interest (Y), the exposure contrasts a = 1 and a = 0 to be compared, and a well-defined population of individuals whose outcomes Ya=0 and Ya=1 are to be compared.[1] To know the true effect of an exposure, we need to know what happens when having the exposure they have and what would have happened if they had the counterfactual level of exposure. This is described as the potential outcome. Under this framework, we may look at mediation as a decomposition of the total effect into indirect effects, going through single or multiple mediators, and the remaining direct effect that does not.[2]

When working in the framework of causality and potential outcomes one needs to carefully consider the effect they wish to decompose as this will determine the appropriate method. The research question and specific effect of interest will first require the graphical illustration of the perceived causal effects in a directed acyclic graph (DAG). In this article we will consider mediation methods and a practical example[3] to derive controlled direct effects, natural direct effect, natural indirect effects, and partial indirect effects.

We will define as our exposure (A); adherence to the Mediterranean diet score (mMED) and our outcome (Y); incident hip fracture. We have type 2 diabetes mellitus (T2DM) as a mediator (M). We further consider body mass index (BMI) both as a potential confounder (L) of the relationship between T2DM and outcome and as a mediator (M).[3]

Mediation analyses are a specific statistical tool used for understanding causal relationships and identifying possible intervention points. What we aim to investigate using mediation analyses is first whether there is an effect of the exposure, A (mMED) that does not go through the mediator, M (T2DM). Second, to decompose the total effect and estimate the size of the indirect effect(s) that go through multiple mediators and the remaining direct effects. [4]

Traditional approaches for mediation analyses have involved simply adding the mediating variable(s) into standard regression formulae in a similar fashion to confounding variables[4] with the resulting beta coefficient for the exposure being interpreted as a direct effect which is then compared to the total effect model (not including the set of mediators) to estimate the remaining direct effect that is not through the mediator. There are situations where this may be a valid approach, however it may lead to bias in the presence of mediator-outcome confounding, exposure-mediator interaction, or exposure induced confounding of the mediator-outcome

relationship (Figure 1).[5]

In this case, we are unable to estimate controlled direct effects (CDE) not going through M using standard regression models, even if we adjust for exposure induced confounding [5] caused by L, because this blocks a pathway of interest between exposure (A) and outcome (Y) (Figure 1). However, omitting L from the regression model completely, and then conditioning on the mediator (M), may induce collider bias on the mediator path A→M←L→Y in the estimate of the controlled direct effect of the exposure on the outcome [6] (Figure 1). Mediation analysis using marginal structural models (MSM) [7] is an effective way to estimate the CDE of an exposure (Mediterranean diet) on an outcome (hip fracture) that does not go via a mediator (T2DM) by utilizing inverse probability weighting (IPW) thereby allowing for appropriate estimation of the CDE while controlling for exposure induced mediator-outcome confounding caused by L. [8]

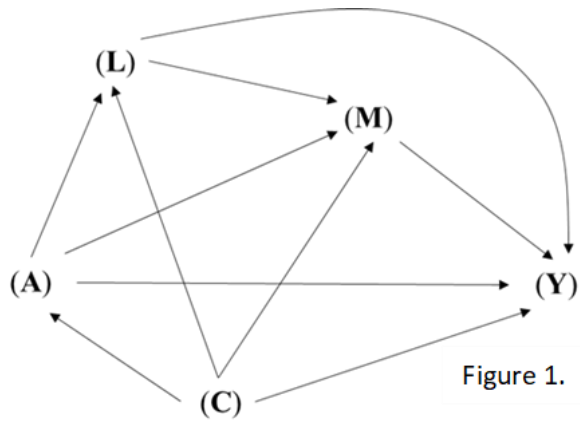


Figure 1.

An exposure induced mediator-outcome confounder may instead be considered as a causally ordered mediator (Figure 2).

