

Poissonregression bättre än χ^2 -test

Självordsfrekvens på Gotland utgångspunkt för analys av förändringar av sällsynta händelser i en liten grupp

■ Ett ofta studerat problem är om en sällsynt förekomst, t ex självmord, förändras över tid eller inte.

Åberg och medarbetare [1] pekar på tre principiella svårigheter vad det gäller förändring av självmordstalet bland ungdomar i Sverige: få observationer och slumpens inflytande, diagnoskvalitet och om data skall vara gruppbaseade eller aggregerade. Författarna drar slutsatsen att antalet självmord bland ungdomar inte ökat. Under den studerade tidsperioden varierade antalet självmord per år mellan nio och tjugosex.

I en annan artikel i Läkartidningen påstod Rutz och medarbetare att »ett utbildningsprogram i depressionslära för primärvårdsläkare på Gotland resulterade bland annat i en statistiskt säkerställd sänkning av antalet självmord» [2]. Denna studie baserades på ännu färre självmord, totalt mellan fyra och sju. Utbildningsprogrammet, som genomfördes under åren 1983 och 1984, omfattade fyra utbildningsdagar med föreläsningar och diskussioner. Deltagarna fick även utbildningsmaterial om depressionsdiagnostik och behandling.

Tanken att man genom utbildning skulle kunna sänka självmordstalen är tilltalande, men har inte ansetts som realistisk inom interventionsforskning [3]. Syftet med denna artikel är att undersöka hur man skall gå till väga för att mäta förändring i en tidsserie baserad på små tal. Svårigheterna att analysera detta problem exemplifieras med Gotlandsstudien.

Självordsfrekvensen på Gotland – kritik av analysen

I åtminstone två artiklar [4, 5] menade Rutz och medarbetare att självmordsfrekvensen skulle ha minskat på Gotland efter interventionen.

Det allvarligaste med denna slutsats oavsett om den är korrekt eller inte är att den bygger på ett post hoc-resultat [6], dvs ingen hypotes om förändring av självmordstalet ställdes upp i förväg (och inte heller hur stor den skulle vara). Sålunda fanns inte heller från början någon baseline, år som utgångspunkt, eller något utvärderingsår angivet. Ville man undersöka om det var en statistiskt säkerställd nedgång i självmordstalet skulle man haft det erhållna resultatet som utgångspunkt för en hypotes i en ny studie.

I British Journal of Psychiatry kritiserades Rutz och medarbetares artikel från 1992 av bl a Alastair MacDonald, som hävdade att interventionen inte alls påverkade självmordsfrekvensen på Gotland [7]. Utvärderingen av interventionen bara råkade sammanfalla med slumpmässiga variationer av

SAMMANFATTAT

Svårigheterna med att dra slutsatser om förändringar över tiden när den studerade händelsen är sällsynt och befolkningen liten belyses med Gotlandsstudien som exempel.

Förändringens storlek, »baseline» och utvärderingsår måste fastställas i förväg.

Genom att inkludera flera år i utgångspunkten, baseline, erhålls en stabilare förändringsskattning.

Poissonregression är en lämplig metod att använda vid analys av förändring, speciellt om flera variabler inkluderas i modellen.

självordstalen, vilka redan i slutet av 1970-talet hade börjat minska.

Greg Wilkinson instämde i kritiken och menade att resultaten från Gotlandsstudien tolkats på ett alltför optimistiskt sätt och att de inte på ett enkelt sätt kan generaliseras till andra geografiska områden [3]. För att utvärdera effekten av utbildningsprogram i självmordsprevention krävs studier av stora befolkningsgrupper som följs under lång tid. Wilkinson pekade också på den svåra frågan hur man skall separera effekten av ett utbildningsprogram från den nedåtgående självmordstrenden i samhället. I Sverige minskade självmordsfrekvensen med 12 procent från 1980 till 1989 och med 20 procent från 1990 till 1996, totalt med 32 procent under hela tidsperioden.

Rutz slutsatser bygger på uppgifter redovisade i Tabell I. Vill man undersöka om MacDonalds och Wilkinsons kritik är befogad får man gå tillbaka till de två ursprungsartiklarna och se hur analysen är gjord, vilket görs i det följande.

