

## Statusartikel

## Retrospektive og prospektive studiedesign

Søren Korsgaard<sup>1</sup> & Morten Schmidt<sup>1, 2</sup>

1) Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitetshospital og Aarhus Universitet, 2) HjerTEafdelingen, Regionshospitalet Gødstrup, Herning

Ugeskr Læger 2024;186:V12230789. doi: 10.61409/V12230789

## HOVEDBUDSKABER

- Begreberne »retrospektiv« og »prospektiv« er ofte benyttede etiketter til studiedesign, hvor etiketten »retrospektiv« bærer stærke konnotationer om underlegen studiekvalitet i forhold til etiketten »prospektiv«.
- Der findes historisk set tre forskellige definitioner af begreberne »retrospektiv« og »prospektiv«, men begreberne bliver brugt inkonsistent, og ofte tilskrives et studie metodiske problemstillinger uretmæssigt på baggrund af en misforståelse af begrebernes betydning.
- Øget fokus på en individuel og systematisk vurdering af et studies interne validitet ud fra statistisk usikkerhed og systematiske fejlkilder frem for en kategorisering baseret på tvetydige begreber som »retrospektiv« og »prospektiv« kan bidrage til at højne diskussionsniveauet i dansk sundhedsforskning.

Begreberne »retrospektiv« og »prospektiv« var oprindeligt tiltænkt som etiketter, der skulle bidrage til en kortfattet opsummering af kliniske og epidemiologiske studiers metode [1]. Dog har begreberne givet anledning til megen forvirring. Dette skyldes, at der historisk er blevet introduceret tre forskellige begrebsdefinitioner, uden at der er blevet etableret konsensus om anvendelsen af én af disse. Hvad der tolkes om et studies metode ud fra etiketterne »retrospektiv« og »prospektiv« er således varierende og ofte ikketransparent.

Selv om der i epidemiologiske kredse er generel enighed om, hvilken definition der metodologisk er mest korrekt, synes begrebsforvirringen i den bredere, medicinske litteratur ikke bedret over de seneste 30 år [1]. Emnet er derfor fortsat højaktuelt, da der ikke blot er tale om en semantisk diskussion: Begreberne bærer tilhørende konnotationer, hvor begrebet »retrospektiv« i alle de tre definitioner indikerer en metodisk underlegenhed [2].

