Bias in Beobachtungsstudien[1]

Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG, Münchenbuchsee

Quintessenz

- Beobachtungsstudien (z.B. Kohorten-Studien oder Fall-Kontroll-Studien) unterliegen prinzipiell den vielfältigen Gefahren eines Bias.
- Während für ein antizipiertes Confounding statistische Kontrollmöglichkeiten bestehen, fügt ein Selektionsbias und/oder ein Informationsbias einer Beobachtungsstudie irreparable Schäden zu.
- Der Leser dieses Beitrags wird mit unterschiedlichen Ausdrucksformen eines Bias konfrontiert und soll lernen, durch das Stellen der richtigen Fragen den Wert einer Beobachtungsstudie besser einschätzen zu können.
- Wann immer möglich, sollten randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt werden, da Beobachtungsstudien kein adäquater Ersatz sind.
- Für die Bewertung von Screening-Massnahmen sind nicht-randomisierte Studien ungeeignet.

Leben ist die Kunst, aus den falschen Voraussetzungen taugliche Schlussfolgerungen zu ziehen.
Samuel Butler (1612–1680), englischer Satiriker

Problemstellung

Die Identifikation von Risikofaktoren, der Ätiologie von Erkrankungen und von prognostischen Indikatoren ist die Domäne von Beobachtungsstudien (bzw. nicht-interventionellen Studien). Darüber hinaus gibt es Fragestellungen, bei denen die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien unmöglich oder unethisch ist. Dass Beobachtungsstudien, vor allem Kohorten-Studien und Fall-Kontroll-Studien, eine wichtige Rolle in der Epidemiologie und der klinischen Medizin zukommt, ist daher unbestritten.
Seit Jahren besteht jedoch eine Kontroverse, ob Beobachtungsstudien geeignet sind, teilweise den Platz von randomisierten kontrollierten Studien einzunehmen. Das führt uns zu der Frage, wie konsistent die Ergebnisse beider Studientypen sind. Zwar haben zwei Metaanalysen [1, 2] gezeigt, dass die Ergebnisse von Beobachtungsstudien und randomisierten kontrollierten Studien weitgehend übereinstimmen; die Glaubwürdigkeit dieser Metaanalysen wird aber von anderer Seite angezweifelt [3]. In einigen Fällen haben beide Studientypen stark divergierende Resultate hervorgebracht, wobei Beobachtungsstudien den Effekt einer Massnahme in der Regel überschätzen [4]. Uns allen bekannte Beispiele betreffen den Stellenwert antioxidativer Vitamine oder den einer postmenopausalen Hormonersatztherapie zur Prävention von Tumoren bzw. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Während frühe Beobachtungsstudien eine präventive Wirkung beider Therapien suggerierten, belegten anschliessend durchgeführte randomisierte Studien, dass mit ihnen mehr Schaden als Nutzen verbunden ist.
Wie lassen sich diese Abweichungen begründen? Nicht-randomisierte Beobachtungsstudien unterliegen grundsätzlich den vielfältigen Gefahren eines Bias, d.h. einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse auf ganz verschiedenen Ebenen der Studie: der Personenauswahl, der Erhebung der Daten sowie deren Auswertung und Interpretation [5]. Mit anderen Worten: Es gibt zusätzliche Faktoren, die für das Zustandekommen eines Studienresultates verantwortlich sein können.
Dieser Beitrag möchte Ihre Aufmerksamkeit auf einige der wichtigsten Ausdrucksformen eines Bias in Beobachtungsstudien richten und Sie in die Lage versetzen, die Ergebnisse aus solchen Studien kritisch zu beleuchten.

Peter Kleist

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

Selektionsbias – oder: Was wird verglichen?