Resultatet måste tolkas med försiktighet

Gotlands befolkning består idag av cirka 58 000 invånare. Antalet självmord är mycket litet och varierade mellan fyra och sju per år under tidsperioden 1979–1996. I medeltal inträffade ungefär tolv självmord per år, se Tabell I (se också Figur 1). Jämför man antalet självmord under perioden

Tabell I. Antal självmord (inom parentes självmordstal = antal självmord per 100 000 invånare och år) och medelbefolkning på Gotland efter kön och år, alla åldrar, för åren 1979–1996.

| År | Antal självmord (självmordstal) | | | Medelbefolkning | | |
|----------|---------------------------------|----------|-----------|-----------------|---------|-----------|
| | Män | Kvinnor | Totalt | Män | Kvinnor | Totalt |
| 1979 | 11 (38) | 3 (11) | 14 (25) | 27 692 | 27 408 | 55 100 |
| 1980 | 7 (25) | 1 (4) | 8 (14) | 27 758 | 27 547 | 55 305 |
| 1981 | 11 (40) | 5 (18) | 16 (29) | 27 820 | 27 667 | 55 487 |
| 1982 | 6 (21) | 5 (18) | 11 (20) | 27 939 | 27 823 | 55 762 |
| 1983 | 10 (36) | 4 (14) | 14 (25) | 28 004 | 27 940 | 55 944 |
| 1984 | 6 (21) | 2 (7) | 8 (14) | 28 043 | 28 055 | 56 098 |
| 1985 | 3 (11) | 1 (4) | 4 (7) | 28 047 | 28 127 | 56 174 |
| 1986 | 11 (39) | 1 (4) | 12 (21) | 27 989 | 28 173 | 56 162 |
| 1987 | 11 (39) | 5 (18) | 16 (28) | 27 949 | 28 274 | 56 223 |
| 1988 | 9 (32) | 2 (7) | 11 (20) | 27 943 | 28 385 | 56 328 |
| 1989 | 12 (43) | 4 (14) | 16 (28) | 28 045 | 28 569 | 56 614 |
| 1990 | 14 (50) | 3 (10) | 17 (30) | 28 202 | 28 773 | 56 975 |
| 1991 | 9 (32) | 1 (3) | 10 (17) | 28 365 | 28 884 | 57 249 |
| 1992 | 11 (39) | 0 (0) | 11 (19) | 28 496 | 28 987 | 57 483 |
| 1993 | 8 (28) | 2 (7) | 10 (17) | 28 597 | 29 069 | 57 666 |
| 1994 | 10 (35) | 2 (7) | 12 (21) | 28 776 | 29 220 | 57 996 |
| 1995 | 9 (31) | 3 (10) | 12 (21) | 28 844 | 29 336 | 58 180 |
| 1996 | 10 (35) | 0 (0) | 10 (17) | 28 733 | 29 315 | 58 048 |
| 1979–96 | 168 | 44 | 212 | 507 242 | 511 552 | 1 018 794 |
| Medeltal | 9,3 (33) | 2,4 (9) | 11,8 (21) | 28 180 | 28 420 | 56 600 |
| 1979–86 | 65 | 22 | 87 | 223 292 | 222 740 | 446 032 |
| Medeltal | 8,1 (29) | 2,8 (10) | 10,9 (20) | 27 912 | 27 843 | 55 754 |

Tabell II. Genomsnittligt antal självmord med 95-procentiga prediktionsintervall (PI) och observerade variationer på Gotland under perioderna 1979–86 och 1979–96.

| Grupp | Antal självmord i medeltal 1979–96 | 95-procentigt PI | Variation enligt Tabell I | Antal självmord i medeltal 1979–86 | 95-procentigt PI | Variation enligt Tabell I |
|---------|------------------------------------|------------------|---------------------------|------------------------------------|------------------|---------------------------|
| Kvinnor | 2,4 | 0–5 | 0–5 | 2,8 | 0–6 | 1–5 |
| Män | 9,3 | 3–15 | 3–14 | 8,1 | 3–14 | 3–11 |
| Totalt | 11,8 | 5–19 | 4–17 | 10,9 | 3–17 | 4–16 |

1979–1986 med hela tidsperioden är skillnaden endast obetydlig.

I epidemiologiska studier är det vanligt att man studerar trender och försöker testa hur en företeelse har förändrats över tiden. I den ursprungliga artikeln av Rutz och medarbetare från 1989 [4] drogs två slutsatser om den långsiktiga självmordstrenden på Gotland: »There were two deviations from the trend, in 1980 ($p < 0,05$) and in 1985 ($p < 0,02$).» Avvikelsen 1980 förklaras med att självmordsfrekvensen 1976–1979 var hög, men »the decline in 1985 may be related to the GPs' increased knowledge and the changes in treatment policies because of the educational program». Författarna påpekar dock, att »this interpretation must be made cautiously, as the numbers are small». Den sistnämnda kommentaren är viktig, men har tyvärr med tiden kommit alltmer i bakgrunden.

