



ORDINÆR EKSAMEN I EPIDEMIOLOGISKE METODER IT & Sundhed, 2. semester

Juni 2012
(4 timer)

Eksamensvejledning

Der lægges vægt på, at besvarelsen er klart disponeret og sprogligt koncis, og at sprogbbruken er i overensstemmelse med fagets terminologi.

Praktiske forhold

Læs artiklen grundigt og svar derefter på alle opgaver. Under hver opgave står hvor mange point der maksimalt kan opnås for rigtig besvarelse af opgaven. Der gives i alt maksimum 100 point for tilfredsstillende besvarelse af alle spørgsmål. Eksamenssættet består af i alt 12 spørgsmål. Mobiltelefoner skal være slukkede og lagt væk under eksamen.

Artikel

Davies MJ et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. New England Journal of Medicine 2012;366:1803-13. Artiklen er sendt via mail til de studerende 24 timer før eksamensstart.

1. Angiv kort hvilket design nærværende studie anvender til at undersøge problemstillingen. Begrund dit svar.

(4 point)

Kohortestudie, fordi der tages udgangspunkt i eksponeringen som går tidsmæssig forud for udfaldet. Historisk kohortestudie, fordi der anvendes allerede indsamlede data. Populations- og registerbaseret (se opgave 2).

2. Beskriv kort studiets eksponering og udfald, samt fra hvilke kilder oplysningerne stammer.

(7 point)

Eksponering: Assisteret befrugtning. Befrugtningsmetoden er opdelt i naturlig graviditet, IVF, ICSI, spontan graviditet blandt kvinder med barn født efter assisteret befrugtning, spontan graviditet blandt ubehandlede infertile kvinder. Kilde: To klinikker i South Australia. Alle infertilitetsbehandlinger i perioden 1986 til 2002.

Udfald: Misdannelse hos barnet. Diagnosticeret inden barnets 5 års fødselsdag. Diagnoser kodes i henhold til British Paediatric Association's modifisering af ICD-9. Diagnoser opdeles i hovedgrupper af misdannelser (se tabel 3). 'Acquired' cerebral parese ekskluderes og mindre defekter er ikke inkluderet i registret. Kilde: South Australian Birth Defects Register.

3. Giv en meget kort karakteristik af studiepopulationen.

(7 point)

Studiepopulationen er de i alt 327,420 fødsler og aborter som blev registreret i løbet af studieperioden. Heraf ekskluderes fødsler blandt kvinder under 20 år (ikke begrundet), således at 308,974 fødsler og aborter inkluderes i analysen. Langt hovedparten var naturlige graviditeter blandt mødre i alderen 25-39 år. Mange fra laveste sociale kvartil. Næsten udelukkende hvide kvinder, som i forvejen har et eller flere børn. Hovedsageligt enkeltfødsler, lige mange piger og drenge. De færreste født af mødre med sygdom i løbet af graviditeten.

4. 'Nulliparous' betyder at kvinden ikke tidligere har født. Brug tallene i tabel 1 i rækken 'Nulliparous' til at beregne prævalensproportiondifferencen ved baseline mellem kvinder som er blevet gravide ved assisteret befrugtning og kvinder som er blevet spontant gravide. Der skal ikke beregnes tilhørende 95% konfidensinterval. Hvorledes vil du fortolke den beregnede prævalensproportiondifference?

(5 point)

$$PP_{\text{Assisteret befrugtning}} = 4023/6163 = 0,6528$$
$$PP_{\text{Spontan gravid}} = 113,489/302,811 = 0,3748$$
$$PPD = 0,6528 - 0,3748 = 0,2780$$

Fortolkning: For hver 100 kvinder som bliver gravide ved assisteret befrugtning vil 27,8 flere kvinder endnu ikke have født sammenlignet med kvinder som bliver spontant gravide. Differencen må også gerne udtrykkes per 1000 eller andet.

5. Hvad kan udledes af den beregnede p-værdi der er angivet i tabel 1 i 'Nulliparous' rækken?

(4 point)

At der ved baseline er statistisk signifikant forskel på andelen af kvinder der tidligere har født i gruppen af kvinder som er blevet gravide ved assisteret befrugtning og kvinder der er blevet spontant gravide. P-værdien

er signifikant ved et 95% niveau fordi den er lavere end 0,05. Nogle vil nok betegne p-værdien som højsignifikant pga. det lave niveau (<0,001).

6. I kohortestudier beregner man ofte risikotiden, som bliver brugt til at estimere incidensrate-ratio eller hazard ratio. I dette studie beregner forfatterne et andet effektmål, nemlig odds ratio. Beregning af odds ratio forudsætter ikke kendskab til risikotiden. Diskutér hvorfor forfatterne ikke har valgt at beregne risikotiden i dette studie.

(12 point)

Alle børnene i studiet har (i princippet) været under risiko for at blive diagnosticeret med en misdannelse i lige lang tid, dvs. indtil deres 5 års fødselsdag. Forfatterne beskriver dog ikke hvad der sker med de børn som dør eller udvandrer efter fødslen. Hvis både mors fertilitetsbehandling og barnets misdannelse er relateret til at barnet dør/udvandrer (hvilket sagtens kunne være tilfældet), kan det have påvirket associationen gennem selektionsbias/attrition. Man må forvente at forfatterne ikke har ment at attrition var et stort problem. Derfor har de valgt ikke at opgøre risikotiden.

7. Forfatterne skriver i 'Abstract' under 'Conclusions' at risikoen for misdannelser associeret med ICSI forblev forøget efter multivariat justering, men at residual confounding ikke kan udelukkes. Hvad menes der med residual confounding?

(5 point)

At inddelingen af variablene er for grov eller at informationen om variablene er upræcis, således at analyserne ikke er blevet justeret tilstrækkeligt.

8. Brug tallene i tabel 3 i rækken 'Any defect' til at opstille en 2x2 tabel over eksponering og udfald. Beregn herudfra OR med tilhørende 95% konfidensinterval for misdannelser givet at kvinden er blevet gravid ved assisteret befrugtning. Svarer din beregnede OR og det tilhørende 95% konfidensinterval overens med resultatet præsenteret i søjlen 'Unadjusted Odds Ratio' i tabel 3? Hvorfor/hvorfor ikke?

(16 point)

Nedenstående eksempel er beregnet for tallene i 'Singleton births' kolonnen. Der kan lige såvel anvendes tal fra 'Multiple births' eller 'All births' kolonnen. Der gives fulde point hvis beregningsmetoden er korrekt uanset hvilken kolonne beregningen er foretaget på.

OR=1,49 (95% CI 1,33-1,66). Se nedenstående 2x2 tabel.

	Misdannelse	Ikke misdannelse	Total	Odds	Odds ratio
Assisteret	361	3972	4333	0,09	1,49
Spontan	16989	278231	295220	0,06	1
SE (ln OR)	0,06				
ln OR	0,40				
LCL	1,33				
UCL	1,66				

I artiklen fås OR=1,48 (95% CI 1,32-1,65). Den minimale forskel skyldes at artiklens OR er justeret for clustering af fødsler indenfor moderen.

9. Antag at der er generel usikkerhed forbundet med registreringen af misdannelser i studiet. Hvad kaldes dette fænomen, og hvad vil det forventeligt gøre ved den studerede association mellem assisteret befrugtning og misdannelser?

(8 point)

Informationsbias, nærmere betegnet non-differentiel misklassifikation fordi misklassifikationen er lige sandsynlig i de sammenlignede grupper. Associationen drives mod ingen forskel mellem børn født efter assisteret befrugtning og spontan graviditet dvs. 0 for absolutte forskelle, og 1 for relative forskelle

10. To tidligere kohortestudier har undersøgt associationen mellem assisteret befrugtning og misdannelser hos barnet. Begge studier konkluderede at der ikke er øget risiko for misdannelser forbundet med assisteret befrugtning. Davies et al. refererer ikke til disse studier. Diskutér kort mulige årsager til at forskellige epidemiologiske kohortestudier af associationen mellem assisteret befrugtning og misdannelser kan nå til forskellige konklusioner.

(12 point)

Mange svarmuligheder. Besvarelsen bør inddrage informationsbias, selektionsbias og confounding. F.eks kan nedenstående nævnes

- *Lille studiepopulation har givet usikkerhed i tidligere studier*
 - *Informationsbias dvs. misklassifikation af eksponering, udfald eller confoundere*
 - *Confounding pga. mangelfuld justering, f.eks. manglende variable, justering for intermediære eller for groft opdelt variable (residual confounding)*
 - *Metode til assisteret befrugtning er ikke ens i studierne, måske pga. forskel i studieperiode*
 - *Metode til registrering af misdannelser er ikke ens i studierne*
 - *Selektionsbias dvs. at studiepopulationen ikke afspejler målpopulationen*
11. Antag at en praktiserende læge i en kasuistik fremsætter en hypotese om at børn født efter assisteret befrugtning klarer sig bedre i skolen sammenlignet med børn født efter spontan graviditet. Skitsér hvorledes du ville designe et økologisk studie til at belyse den fremsatte hypotese. Diskutér kort hvilke fordele og ulemper dette studie ville have.

(10 point)

Der skal benyttes aggregerede data. F.eks. tidsrækkeanalyse med andel børn født efter assisteret reproduktion og et standardiseret mål for afgangseksamensresultater. Alternativt kunne man sammenlignelige lande på et tidspunkt hvor assisteret reproduktion var indført i det ene, men ikke i det andet land.

Fordele: Brug af eksisterende publicerede data. Derfor et hurtigt og billigt design

Ulemper: Den økologiske fejlslutning, aggregerede data tillader ikke at drage konklusioner på individniveau.

12. Forfatterne undersøger ikke for tilstedeværelsen af effektmålsmodifikation af associationen mellem eksponering og udfald. Definér begrebet effektmålsmodifikation, og eksemplificér hvordan forfatterne kunne have undersøgt for tilstedeværelsen af effektmålsmodifikation af associationen mellem eksponering og udfald i studiet af Davies et al.

(10 point)

Effektmålsmodifikation betyder at associationen mellem eksponering (assisteret befrugtning) og udfald (misdannelse hos barnet) varierer i forskellige strata af en tredje variabel. Forfatterne kunne eksempelvis have undersøgt hvorvidt associationen var den samme blandt 20-24-årige kvinder som blandt ≥ 40 -årige kvinder.