Zuerst sollte hinterfragt werden, auf welcher Basis die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte. In einer prospektiven Beobachtungsstudie [6] setzte sich die Studienpopulation einerseits aus Personen zusammen, die nach intensiven Rekrutierungsbemühungen eingeschlossen wurden, und andererseits aus freiwilligen Teilnehmern, die auf ein einziges Anschreiben hin eine positive Rückmeldung gaben. Es zeigte sich, dass die Gruppe der Freiwilligen vermehrt aus Frauen bestand, eine höhere Schulbildung hatte sowie in kognitiven Tests besser abschnitt – und nach 6–8 Jahren eine deutlich niedrigere Mortalitätsrate als die anderen Personen aufwies.
Beobachtungsstudien kommt ein solcher *Freiwilligenbias* insofern eine besondere Bedeutung zu, als die verschiedenen Kohorten bzw. Fallgruppen häufig aus unterschiedlichen Quellen kommen oder unterschiedliche Massnahmen zu ihrer Bildung geführt haben. Eine besondere Gruppe im Rahmen von Beobachtungsstudien stellen z.B. Raucher dar, die seltener auf Fragebögen reagieren als Nichtraucher [7].

1 Diese Fortbildung wird auch von der Schweizerischen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin (SGPM) akkreditiert.

Schauen Sie daher darauf, wie die Studienteilnehmer ausgewählt wurden und ob Unterschiede im Auswahlverfahren oder bezüglich der Antwort auf eine Anfrage ein Studienergebnis beeinflusst haben könnte.
Eine Sonderform des Selektionsbias betrifft die Auswahl der Kontrollgruppe in Fall-Kontroll-Studien *(Control-group-Bias)*. Ein hypothetisches Beispiel (entnommen aus [8]) ist eine Studie mit der Fragestellung, ob die Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms verhindert. Die Fälle sind Patienten mit und die Kontrollen Patienten ohne ein kolorektales Karzinom. Stammen die Kontrollpatienten – im Gegensatz zu den Fällen – aus einer rheumatologischen Abteilung, unterliegt die Studie einem starken Bias. Denn der gegenüber der Allgemeinbevölkerung viel stärkere Gebrauch von Antirheumatika in der Kontrollgruppe würde das Ergebnis in Richtung eines unter der Therapie deutlich geringeren Risikos beeinflussen.

Als Leser von Beobachtungsstudien sollten Sie die Eigenschaften der Studienteilnehmer genau unter die Lupe nehmen