Slumpen kan också ge upphov till förändringar

Man kan ställa en grundläggande fråga: vad är en signifikant förändring i en tidserie och hur kan man konstatera detta? Andra frågor är: vilket eller vilka år skall vara utgångspunkt, baseline, och hur lång tid efter utbildningen skall utvärderingen ske?

Svaren är ingalunda självklara. I artikeln från 1989 jämförde Rutz och medarbetare varje år med de fyra föregående åren och applicerade upprepade χ^2 -test [4]. Är detta ett lämpligt tillvägagångssätt? Någon baseline eller något speciellt utvärderingsår angavs inte tydligt i den artikeln.

I artikeln från 1992 [5] rapporterades både år för baseline, 1982, och utvärderingsår, 1985. Här presenterades resultatet, både i sammanfattningen och i resultatdelen, som en signifi-

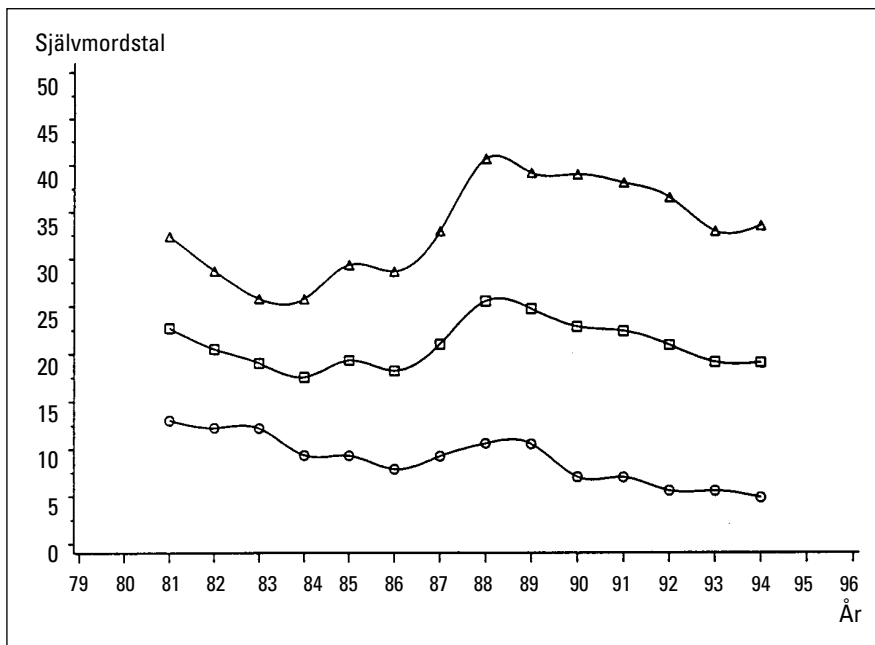
kant nedgång från 1982 (elva självmord) till 1985 (fyra självmord), vidare att självmorden började öka 1986 (tolv självmord) och att självmordsantalet stabiliserades 1988 (elva självmord) på en nivå strax under baseline. Att effekten av utbildningen skulle ha upphört just 1986 förefaller emellertid mindre troligt. Det är väl snarare så att tolv är en förväntad slumpvis variation av antalet självmord. I en artikel [5] angav Rutz och medarbetare skillnaden i självmordsfrekvens mellan 1982 och 1985 som icke-signifikant. I en senare artikel beskriver dock Rutz [8] resultaten som signifikanta.

Kan en förändring från elva till fyra självmord anses vara statistiskt säkerställt eller är det bara fråga om slumpmässiga variationer? Liknande variationer som den från 1982 till 1985 inträffade också åren 1979–1980 och 1990–1991. I medeltal begick under perioden 1979–1996 (1979–1986) årligen cirka nio (åtta) män och två (tre) kvinnor självmord, totalt cirka tolv (elva). Beräknar man 95-procentiga prediktionsintervall, dvs att med befintliga data predicera osäkerheten för en enskild framtida observation, utifrån dessa medeltal som är baserade på den exakta Poissonfördelningen med högst 2,5 procent ($a/2$) på vardera sidan av intervallet, får man prediktionsintervall enligt Tabell II. Ett enkelt överslagsvärde för prediktionsintervallet (PI) erhålls genom normalapproximation enligt:

$$95\text{-procentigt PI} = \pm 1,96 \sqrt{\text{antalet självmord}}$$

vilket är en mycket god approximation av den exakta fördelningen.

