

## **Eksamensopgave i Epidemiologiske metoder, IT & Sundhed forår 2011**

Læs artiklen grundigt og svar derefter på alle spørgsmål. Under hver opgave står hvor mange point der maksimalt kan opnås for opgaven. Der gives i alt maksimum 100 point for tilfredsstillende besvarelse af alle spørgsmål. Eksamenssættet består af i alt 12 spørgsmål. Besvarelsen må maksimalt fylde 5 maskinskrevne sider.

### **ARTIKEL**

Linneberg A et al. The prevalence of skin-test-positive allergic rhinitis in Danish adults: two cross-sectional surveys 8 years apart. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2000;55:767-772

### **BAGGRUNDSOPLYSNINGER**

Allergisk rhinitis: Allergi i næseslimhinden, er et andet ord for høfeber.

Skin-prick-test: Test hvor allergener fra birk, græs, hund osv. 'prikkes' ind i huden på underarmen ved hjælp af en lille nål. Hvis personen som bliver testet er allergisk overfor det pågældende allergen bliver huden rød og irriteret omkring det sted hvor allergenet er blevet prikket ind.

### **SPØRGSMÅL**

1. Hvad er artiklens

- Baggrund
- Problemstilling

**(6 point)**

2. Hvilke(t) epidemiologisk(e) design(s) anvender forfatterne til at belyse problemstillingen?

**(7 point)**

3. Hvilke(n) metode(r) bruger forfatterne til at indhente oplysninger om høfeber?

**(6 point)**

4. Beskriv studiets

- Eksponering(er)
- Effektmålsmodifikator(er)

Begrund din beskrivelse

**(10 point)**

5. I artiklens tabel 1 har forfatterne i rækken med titlen 'Self-reported, doctor diagnosed hay fever' beregnet en odds ratio på 2,14 (95% CI 1,32-3,46). Forklar hvad dette odds ratio estimat og det tilhørende 95 konfidensinterval betyder

**(6 point)**

6. Opstil en 2x2 tabel som indeholder de absolutte tal i rækken med titlen 'Self-reported, doctor diagnosed hay fever' i Tabel 1. Brug 2x2 tabellen til at beregne følgende mål med 2 decimaler:

- odds for selvrapporтерet høfeber i 1990
- odds for selvrapporтерet høfeber i 1998
- ratioen mellem de to odds (brug 1990 som referencegruppe)

**(10 point)**

7. Den odds ratio du beregnede i opgave 6 ikke er identisk med den odds ratio som forfatterne rapporterer i tabellen, fordi forfatterne har justeret for følgende potentielle confoundere: køn, alder og sæson.

- Hvilke kriterier skal en confounder opfylde?
- Diskuter herudfra forfatternes valg af confoundere
- Hvilken yderligere confounder mener forfatterne at det kunne have været relevant at inddrage?

Allergi er hyppigere forekommende blandt kvinder end mænd, sjældnere forekommende med stigende alder, og hyppigst forekommende i sommermånederne

**(10 point)**

8. Diskuter hvorvidt den rapporterede stigning i forekomsten af allergi kan være reel, eller om den i højere grad bør tilskrives fejlkilder i studiet. I din diskussion bør du inddrage begreberne informationsbias og selektionsbias

**(8 point)**

9. I 'Results' afnittet skriver forfatterne at 'These increases were independent of sex and age group.' Hvilket epidemiologisk fænomen har forfatterne undersøgt for at kunne komme med denne udtalelse? Begrund dit svar.

**(7 point)**

10. I tabel 3 sammenligner forfatterne forekomsten af allergisymptomer i gruppen af 'deltagere og ikke deltagere' med forekomsten af allergisymptomer i gruppen af 'udelukkende deltagere'.

- Hvordan kan forfatterne undersøge de folk der ikke deltog i undersøgelsen?
- Hvad konkluderer forfatterne ud fra analyserne vist i tabel 3?

**(7 point)**

11. I 1994 kom det svenskproducerede kunstige sødestof 'Sweeten' på markedet. Sweeten bliver brugt som sødestof i nogle få fødevarer, og man ved at 2% af alle voksne danskere er eksponeret for Sweeten. Sundhedsstyrelsen mistænker Sweeten for at kunne medføre allergi og mange andre sygdomme allerede ét år efter indtagelse. Ved at bruge et epidemiologisk design ønsker du at afprøve hypotesen om at Sweeten kan medføre sygdom. Hvilket epidemiologisk design vil du vælge til at undersøge den mulige sammenhæng? Begrund dit valg.

**(13 point)**

12. Antag at du i din undersøgelse kommer frem til følgende associationsmål

	Sweeten	Ikke sweeten
Allergi	1,67	1 (reference)

- Brug det ovenstående associationsmål til at beregne population attributable fraction (PAF). Brug 2 decimaler
- Hvordan skal denne PAF forstås?

**(10 point)**

## Rettenøgle

### 1. Baggrund

- Det er uvist om stigning i forekomsten af allergi repræsenterer en reel stigning eller øget bevågenhed

#### Problemstilling

- Er forekomsten af allergi steget i en population af voksne danskere?

2. To tværsnitsstudier i hhv. 1990 og 1998. Screening-spørgeskema vedrørende respiratoriske symptomer sendt til et tilfældigt udsnit af 15-41-årige danskere på Vestegnen. I 1998 undersøgelsen blev der stratificeret på alder (15-22 år og 23-41 år). Blandt dem der besvarede screenings spørgeskemaet blev der udtrukket en tilfældig stikprøve, hvoraf nogle besvarede spørgeskemaer og blev skin-prick-testet. De studerende behøver ikke at lave en tabel.

	1990 undersøgelse	1998 undersøgelse
Screening spørgeskema besvaret af	3603 (respons 86,1%)	592 15-22-årige (respons 72,0%) og 546 23-41-årige (respons 78,0%)
Tilfældigt udvalgt stikprøve	418	369 15-22-årige og 533 23-41-årige
Besvaret spørgeskema og skin-prick-testet	312 (deltagelse 74,6%)	186 (deltagelse 50,4%) 15-22-årige og 296 (respons 55,5%) 23-41-årige

### 3. Der er anvendt to metoder

- Skin-prick-test overfor birk, græs eller bynke
- Selvrapporterede symptomer på kløe/stoppet næse/nysen i løbet af sommeren *og/eller* kløe/stoppet næse/nysen når personen er i nærheden af græs, træer eller blomster

### 4.

- Eksponering: 1998. I opdelingen 'eksponeret vs. Ikke-eksponeret' kan 1998 anses som eksponering. Forfatterne bruger 1990 som referencegruppe.
- Effektmålsmodifikatorer: køn, alder. Forfatterne vurderer om stigningen i allergi målt som OR har været ens over niveauet af en tredje variabel som er hhv. køn og alder. Forfatterne har vurderet om der var statistisk interaktion.

5. Den rapporterede odds ratio på 2,14 betyder at *odds* for at have høfeber, målt i et selvrapporteret spørgeskema, var 2,14 gange eller 114% højere blandt personer som deltog i 1998-undersøgelsen sammenlignet med personer som deltog i 1990-undersøgelsen. Sikkerhedsintervallet udtrykker at den sande OR værdi med 95% sandsynlighed ligger i intervallet fra 1,32 til 3,46

6. 2x2 tabel:

	1990	1998	Total
Selvrapporteret doktordiagnosticeret høfeber	25	75	100
Ikke selvrapporteret doktordiagnosticeret høfeber	287	407	694
Total	312	482	794

Odds for selvrapporteret høfeber i 1990 =  $25/287 = 0,09$

Odds for selvrapporteret høfeber i 1998 =  $75/407 = 0,18$

OR =  $(75/407)/(25/287) = (75 \times 287)/(25 \times 407) = 2,12$

Nogle vil sikkert skrive at OR = 2 fordi de har afrundet. Dette er OK så længe den anvendte metode er rigtig

7. Den lille forskel mellem OR beregnet i opgave 6 (OR=2,12) og den OR som forfatterne rapporterer i tabellen (OR=2,14) skyldes at den første er en rå OR dvs. ikke justeret for noget, hvorimod den sidste er justeret for køn, aldersgruppe og sæson. En confounder skal være

- Skævt fordelt på eksponeringen
- Associeret med udfaldet
- Må ikke være en intermediær faktor i associationen mellem eksponering og udfald

Man savner en tabel der viser fordelingen af køn, alder og sæson i hhv. 1990 og 1998. Det er ikke muligt at vurdere om de er ens fordelt i 1990 og 1998. Fra litteraturen ved man at allergi er hyppigere blandt kvinder end mænd, faldende med stigende alder, og hyppigst i sommermånederne. Således er de alle associeret med udfaldet. Hverken køn, alder eller sæson kan ikke være intermediære faktorer, da perioden ikke kan ændre på disse. Såfremt at køn, alder og sæson er skævt fordelt i de to stikprøver fra hhv. 1990 og 1998 er det rimeligt at antage at de er confoundere. Forfatterne ville gerne have inddraget luftforurening som mulig confounder.

8. Informationsbias: Der anvendes forskellige Skin Prick Testing metoder i 1990 og 1998. Forfatterne nævner i diskussionen at man ville forvente lidt flere allergi positive ved den metode som anvendtes i 1990. Således kan der være tale om differentiell misklassifikation. Det anvendte spørgeskema er det samme i 1990 og 1998. Det er muligt at generel øget fokus på allergi (både blandt læger og patienter) kan gøre at flere deltagere selvrapporterer allergi i 1998 sammenlignet med 1990, men det er nok ikke så sandsynligt. Hvis misklassifikation af selvrapporteret allergi er til stede er der højst sandsynlig tale om non-differentiell misklassifikation.

Selektionsbias: Både responsrater og deltagelsesprocent er betydelig højere i 1990 (74,6%) sammenlignet med 1998 (50,4% og 55,5%). Man kan frygte at 1998 stikprøven derfor er mere selekteret, hvilket kan give kunstig høj prævalens (hvis allergikere i særlig grad gerne vil deltage i studiet) eller kunstig lav prævalens (hvis allergikere i særlig grad ikke ønsker at deltage i studiet).

Hvis informationsbias er til stede og er differentiell eller hvis populationen er mere selekteret i 1998 vil OR estimatet være påvirket, og måske et artefakt. Hills kriterier: vi kan ikke fastslå temporaliteten da det er to tværsnitsstudier, fundet er konsistent med studier i andre populationer. Ingen fejlkilder i studiet synes alvorlige nok til at kunne forklare den observerede fordobling af allergiforekomsten

9. Effektmålsmodifikation. Nogle vil måske svare statistisk interaktion – det er også i orden. Forfatterne har undersøgt om deres OR mål dvs. et relativt mål varierer henover værdierne af en tredje variabel. Det er ikke tilfældet. Således er der ikke statistisk interaktion. Forfatterne har (højest sandsynligt) ikke undersøgt for tilstedeværelsen af biologisk interaktion
10. I 1990 udsendte forfatterne et screeningsspørgeskema til 3603 personer hvoraf 312 blev undersøgt. I 1998 var de tilsvarende tal 1138 og 482. Screeningsspørgeskemaet indeholdt selvrapporterede spørgsmål om allergisymptomer. Således kan det lade sig gøre at undersøge ikke-deltagere. Forfatterne konkluderer at stigningen også sås blandt ikke-deltagerne, men en anelse mindre udtalt. Derfor kan den rapporterede OR være en smule overestimeret.
11. Det mest oplagte vil være at lave et prospektivt/kohorte/follow-up studie fordi
  - Eksponering for Sweeten er sjælden. Når man vælger sine deltagere i studiet ud fra om de er eksponeret eller ej, sikrer man sig at man har et tilstrækkeligt antal eksponerede og et tilstrækkeligt antal ueksponerede i sit studie. Således øges sandsynligheden for at påvise eventuelle forskelle
  - Oplysninger om Sweeten forbrug indsamles før oplysningerne om sygdom. Således kan temporaliteten fastslås
  - Der er mistanke om at Sweeten kan medføre mange forskellige sygdomme. Det er muligt i kohortestudiet at studere flere udfald
  - Det kan studeres om Sweeten medfører sygdom på lang sigt
  - Man skal ikke vente lang tid på udfaldet

Alternativt kunne man lave et randomiseret klinisk forsøg. Det vil dog ikke være etisk forsvarligt da man har mistanke om Sweeten medfører sygdom, og det vil være betydelig dyrere end et kohortestudie. Det er ikke en god idé at lave et case-kontrol studie, et tværsnitsstudie eller andet.

$$\begin{aligned} 12. \text{ PAF} &= P_{\text{eksponering}} \times (\text{RR}-1) / P_{\text{eksponering}} \times (\text{RR}-1) + 1 \\ &= 0,02 \times (1,67-1) / 0,02 \times (1,67-1) + 1 \\ &= 0,0132 \\ &= 1,32\% \end{aligned}$$

Dvs. at 1,32% af alle allergitilfælde i Danmark kan tilskrives eksponering for Sweeten