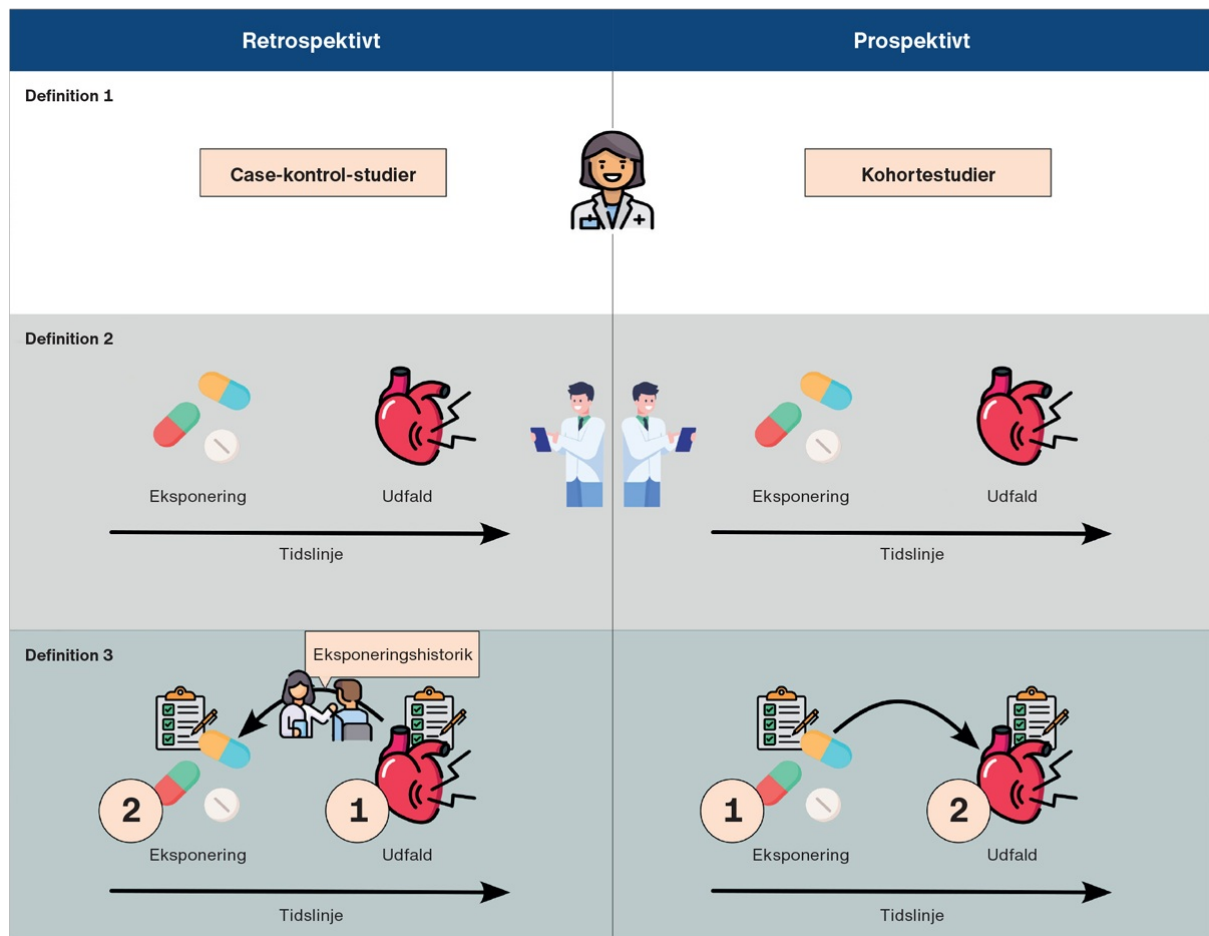
Denne statusartikel opsummerer og evaluerer derfor de forskellige definitioner af begreberne »retrospektiv« og »prospektiv«.

## BEGREBSDEFINITIONER

Der har historisk set været tre definitioner af begreberne »retrospektiv« og »prospektiv« med rødder i forskellige epidemiologiske skoler (Figur 1 og Tabel 1).

**FIGUR 1** Definition af »retrospektive« og »prospektive« studier for hver af de tre begrebsdefinitioner. Den første begrebsdefinition sidestiller case-kontrol-studier med retrospektive studier og kohortestudier med prospektive studier. I den anden begrebsdefinition defineres retrospektive studier som studier, hvor der benyttes allerede indsamlede data, mens prospektive studier defineres som studier, hvor eksponeringsinformationer indsamles ved studiets igangsætning, hvorefter deltagerne følges over tid med et specifikt udfald i tanke. I den tredje begrebsdefinition defineres retrospektive studier som studier, hvor eksponeringsinformationer indsamles, efter at udfaldet er indtrådt (retrospektiv dataindsamling), mens prospektive studier defineres som studier, hvor eksponeringsinformationer indsamles, før udfaldet indtræder (prospektiv dataindsamling).

Figuren er lavet med ikoner designet af Smashicons, Freepik, Arslan Haider og smashingstocks fra www.flaticon.com.



**TABEL 1** Opsummering af de tre definitioner for »retrospektiv« og »prospektiv« studiedesign samt fordele og ulemper for hver.

Begrebsdefinition no.	»Retrospektiv« studiedesign	»Prospektiv« studiedesign	Fordele/ulemper
I	Case-kontrol-studier	Kohortestudier	Indikerer en metodisk begrænsning ved case-kontrol-studier generelt Unuanceret dikotomisering da mange case-kontrol-studier anvender prospektivt indsamlede data og dermed ikke er i risiko for recall bias Risk-set sampling af kontroller giver desuden mulighed for unbiased estimater af incidensratioen, hvorfor case-kontrol-studier ikke pr. definition er kohortestudier underlegne
II	Studier baseret på data, hvor risikotiden allerede er akkumuleret ved studiets igangsætning: historiske kohorter	Studier baseret på data, hvor risikotiden akkumuleres efter studiets igangsætning: traditionelle kohorter	Indikerer problemstillinger relateret til historiske data ift. f.eks. validitet, detaljegrad og manglende information om vigtige variable Sådanne begrænsninger kan forekomme men gør det ikke altid og vil afhænge af studiespørgsmålet Sammenkobling af prospektivt indsamlede data i administrative, kliniske og forskningsregistre giver mulighed for både validerede og detaljerede data i store kohorter
III	Information om eksponering indhentes efter udfaldet er indtrådt	Information om eksponering indhentes før udfaldet indtræder	Indikerer en specifik metodisk begrænsning relateret til retrospektiv dataindsamling dvs. risikoen for recall bias Antyder samtidig at alle andre studier der ikke har denne begrænsning er prospektive Statistisk usikkerhed og systematiske fejlkilder kan forekomme for begge typer og bør derfor prioriteres frem for etiketterne »retrospektiv« og »prospektiv«

## Første begrebsdefinition

I den første begrebsdefinition (»Sir Bradford Hill« og »Johns Hopkins-skolen«) benyttes begreberne synonymt med specifikke *studiedesign*: »retrospektiv« om case-kontrol-studier og »prospektiv« om kohortestudier [1-4].

## Anden begrebsdefinition

I den anden definition (»Harvard-skolen«) er det centrale den *tidsmæssige relation mellem beslutningen om at iværksætte studiet og selve dataindsamlingen* [1, 2, 5]. Prospektive studier er her studier, hvor eksponeringsinformationer bliver indsamlet med et specifikt sygdomsudfald for øje. Deltagerne følges derefter fremad i tid, og forskeren »ældes« så at sige med studiedeltagerne. Retrospektive studier er derimod studier, der benytter sig af data, som allerede er indsamlet på det tidspunkt, studiet iværksættes. En alternativ formulering er, at i prospektive studier akkumuleres studiedeltagerens risikotid efter studiets start, mens risikotiden allerede er akkumuleret i retrospektive studier. Denne begrebsdefinition ses også benyttet i introduktionslærebøger i epidemiologi [6, 7].

## Tredje begrebsdefinition

I den tredje begrebsdefinition (»Modern Epidemiology-skolen«) lægges der vægt på den *tidsmæssige relation til den faktiske dataindsamling* [2, 5]. Hvis eksponeringsinformationer blev indhentet, *efter* udfaldet indtrådte, kaldes dataindsamlingen for retrospektiv. Hvis eksponeringsinformationer blev indhentet, *før* udfaldet indtrådte, kaldes dataindsamlingen for prospektiv. Om risikotiden allerede er akkumuleret på tidspunktet for studiets planlægning er irrelevant i denne sammenhæng. Denne definition anbefales i mere avancerede, epidemiologiske lærebøger [2].

## BEGREBSFORVIRRING

I Tabel 2 præsenteres fem eksempler på studiedesign og deres klassifikation som »retrospektive« eller »prospektive«, afhængigt af den valgte begrebsdefinition.

**TABEL 2** Klassificering af forskellige studier som »retrospektive« eller »prospektive«, afhængigt af den anvendte begrebsdefinition.

Studie	Studiedesign	Datakilder	Begrebsdefinition no.		
			I	II	III
A	Case-kontrol	Information om eksponeringsstatus indhentes gennem interview, spørgeskemaer el.lign. men (retrospektiv*) efter at udfaldet er indtrådt	Retrospektivt	Retrospektivt	Retrospektivt
B	Case-kontrol	Information om cases og kontroller samt deres eksponeringsstatus indhentes gennem registre med fortløbende (prospektiv*) dataregistrering	Retrospektivt	Retrospektivt	Prospektivt
C	Kohorte	Information om eksponering og udfald indhentes gennem registre med fortløbende (prospektiv*) dataregistrering	Prospektivt	Retrospektivt	Prospektivt
D	Kohorte	Information fra befolkningsundersøgelser <sup>b</sup> med fortløbende indsamlet data (prospektiv*) til at besvare præspecifiserede spørgsmål	Prospektivt	Prospektivt	Prospektivt
E	Kohorte	Information fra befolkningsundersøgelser <sup>b</sup> med fortløbende indsamlet data (prospektiv*) men som senere benyttes til at besvare andre spørgsmål end de oprindeligt præspecifiserede	Prospektivt	Retrospektivt	Prospektivt

a) Jf. begrebsdefinition III.

b) F.eks. Østerbrouundersøgelsen, Nurses Health Study eller Framingham Heart Study.

Hvis man anvender den første begrebsdefinition, vil studie A og B klassificeres som værende retrospektive, mens studie C–E klassificeres som værende prospektive. Benyttes den anden begrebsdefinition, vil studie A, B, C og E klassificeres som værende retrospektive, mens kun studie D klassificeres som værende prospektivt. Studie D og E tjener til at illustrere, at studier, der benytter data indsamlet i befolkningsundersøgelser, principielt kun opfylder den anden begrebsdefinitions kriterier for at være et prospektivt studie, hvis disse data benyttes til at besvare et af de studiespørgsmål, der oprindeligt var for øje, da data blev indsamlet [1]. Tilhængere af denne skole vil desuden muligvis anfægte, at begreberne oprindeligt primært blev benyttet til at sondre mellem de forskellige typer af observationelle kohortestudier (studie C–E), mens case-kontrol-studier blev opfattet som noget separat [1]. Jævnfør den tredje begrebsdefinition vil studie A klassificeres som værende retrospektivt, mens studie B–E er prospektive. Hvis man anvender denne begrebsdefinition, vil en differentiering mellem studie C og D kunne realiseres ved at benævne studie C et *historisk kohortestudie*, hvormed brugen af allerede indsamlede data – deraf historiske – betones.

Bemærk, at selv om det randomiserede, kliniske studie er en underkategori af kohortestudier, er det ikke medtaget i Tabel 2. Ikke sjældent ses etiketten »Prospective randomised clinical trial«. Patienter kan dog ikke randomiseres i fortiden, hvorfor et randomiseret studie ikke kan være andet end prospektivt (uanset begrebsdefinition). Etiketten »prospektiv« er derfor i trial-sammenhæng overflødig og bør undgås.

## METODOLOGISK EVALUERING

Til begreberne er der ofte tilknyttet konnotationer om studiekvalitet: Retrospektive studier anses pr. definition som værende af lavere kvalitet end prospektive studier [2]. Spørgsmålet er, om hver af de tre definitioner fortsat retfærdiggør sådanne konnotationer i dag? For at belyse dette spørgsmål diskuteres nedenfor de metodiske problemstillinger, som begrebet »retrospektivt« associerer til for hver af de tre begrebsdefinitioner (Tabel 1).

### Første begrebsdefinition

Den første begrebsdefinition sidestiller case-kontrol-studier med retrospektive studier og kohortestudier med prospektive studier. Herved kategoriseres case-kontrol-studier implicit som underlegne i forhold til kohortestudier. Det er dog vigtigt at være opmærksom på den metodiske udvikling, som case-kontrol-studier har undergået over tid.

Det hyppigst benyttede case-kontrol-studie-design i en dansk kontekst i dag er *case-density* med *risk-set* (eller *incidence density*) *sampling*. Risk-set sampling betyder, at på det tidspunkt, hvor én case opstår, samples et givet antal kontroller fra populationen, der fortsat er i risiko for endepunktet. Denne elegante samplingsform

medfører, at oddsratioen fra veludførte case-density-studier bliver et unbiased estimat af incidensratioen [2]. Veludførte case-kontrol-studier kan derfor i princippet estimere lige så valide relative estimater som kohortestudier [8]. Desuden kan et case-kontrol-studie være et validt og effektivt design, når udfaldet er sjældent, man undersøger mange forskellige eksponeringer eller ønsker effektiv ressourceudnyttelse af biologisk materiale [9]. Den forsimplede hierarkisering af case-kontrol-studier som noget underlegent relativt til kohortestudier er således misvisende [2].

## Anden begrebsdefinition

Med den anden begrebsdefinition insinueres, at der i kohortestudier, hvor risikotiden er akkumuleret ved studiets igangsætning (retrospektivt), forekommer en række metodeproblemer, som ikke findes ved kohortestudier, hvor risikotiden akkumuleres i fremtiden (prospektivt). Anvendes f.eks. sekundære data (indsamlet til et andet formål end forskning [10]), er det da også afgørende at være opmærksom på centrale udfordringer vedrørende komplethed, detaljegråd og validitet af data i det pågældende register [10-12]. Men i hvilken grad, disse udfordringer er problematiske, afhænger helt af forholdet mellem det pågældende studiespørgsmål og de anvendte datakilder og må nøje vurderes i det enkelte tilfælde.

I en dansk kontekst er det muligt via CPR-nummeret i et vist omfang at begrænse problemstillingen med manglende information om vigtige variabler ved at kombinere oplysninger fra mange forskellige registre og spørgeskemaundersøgelser. Således kan man potentielt etablere et stort datasæt med detaljerede informationer om sygdomme og procedurer (f.eks. fra kliniske kvalitetsdatabaser, Cancerregisteret og Landspatientregisteret), receptpligtig medicin, blod- og vævsprøver, livsstilsfaktorer samt socioøkonomiske karakteristika [13]. En kohorte baseret på sådanne »historiske« data er således ikke implicit underlegen i forhold til en kohorte, hvor risikotiden akkumuleres i fremtiden, fordi sidstnævnte kohorte også kan have begrænsninger i størrelse, omfang af de indsamlede data samt ikke mindst komplethed af opfølgning.

## Tredje begrebsdefinition

Jævnfør den tredje begrebsdefinition er den helt centrale begrænsning ved retrospektiv dataindsamling risikoen for differentieret misklassifikation af eksponeringen – en form for informationsbias, der også er kendt som *recall bias* [2]. Bekymringen er, om patienter erindrer deres eksponeringshistorik mere eller mindre akkurat, afhængigt af hvorvidt de har oplevet udfaldet eller ej. Tilsvarende kan opstå, når sundhedspersonale skal vurdere subjektive eksponeringsforhold og er bevidste om, hvorvidt udfaldet er indtrådt eller ej. En sådan differentieret misklassifikation af eksponeringen er særligt bekymrende, eftersom det kan føre til en falsk overestimering (falsk forøget risiko eller falsk beskyttende effekt) af de relative associationsmål mellem eksponering og udfald. Recall bias er klassisk en bekymring i visse case-kontrol-studier (som f.eks. studie A i Tabel 2), men det er en udbredt misforståelse, at det ofte forekommer i case-kontrol-studier. Tværtimod er det et yderst sjældent problem, som i praksis ikke er en bekymring i danske *registerbaserede* studier, hvor dataindsamlingen sker fortløbende (prospektivt) og derved ikke kan afhænge af fremtidige udfald. Ikke desto mindre er det en potentiel, metodologisk svaghed, hvis data er indsamlet retrospektivt, som retmæssigt kan give anledning til stor bekymring.

## DISKUSSION

Begreberne »retrospektivt« og »prospektivt« har historisk set således været underlagt tre forskellige begrebsdefinitioner, som hver især betoner tre forskellige, metodiske problematikker ved retrospektive studier, hvilket har dannet grundlag for en vis begrebsforvirring. Undertiden kan man fortsat se alle tre begrebsdefinitioner anvendt, men dog synes den anden og tredje begrebsdefinition mest udbredt.

Mens den første og anden begrebsdefinition tidligere havde relevans, har udviklingen inden for studiedesign (første begrebsdefinition) og datakilder (anden begrebsdefinition) gjort det unuanceret at diskreditere studier per se udelukkende baseret på etiketten »retrospektiv«. Pointen i den første begrebsdefinition angives mere præcist med det specifikke studiedesign. Ønskes en betoning af, at man benytter allerede indsamlede data (anden begrebsdefinition), kan begrebet *historisk* tilføjes (historisk kohortestudie) – om end det metodologisk ikke bidrager med særligt brugbar information. Kun den tredje definition adresserer én konkret, potentielt metodisk svaghed (recall bias), der eksklusivt ses ved retrospektiv dataindsamling.

Det er således uhensigtsmæssigt at operere med overordnede etiketter til studiedesign, der kan dække over flere og overlappende design, afhængigt af hvilken definition der underliggende refereres til. Guidelines for observationelle studier (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)) har derfor også foreslået helt at undlade brugen af etiketterne »retrospektiv« og »prospektiv« [14].

## KONKLUSION

Det anbefales at undlade brugen af begreberne »retrospektiv« og »prospektiv« som etiketter til studiedesign, eftersom disse begreber ofte er misvisende eller fejlfortolkes. Etiketten »retrospektiv« bør især ikke bruges som en bekymringsparaply for observationelle studier generelt. I stedet bør man altid forholde sig konkret til, i hvilket omfang det pågældende studies interne validitet kan være begrænset af systematiske fejlkilder (selektionsbias, informationsbias og konfounding) og statistisk usikkerhed. Der kan således for alle observationelle studier være mange grunde til at være kritisk, men at det skyldes metodologiske problemer relateret til retrospektiv studiedesign vil sjældent være årsagen. Ønsker man imidlertid at benytte begreberne, bør den tredje begrebsdefinition anvendes, da dette er den eneste definition, der betoner en konkret, metodisk begrænsning ved retrospektiv dataindsamling, som kan lede til betydelig bias og ikke kan forekomme ved prospektiv dataindsamling.

**Korrespondance** Søren Korsgaard. E-mail: [soren.korsgaard@clin.au.dk](mailto:soren.korsgaard@clin.au.dk)

**Antaget** 7. februar 2024

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 8. april 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V12230789.

**doi** 10.61409/V12230789

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Retrospective and prospective study designs

The labels “retrospective” and “prospective” strongly connote study quality, often favouring prospective studies. However, three definitions of these terms exist, each suggesting distinct methodological limitations. In this review, we summarize and evaluate these definitions. Caution is warranted when labeling a study “retrospective”: This label should only be used when implying a risk of recall bias, which can only occur in retrospective data collection. Generally, assessing random and systematic errors is necessary to appraise study

quality rather than relying on ambiguous labels.

## REFERENCER

1. Vandenbroucke JP. Prospective or retrospective: what's in a name? *BMJ*. 1991;302(6771):249-50. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6771.249>
2. Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S, Rothman KJ. *Modern epidemiology*. 4th ed. Wolters Kluwer, 2021.
3. Doll R. Prospective or retrospective: what's in a name? *BMJ*. 1991;302(6775):528-9. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6775.528-c>
4. Last JM. Prospective or retrospective: what's in a name? *BMJ*. 1991;302(6775):528-9. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6775.528-c>
5. Morabia A. Prospective or retrospective: what's in a name? *BMJ*. 1991;302(6775):528-9. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6775.528-d>
6. Fletcher RH, Fletcher SW. *Clinical epidemiology: The essentials*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
7. Rothman KJ. *Epidemiology: an introduction*. 2nd ed. Oxford University Press, 2012.
8. Rothman KJ. Six persistent research misconceptions. *J Gen Intern Med*. 2014;29(7):1060-4. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2755-z>
9. Dey T, Mukherjee A, Chakraborty S. A practical overview of case-control studies in clinical practice. *Chest*. 2020;158(1 suppl):S57-S64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.009>
10. Sorensen HT, Sabroe S, Olsen J. A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research. *Int J Epidemiol*. 1996;25(2):435-42. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/25.2.435>
11. Sørensen HT, Baron J. *Medical databases. I: Olsen J, Greene N, Saracci R, Trichopoulos D, red. Teaching epidemiology: a guide for teachers in epidemiology, public health and clinical medicine*. 4th ed. Oxford University Press, 2010:475-89. Doi: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199685004.003.0026>
12. Sørensen ST, Kristensen FP, Troelsen FS et al. Health registries as research tools: a review of methodological key issues. *Dan Med J*. 2023;70:A12220796.
13. Schmidt M, Schmidt SAJ, Adelborg K et al. The Danish health care system and epidemiological research: from health care contacts to database records. *Clin Epidemiol*. 2019;11:563-591. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S179083>
14. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805-35. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577511>