Prediktionsintervallet anger att den totala självmordsfrekvensen förväntas variera mellan fem och nitton, baserat på



Figur 1. Fempunkts glidande medelvärden för självmordstal (per 100 000 och år) på Gotland 1979–1996. Alla åldrar, efter kön.

observationer från 1979 till 1996. Enligt Tabell I varierade antalet självmord mellan fyra och sju. Totala antalet självmord var 1985 fyra och faller således något under den gränsen. I övrigt varierade antalet självmord på ett förväntat slumpmässigt sätt över tidsperioden. Begränsar man sig till perioden 1979–1986 finner man att variationen i antalet självmord för män, kvinnor och totalt ligger inom de förväntade prediktionsintervallen, se Tabell II.

Poissonregression eller möjlig binominaltest lämpligare

För att undersöka om det endast är slumpmässiga variationer eller om det är en statistiskt säkerställd nedgång i antalet självmord från 1982 till 1985 är det viktigt att använda befintliga epidemiologiska/statistiska kunskaper. Rutz och medarbetare applicerade upprepade χ^2 -test, vilket är mindre lämpligt eftersom antalet individer i cellerna är litet, speciellt utvärderingsåret (det fjärde). Vid upprepade test bör man dessutom helst korrigera det enskilda p-värdet för att få ett simultant $\alpha=0,05$ (i detta fall ska det enskilda p-värdet vara $0,05/13=0,004$).

När det gäller att dra slutsatser baserade på sällsynta händelser är det bättre att använda Poissonregression eller möjliga binominaltest. En fördel med Poissonregression är att flera faktorer kan inkluderas i analysen samtidigt. En nackdel är att man måste ha någon form av risktid i nämnaren, t ex medelbefolkningen (medeltalet av befolkningen vid årets början och slut, dvs varje individ har ett års risktid) i de grupper som studeras. Befolkningsdata kan ofta hämtas ur befintlig officiell statistik. I Gotlandsstudien ingick dock enbart kön som variabel.

Vilket eller vilka år skall utgöra baseline? I Gotlandsstudien jämfördes de fyra föregående åren (1981–1984) med 1985 [4], vilket inte är bra eftersom tiden före (1981–1982) blandas med genomförandet av utbildningsprogrammet (1983–84). En annan möjlig baseline hade varit 1979–1982. Det väsentliga är att baseline innehåller många händelser, i detta fall självmord. Därigenom utjämnas eventuella slumpvariationer. Senare, 1992, använde Rutz och medarbetare 1982 som baseline och 1985 som utvärderingsår [5]. Även här är Poissonregression en lämplig metod att lösa problemet med baseline.

I Poissonregressionen (inkluderande tidsperioden 1979–1996; medelbefolkningen under respektive år används som

risktid) sätts baseline, i likhet med Rutz och medarbetare [5], till 1982 som blir referenskategori (relativa risken = 1). Utvärderingsåret 1985 erhålls som en avvikelse från referenskategori. Faktorn kön inkluderas också i modellen. På detta sätt får man en simultan analys av alla åren och test av eventuell avvikelse från baseline. Risken att begå självmord 1985 blir då totalt 0,36 (95-procentigt konfidensintervall = 0,12–1,14) jämfört med 1982 (risk = 1), vilket är icke-signifikant (binominaltestet visade liknande resultat). Någon statistiskt säkerställd nedgång kan inte konstateras, bl a beroende på att det årliga antalet självmord är mycket litet, och att baseline innefattar bara ett år. Vill man få en stabilare skattning kan flera år inkluderas i baseline.

Alltför många osäkra faktorer

I Gotlandsstudien hade män en nästan fyra gånger större ($p < 0,0001$) självmordsrisk än kvinnor. Eftersom antalet kvinnor som begick självmord var ännu mindre än antalet män (Tabell I) blir det näst intill omöjligt att fastställa en signifikant förändring över tiden bland enbart kvinnor.