In einer realen Fall-Kontroll-Studie [9] zur Charakterisierung des AIDS-Risikos wurde ein Vergleich zu Patienten aus einer Klinik für sexuell übertragbare Erkrankungen oder zu Personen aus der Nachbarschaft der AIDS-Patienten vorgenommen. Die Odds-Ratios für das AIDS-Risiko betrugen 2,9 gegenüber der ersten Gruppe, dagegen 52 gegenüber der zweiten. Das Ausmass des hier vorliegenden Unterschieds zeigt den Einfluss eines Bias, der sich potentiell durch eine inadäquate Kontrollgruppe ergeben kann. Fragen Sie sich bei einer Fall-Kontroll-Studie daher immer, ob die Kontrollpersonen wirklich repräsentativ in Bezug auf die Fragestellung sind.
Wie sich ein Selektionsbias über den Auswahlprozess der Studienteilnehmer hinaus äussern kann, sollen drei weitere Beispiele zeigen:
Personen, die in den bereits oben genannten Beobachtungsstudien Vitamine ein- oder eine Hormonersatztherapie vorgenommen hatten, verhielten sich insgesamt gesundheitsbewusster als die Kontrollpersonen und wiesen somit unabhängig von der untersuchten Massnahme ein geringeres Krebs- bzw. Herz-Kreislauf-Risiko auf (sogenannter *Healthy-user-Bias* [10, 11]).
Weiterhin kann ein Selektionsbias bei konkurrierenden Risiken in einer Studie auftreten, d.h., wenn sich zwei mögliche Ereignisse gegenseitig ausschliessen *(Competing-risk-Bias)*. Ein Beispiel: Die mit Rotweingenuss verbundene, niedrigere Rate an Herz-Kreislauf-Erkrankungen könnte allein dadurch zustande kommen, dass die starken Trinker bereits vorzeitig an anderen Ursachen (z.B. an Leberversagen) sterben und somit keinem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen mehr unterliegen.
Ein drittes Beispiel ist der sogenannte *Inzidenz-Prävalenz-Bias* (oder *Neyman-Bias*, benannt nach dem polnischen Mathematiker Jerzy Neyman [12]), der in Querschnittsstudien (Cross-sectional Studies) oder Fall-Kontroll-Studien auftritt. Werden statt Neuerkrankungsfälle in einem definierten Zeitraum (Inzidenz) bereits bekannte Fälle zu einem bestimmten Zeitpunkt (Prävalenz) untersucht, dann steht ein Risikofaktor eher im Zusammenhang mit der Prognose als mit dem Entstehen einer Erkrankung. Beispielsweise wird die Untergruppe von Patienten, die kurz nach der Diagnose verstirbt, in einer Studie unterrepräsentiert sein. Eine höhere Sterblichkeit «der Fälle» würde dadurch nicht wahrgenommen, da eine Selektion von Patienten mit einer besseren Langzeitprognose erfolgt. Der Einfluss von Übergewicht auf Herzkrankheiten könnte aus dem gleichen Grund unterschätzt werden, da ein Teil der Patienten an anderen, ebenfalls mit dem Übergewicht verbundenen Erkrankungen verstirbt, z.B. an den Folgen eines Diabetes. Umgekehrt könnte Insulin fälschlicherweise als Risikofaktor für Diabetes angesehen werden, da die Krankheitsdauer verlängert und somit die Prävalenz von Patienten mit einer Insulinbehandlung erhöht wird.
Sie sollten daher zusätzlich die folgenden Fragen stellen: Könnten an das Untersuchungsmerkmal, z.B. eine Vitamineinnahme, andere Faktoren oder Verhaltensweisen gekoppelt sein? Gibt es konkurrierende Risiken bei den Studienteilnehmern? Wird statt der Inzidenz die Prävalenz einer Erkrankung betrachtet, und kommt es möglicherweise zu einem Bias, weil das Untersuchungsmerkmal auf die Krankheitsdauer oder die Sterblichkeit Einfluss nimmt?

Informationsbias – oder: Was wird untersucht?

Ein *Informationsbias* liegt vor, wenn die Methoden, mit denen Informationen über die Studienteilnehmer gewonnen werden, unzulänglich sind und sich Erhebungsfehler bzw. Informationslücken ungleich auf die Untersuchungsgruppen verteilen. Beispiele hierfür sind: Die Patienten in der Fallgruppe werden direkt und die in der Kontrollgruppe nur telefonisch befragt, oder die Informationen zu den Fällen werden den Krankenakten entnommen, während sie zu den Kontrollen ausschliesslich auf mündlichen Auskünften beruhen.
Ein Informationsbias liegt auch dann vor, wenn das Vorhandensein einer bestimmten Erkrankung den Untersucher veranlasst, einem möglichen Risikofaktor intensiver nachzugehen (*Exposure-suspicion-Bias*, z.B. eine eingehende Alkoholanamnese) – oder umgekehrt, dass bei Kenntnis einer früheren Exposition oder eines Testresultates intensiver nach Zeichen der Erkrankung gesucht wird (*Diagnostic-suspicion-Bias*, z.B. eine ausgiebigere Suche nach einem Prostatakarzinom bei erhöhtem PSA-Wert).
Daher sollten Sie sich als Leser zunächst fragen, ob die Datenerhebung bei allen Personen in gleicher Weise vorgenommen wurde und ob die Untersucher (z.B. ein Interviewer) Kenntnis von der Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmer bzw. vom Expositionsstatus hatten oder nicht. Die in die Datenerhebung Involvierten (Interviews, Auswertung von Krankenakten) sollten in

Sie sollten sich fragen, ob die Datenerhebung bei allen Personen in gleicher Weise vorgenommen wurde

Bezug auf die Gruppenzuteilung oder eine frühere Exposition der untersuchten Personen grundsätzlich verblindet sein.
Eine weitere Form des Informationsbias ist der *Recall-Bias* (Erinnerungsbias), vornehmlich in Fall-Kontroll-Studien anzutreffen. Beispielsweise werden sich Frauen, die ein behindertes Kind zur Welt gebracht haben, viel intensiver mit der Frage nach möglichen Ursachen auseinandersetzen und sich eher an die Einnahme von Arzneimitteln in der Schwangerschaft erinnern als Frauen in der Kontrollgruppe mit einem gesunden Kind [13]. Gleiches gilt für Patienten mit einer Krebsdiagnose, die sich einer positiven Familienanamnese stärker bewusst sind als gesunde Kontrollen [14]. Achten Sie als Leser darauf, ob die Informationen von Studienteilnehmern z.B. durch die Befragung anderer Familienangehöriger oder durch die dokumentierte Krankengeschichte eine zusätzliche Absicherung erfahren haben oder rein subjektiver Natur sind.

Könnten an das Untersuchungsmerkmal andere Faktoren oder Verhaltensweisen gekoppelt sein?

Confounding – oder: Welche Störgrössen liegen vor?

Confounding betrifft alle Formen von Beobachtungsstudien und liegt dann vor, wenn ein zusätzlicher Störfaktor (Confounder) für das Auftreten einer Erkrankung verantwortlich ist, der mit dem untersuchten Merkmal (z.B. einem Risikofaktor oder einer Therapie) assoziiert ist und den Anschein einer kausalen Beziehung zwischen dem Untersuchungsmerkmal und der Erkrankung erweckt. Ein Beispiel: Eine Studie zeigt, dass Besitzer von Katzen einen höheren Intelligenzquotienten als Besitzer von Hunden aufweisen. Hier liegt jedoch keine kausale Beziehung vor, sondern der Unterschied ist durch eine Störgrösse bedingt, und die lautet Zeit bzw. planbares Privatleben. Besser ausgebildete Personen haben häufiger Berufe mit unregelmässigen Arbeitszeiten; wenn sie sich ein Haustier zulegen, dann ist das eher eine Katze – denn für Spaziergänge mit dem Hund bleibt zu wenig Zeit. Und ein weiteres Beispiel aus der klinischen Medizin: Frühe Studien zur Sicherheit oraler Kontrazeptiva deuteten auf ein stark erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts hin. Später stellte sich heraus, dass diese Assoziation auf einem überproportional hohen Anteil von Raucherinnen bei den Frauen beruhte, die Hormone einnahmen [15].
Als Leser von Beobachtungsstudien sollten Sie die Eigenschaften der Studienteilnehmer genau unter die Lupe nehmen. Angaben z.B. zu Begleiterkrankungen, Risikofaktoren, Alkohol- und Zigarettenkonsum, Körpergewicht oder zur Familiengeschichte können Anhaltspunkte für ein Confounding bieten.
Wurden mögliche Confounder vor Beginn der Studie adressiert und wurde die Datenauswertung in Bezug auf mögliche Einflussgrössen adjustiert? Eine gute Publikation erwähnt immer auch die Limitationen einer Studie – ein mögliches Confounding sollte hier klar beschrieben sein. Und seien Sie besonders kritisch, wenn die Aussagekraft einer Studie gar nicht diskutiert wird.

Exkurs: Bias in nicht-randomisierten Screening-Studien

Nicht-randomisierte Studien zum Wert von Screening-Massnahmen zeigen vielfältige Formen eines Bias; zwei davon sollen an dieser Stelle kurz erklärt werden:
Wird durch ein Screening, z.B. auf Brustkrebs oder Lungenkrebs, der Diagnosezeitpunkt vorverlegt, ohne dass sich durch eine Therapie die Prognose beeinflussen lässt, so ergibt sich dennoch durch die Betrachtung der Zeitspanne zwischen Diagnose und Tod ein scheinbarer Überlebensvorteil. Gescreente Personen haben gegenüber ungescreenten Personen einen Vorsprung (engl.: lead), und deshalb spricht man auch von einem *Lead-time-Bias*.
Ein zweiter Bias ergibt sich dadurch, dass schnell wachsende, mit einer schlechteren Prognose versehene Tumoren oftmals bereits zwischen zwei Vorsorgeuntersuchungen klinisch auffällig werden. Durch das Screening werden also eher die langsam wachsenden, prognostisch günstigeren Tumoren erfasst. Das aufgrund des Ausschlusses von aggressiven Tumoren bessere Überleben von Screening-Patienten bezeichnet man als *Length-time-Bias*. Er entspricht dem bereits erwähnten Neyman-Bias in Fall-Kontroll-Studien.
Um die Bedeutung einer Screening-Massnahme zu evaluieren, bedarf es der randomisierten Zuteilung von Personen in verschiedene Gruppen sowie einer ausreichend langen Beobachtungszeit zur Beurteilung der Krankheitsverläufe und zur Erfassung der Gesamtmortalität als entscheidender Zielgrösse. Nicht-randomisierte Studien sind für die Bewertung eines Screenings ungeeignet.

Immortal-time-Bias – oder: Warum Oscar-Gewinner nicht länger leben als andere Schauspieler

Dieser Bias stellt eine Kombination von Datenerhebungs- und Auswertungs-Bias dar. Ein *Immortal-time-Bias* tritt dann auf, wenn – vorgegeben durch das Studiendesign – eine Zeitspanne vorhanden ist, in der ein klinisches Ereignis oder ein Todesfall nicht auftreten kann. Wird zum Beispiel in einer Kohorten-Studie untersucht, ob die Gabe von Kortikosteroiden die Mortalitätsrate von Asthmapatienten reduziert, dann ist der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Ausstellung eines ersten Rezepts für ein Steroid per definitionem «unsterblich»: Ein Patient muss bis zum Verschreiben der untersuchten Therapie überlebt haben. Zieht man hingegen für die Kontrollgruppe den Zeitraum ab Diagnosestellung für

Gibt es konkurrierende Risiken bei den Studienteilnehmern?

die Auswertung heran, werden hier frühzeitig auftretende Todesfälle erfasst. Der unterschiedliche Auswertungsansatz erweckt den Eindruck, dass Kortikosteroide das Risiko senken, selbst wenn ihnen keinerlei Wirksamkeit zukäme. Andere Beispiele von Beobachtungsstudien zeigen, dass durch einen Immortal-time-Bias sogar eine Effektumkehr auftreten kann, d.h., dass trotz realer Zunahme eines Risikos durch eine Massnahme eine scheinbare Risikoabnahme vorliegt [16].

Wie lassen sich diese Abweichungen begründen?

Ein weiteres Beispiel: In der Publikation einer retrospektiven Kohorten-Studie aus dem Jahr 2001 wurde die These vertreten, dass Oscar-Gewinner länger leben als andere Schauspieler [17]. Eine 2006 publizierte Re-Analyse der Daten konnte den Überlebensvorteil allein auf einen Immortal-time-Bias zurückführen [18] – da die Zeitspanne bis zur Oscar-Verleihung «unsterblich» war (bei zwei Gewinnern sogar bis zum Lebensalter von 79 Jahren), in der Vergleichsgruppe jedoch keine minimale Überlebenszeit definiert war.

Einem Immortal-time-Bias lässt sich durch einen korrekten Auswertungsansatz einfach begegnen (siehe [19]). Bei einer Kohorten-Studie sollten Sie darauf achten, ob die analysierten Zeiträume für die Gruppen tatsächlich vergleichbar sind und ob die Studie Zeitspannen umfasst, in denen Design-bedingt kein klinisches Ereignis auftreten kann.

Schlussfolgerungen

Für die meisten Fragestellungen werden randomisierte kontrollierte Studien auch zukünftig den Goldstandard bilden.

Das oftmals nicht abschätzbare Ausmass eines Bias schränkt die interne Validität und somit den Stellenwert von Beobachtungsstudien stark ein. Bekannte Confounder lassen sich statistisch kontrollieren (z.B. durch Restriktion oder Stratifizierung), vorausgesetzt dass diese bereits vor Beginn der Studie antizipiert und entsprechende Daten erhoben wurden [20]. Unbekannte Confounder sind ein inhärentes Risiko von Beobachtungsstudien, und sowohl ein Selektions- als auch ein Informationsbias fügen einer Studie irreparable Schäden zu.

Sie als Leser von Publikationen sind durch diesen Beitrag hoffentlich ausreichend sensibilisiert worden, um die richtigen Fragen an die Durchführung und Ergebnisse einer Beobachtungsstudie zu stellen und deren Wert einordnen zu können.

Beobachtungsstudien dienen der Signal- und Hypothesengenerierung und können zu einem zusätzlichen Erkenntnisgewinn aufgrund ihres nicht-interventionellen Charakters beitragen, aber sie können randomisierte kontrollierte Studien – wo immer diese durchführbar sind – nicht ersetzen.

Korrespondenz:
Dr. med. Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3–5
CH-3053 Münchenbuchsee
peter.m.kleist@gsk.com

Empfohlene Literatur

– Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. Lancet. 2002;359:248–52.
– Delgado-Rodrìguez M, Llorca J. Bias. J Epidemiol Community Health. 2004;58:635–41.
– Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. Nephron Clin Pract. 2010;115:c94–9.
– Earle C, Hébert PC. A reader's guide to the evaluation of screening studies. Postgrad Med J. 1996;72:77–83.
– Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. Am J Epidemiol. 2008;167:492–9.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch als Anhang zum Artikel.

Bias in Beobachtungsstudien /
Les biais dans les études d’observation

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med 2000; 342: 1878–86.
2 Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 2000; 342: 1887–92.
3 Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? Editorial. N Engl J Med 2000; 342: 1907–9.
4 Ioannidis JPA, Haidich A-B, Pappa M, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. JAMA 2001; 286: 821–30.
5 Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. Nephron Clin Pract 2010; 115: c94–c99.
6 Ganguli M, Lytle ME, Reynolds MD, Dodge HH. Random versus volunteer selection for a community-based study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1998; 53: M39–M46.
7 Seltzer CC, Bosse R, Garvey AJ. Mail survey response by smoking status. Am J Epidemiol 1974; 100: 453–7.
8 Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. Lancet 2002; 359: 431–4.
9 Moss AR, Osmond D, Bacchetti P, et al. Risk factors for AIDS and HIV seropositivity in homosexual men. Am J Epidemiol 1987; 125: 1035–47.
10 Bender MM, Levy AS, Schlucker RE, et al. Trends in prevalence and magnitude of vitamin and mineral supplement usage and correlation with health status. J Am Diet Ass 1992; 92: 1096–101.
11 Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002; 288: 872–81.
12 Neyman J. Statistics: servant of all sciences. Science 1955; 122: 401–6.
13 Werler MM, Pober BR, Nelson K, Holmes LB. Reporting accuracy among mothers of malformed or nonmalformed infants. Am J Epidemiol 1989; 129: 415–21.
14 Floderus B, Barlow L, Mack TM. Recall bias in subjective reports of familial cancer. Epidemiol 1990; 1: 318–21.
15 Jain AK. Cigarette smoking, use of oral contraceptives, and myocardial infarction. Am J Obstet Gynecol 1976; 126: 301–7.
16 Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. BMJ 2010: 340: 907–11.
17 Redelmeier DA, Singh SM. Survival in academy award-winning actors and actresses. Ann Intern Med 2001; 134: 955–62.
18 Sylvestre M-P, Huszti E, Hanley JA. Do Oscar winners live longer than less successful peers? A reanalysis of the evidence. Ann Intern Med 2006; 145: 361–3.
19 Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. Am J Epidemiol 2008; 167: 492–9.
20 Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. Lancet 2002; 359: 248–52.