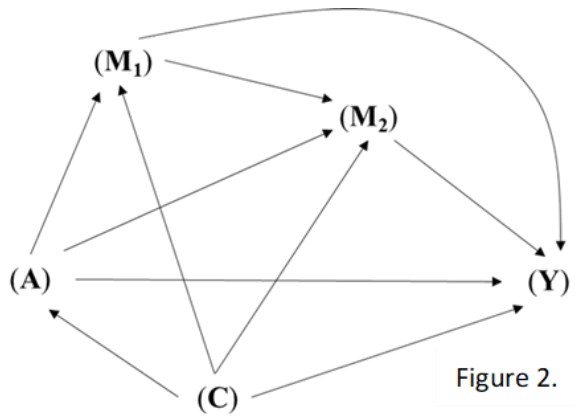


Figure 2.

If one considers this to be the causal structure then methods that can handle multiple mediators are required to decompose the direct, indirect and partial indirect effects. A novel counterfactual-based method for effect decomposition in the presence of multiple mediators has been designed [9] that advances on from previous methods [10] which have considered multiple mediators jointly. If the casual order of mediators is known, then natural direct (NDE) and indirect (NIE), and partial indirect effects (PIE), can be estimated using weighted regression models. In Figure 2, the NIE would include all mediating paths going through M_1 ($A \rightarrow M_1 \rightarrow Y$ and $A \rightarrow M_1 \rightarrow M_2 \rightarrow Y$) and the PIE would include the path that only goes through M2 ($A \rightarrow M_2 \rightarrow Y$). This method allows for the finest possible decompositions that can be obtained in settings with two sequential mediators by the modelling of nested counterfactuals. The NDE and NIE are of interest in evaluating the mechanisms of action between an exposure and outcome via any potential mediators.[2]

In the estimation of the CDE we fix the mediator (T2DM) to a certain level (T2DM = 0 or T2DM = 1), whereas in the estimation of natural direct and indirect effects, we allow the mediators (BMI and T2DM) to take the natural value they would have been, given a certain level of exposure (mMED). These different effect estimates mean that CDE are generally closer to interventional scenarios where intermediates can be intervened upon (intervening to make everyone T2DM or not), making them of greater interest in planning for public health policy.[11] Whereas natural direct and indirect effects are of greater interest in evaluating the mechanisms of action between and exposure and an outcome via any potential mediators as values take on their natural state in the population under study.[2]

When conducting mediation analysis with marginal structural models it is essential to state whether the effects are conditional on the baseline confounders in your data or are marginalized over the set of confounders when generalising findings to other populations. Unlike linear models that produce coefficients that can be interpreted as causal effects expressed as risk differences and that can be directly compared across populations, logistic models produce coefficients that can (when exponentiated) be interpreted as causal effects expressed as odds ratios, which cannot be

directly compared across models or populations.[12 13]

It is also important to note that the mediation methods described in this article rely heavily on several pre-specified assumptions. Even if the counterfactual framework allows for analysis and interpretation of mediated causal effects, one must keep in mind the combination of counterfactuals assessed in mediation analysis are constructs that are unobservable in the real world. [14] There are also essential assumptions of consistency and positivity which must hold for the estimates to be considered valid. These assumptions state that the exposure is defined with enough specificity that different variants of the exposure do not have different effects on the outcome and when using inverse probability weighting the denominator of the weights are nonzero. [15 16 17]

The traditional approaches to mediation analysis as described, are still frequently used which may lead to bias, however it is not always the case and findings from epidemiological studies that used this approach should not be discarded. To determine the controlled direct effect not going through either M1 and M2, a difference in estimate approach (not comparing odds ratios) would be appropriate. It is therefore essential to establish the perceived causal structure and define the effect estimates of interest to determine the appropriate methods. When considering conducting a mediation analysis one must understand when, and to what extent, bias may limit the possibility to use traditional mediation analyses and when more advanced methods which are under constant development are warranted.

References

1. Hernán M A RJM. Causal Inference: What If.: Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2020.
2. Robins JM, Greenland S. Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. Epidemiology. 1992;3(2):143-55.
3. Mitchell A, Fall T, Melhus H, Wolk A, Michaëlsson K, Byberg L. (2020) Is the Effect of Mediterranean Diet on Hip Fracture Mediated through Type 2 Diabetes and Body Mass Index? Int J Epidemiol 2021, doi:10.1093/ije/dyaa239
4. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. Journal of personality and social psychology. 1986;51(6):1173-82.
5. VanderWeele TJ. Marginal structural models for the estimation of direct and indirect effects. Epidemiology 2009;20(1):18-26.
6. Cole SR, Hernán MA. Fallibility in estimating direct effects. Int J Epidemiol. 2002;31(1):163-5.
7. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. Epidemiology. 2000;11(5):550-60.
8. Nandi A, Glymour MM, Kawachi I, VanderWeele TJ. Using marginal structural models to estimate the direct effect of adverse childhood social conditions on onset of heart disease, diabetes, and stroke. Epidemiology. 2012;23(2):223-32.
9. Steen J, Loeys T, Moerkerke B, Vansteelandt S. Flexible Mediation Analysis With Multiple Mediators. Am J Epidemiol. 2017;186(2):184-93.
10. VanderWeele TJ, Vansteelandt S. Mediation Analysis with Multiple Mediators. Epidemiol Methods. 2014;2(1):95-115.
11. VanderWeele TJ. Policy-relevant proportions for direct effects. Epidemiology 2013;24(1):175-6.
12. Greenland S, Robins JM, Pearl J. Confounding and Collapsibility in Causal Inference. Statist Sci. 1999;14(1):29-46.
13. VanderWeele TJ. Mediation Analysis: A Practitioner's Guide. Annual Review of Public Health. 2016;37(1):17-32.
14. Pearl J MD. The Book of Why. The New Science of Cause and Effect Penguin Books; 2019. p. 259-98.
15. VanderWeele TJ. Concerning the Consistency Assumption in Causal Inference. Epidemiology. 2009;20(6).
16. Rehkopf DH, Glymour MM, Osypuk TL. The Consistency Assumption for Causal Inference in Social Epidemiology: When a Rose is Not a Rose. Curr Epidemiol Rep. 2016;3(1):63-71.
17. Cole SR, Hernán MA. Constructing Inverse Probability Weights for Marginal Structural Models. Am J Epidemiol. 2008;168(6):656-64.

SVEPET-redaktionen
c/o Eva Andersson
Arbets- och miljömedicin
Medicinaregatan 16A
Box 414
40530 Göteborg

B Porto betalt Sverige

Kurser och konferenser

Namn	**Datum**	**Plats**	**Hemsida**
World Congress on Public Health 2021	10-11 november	Online	https://ephconference.eu/
2022			
The Society for Epidemiologic Research annual meeting	14-17 juni	Chicago, USA	https://epiresearch.org/
Swiss Epidemiology Winter School - sex olika kurser om kausal inferens, biasrisk, infektionssjukdomar och modellering, missing data, competing risks, design av kliniska provningar.	17-22 januari	Wengen, Schweiz	https://www.epi-winterschool.org/
Intensivkurs i tillämpad epidemiologi	7-11 mars	Aberdeen, Skottland	https://www.abdn.ac.uk/iahs/research/epidemiology/icae-aberdeen-course-158.php
Sommarkurs i moderna metoder i biostatistik och epidemiologi	Juni/Juli	Treviso, Italien	http://www.biostatepi.org/
Eurodurg – European Drug Utilisation Group Summer school	Juni/Juli		https://www.mf.vu.lt/en/dur-summer-school
European Educational program in epidemiology sommarkurser	13 juni – 1 juli	Firenze, Italien	http://www.eepe.org
NordicEpi	Augusti	Reykjavik, Island	Mer info kommer https://www.facebook.com/fltf2007/
Conference of the International Society for Environmental Epidemiology	18-21 september	Aten, Grekland	www.iseepi.org