MacDonald konstaterade i sin analys att självmordstrenden på Gotland och i Sverige som helhet redan 1980 hade varit nedåtgående [7]. Använder man som MacDonald 5-punkts glidande medelvärden (en metod för att utjämnas variationer i en tidsserie), ser man att självmordstalen på Gotland (antal självmord per 100 000 invånare och år) varierade mellan minimum 17,5 (1984) och maximum 25,5 (1988), se Figur 1. Under tidsperioden 1979–96 var det genomsnittliga självmordstalet 20,8. Någon tydlig nedåtgående trend, liknande den i Sverige som helhet, kan då inte utläsas.

Författarnas (Rutz och medarbetares) egen kommentar från 1989 är alltså i hög grad befogad, dvs att »resultatet måste tolkas med försiktighet, eftersom antalet självmord är litet». Den förnyade analysen visar att man med Poissonregression, som är en mer lämplig analysmetod än upprepade χ^2 -test, inte kan hitta någon statistiskt säkerställd nedgång i antalet självmord med året före utbildningen (1982) som baseline till utvärderingsåret (1985).

Gotlands befolkning är ur epidemiologisk synvinkel för liten för att man säkert skulle kunna konstatera förändringar av en sådan sällsynt företeelse som självmord, speciellt bland kvinnor. Dessutom var uppföljningsperioden för kort. Den av

författarna rapporterade »återgången» till ungefär samma nivå som före interventionen skedde redan året efter utvärderingen. Också detta kan betecknas som en slumpmässig variation.

Förändringar i vissa demografiska faktorer, som köns- och åldersfördelning, andel arbetslösa och andel socialbidragstagare, skulle kunna påverka självmordstalen. Under den korta tidsperioden från baseline till uppföljning inträffade dock inte några större förändringar, utom vad beträffar andelen socialbidragstagare, som ökade i något större utsträckning på Gotland än i riket som helhet.

Att vidareutbilda läkare och speciellt allmänläkare om psykiska reaktioner och sjukdomar såsom depression är en angelägen uppgift. Men, att man genom ett utbildnings- eller suicidpreventionsprogram kan sänka självmordstalen har ännu ingen dokumenterat på ett tillfredsställande sätt [9]. Mortensen [10] menar dock att tiden är mogen att låta identifierade riskfaktorer vägleda valet av preventiva åtgärder för att minska självmordstalen och att på ett adekvat sätt utvärdera resultatet av dessa åtgärder.

Konklusion

Vid analys av förändring över tiden av en sällsynt händelse i en liten befolkning behöver man, förutom att hypotesen skall ställas upp i förväg, göra följande:

1. ange hur stor förändringen skall vara för att anses intressant,
2. fastställa baseline och utvärderingsår i förväg,
3. inkludera flera år i baseline för att erhålla en stabilare skattning,
4. använda Poissonregression, speciellt om flera variabler ingår i analysen.

Svårigheterna är många när det gäller att analysera förändring över tiden, speciellt när den studerade händelsen är ovanlig. Det kan därför vara klokt att konsultera statistiker/epidemiologer så att det inte bara blir upprepade χ^2 -test.

Referenser

1. Åberg A, Karlsson A, Rosén M. Ökar självmorden bland ungdomar? *Läkartidningen* 1998; 95: 5656-9.
2. Rutz W, Wälinder J, Rhimer Z, Pestalitiy P. Manlig depression – stressreaktion kombinerad med serotoninsvagheter? *Läkartidningen* 1999; 96: 1177-8.
3. Wilkinson G. Can suicide be prevented? *BMJ* 1994; 309: 860-1.
4. Rutz W, von Knorring L, Wälinder J. Frequency of suicide on Gotland after systematic postgraduate education of general practitioners. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 151-4.
5. Rutz W, von Knorring L, Wälinder J. Long term effects of an educational program for general practitioners given by the Swedish Committee for Prevention and Treatment of Depression. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 83-8.
6. Friedman GD. *Primer of Epidemiology*. 4 ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1994.
7. MacDonald A. The myth of suicide prevention by general practitioners. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 260.
8. Rutz W. Prevention of suicide and depression. *Nordic Journal of Psychiatry* 1996; 50: 61-7.
9. Mortensen PB. Can suicide research lead to suicide prevention? *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 397-8.
10. Mortensen PB, Agerbo E, Erikson T, Qin P, Westergaard-Nielsen N. Psychiatric illness and risk factors for suicide in Denmark. *Lancet* 2000; 355: 9-12.

Se även Debatt i ämnet med start på sidan 464.

Särtryck Läkartidningen

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 55 kr.

Enligt min erfarenhet



Beställer härmed.....ex
av "Enligt min erfarenhet"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker