



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

Juni 2013
(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 korrekt 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

Vutyavanich T et al. Ginger for Nausea and Vomiting in Pregnancy: Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology* 2001;97(4):577-82. Artiklen er sendt via mail til de studerende 24 timer før eksamensstart.

1. Beskriv undersøgelsens eksponering.

(8 point)

Ingefær versus placebo, i form af kapsler. Kapslerne indtages fire gange dagligt i fire dage. Hver af dagene skulle de første tre kapsler indtages efter et måltid, og den sidste kapsel indtages før sengetid. I kapslerne var enten ingefær eller placebo. Ingefærkapslerne indeholdt 250 milligram ingefærpulver, lavet af frisk hakket ingefær bagt ved 60C i 24 timer. Kapsler med ingefær og placebo havde samme udseende. Det oplyses ikke hvad placebokapslerne indeholdt. Kapslerne blev lavet til brug for undersøgelsen. Kapslerne blev udleveret i pakker med 18 stk.

2. Ikke alle de deltagende kvinder fulgte til fulde den eksponering de var blevet tildelt. Hvilket begreb bruges til at beskrive dette fænomen, og hvordan har forfatterne målt begrebet i denne undersøgelse.

(6 point)

Begrebet kaldes compliance. På trods af at den korte studieperiode på kun fire dage var compliance kun på 77,1% i placebogruppen og 87,5% i ingefærgruppen. Compliance blev målt ved at tælle antallet af tiloversblevne kapsler ved opfølgingsbesøget en uge efter undersøgelsens start.

3. Hvad ønskede forfatterne at opnå ved at randomisere kvinderne til behandling med henholdsvis ingefær og placebo, frem for at lade kvinderne selv bestemme hvilken eksponering de ønskede? Og mener du at forfatterne har opnået dette? Begrund dit svar.

(7 point)

Med randomiseringen ønsker forfatterne at opnå ombyttelighed mellem grupperne dvs. at kvinder der modtager ingefær er sammenlignelige med kvinder som modtager placebo med hensyn til både kendte og ukendte confoundere. Forfatterne skriver i resultatafsnittet at der ikke var statistisk signifikante forskelle i baseline karakteristika mellem ingefærgruppen og placebogruppen. Det er hvad man vil forvente og evt. statistisk signifikante forskelle vil enten være udtryk for type I fejl eller at man har snydt.

4. Hvad var det mediane antal opkastninger i løbet af de forgangne 24 timer før baseline blandt kvinder som blev randomiseret til behandling med hhv. ingefær og placebo?

(5 point)

Svaret skal findes i Tabel 1. I placebogruppen er det mediane antal opkastninger 2 (range 0-6), mens det er 3 (range 1-10) i ingefærgruppen

5. Brug de relevante tal fra Tabel 4 til at udfylde nedenstående 2x2 tabel. 'Bedre' gruppen skal indeholde 'Much better' og 'Better' grupperne i Tabel 4. 'Samme/værre' gruppen skal indeholde 'Same', 'Worse' og 'Much worse' grupperne. Beregn herudfra odds ratio med tilhørende 95% konfidensinterval for have fået det bedre i løbet af studieperioden. Brug kvinder som blev randomiseret til placebo som referencegruppe. Angiv odds ratio og 95% konfidensinterval med to decimaler.

(13 point)

	Bedre	Samme/værre
Ingefær		
Placebo		

	Bedre	Samme/værre
Ingefær	28	4
Placebo	10	25

$$Odds_{ingefær} = 28/4 = 7$$

$$Odds_{placebo} = 10/25 = 0,4$$

$$OR = 7/0,4 = 17,50$$

$$Ln(OR) = 2,86$$

$$SE \ln(OR) = \sqrt{\frac{1}{28} + \frac{1}{4} + \frac{1}{10} + \frac{1}{25}} = 0,65$$

$$LCL = \exp(2,86 - 1,96 * 0,65) = 4,87$$

$$UCL = \exp(2,86 + 1,96 * 0,65) = 62,87$$

6. Hvordan vil du fortolke den odds ratio og det tilhørende 95% konfidensinterval som du beregnede i opgave 5 og hvad vil du konkludere på baggrund af disse? Begrund dit svar.

(7 point)

Odds for at have fået det bedre i løbet af studieperioden var 16,5 gange højere blandt de kvinder der blev randomiseret til behandling med ingefær sammenlignet med kvinder der modtog placebo. Konfidensintervallet vil med 95% sandsynlighed indeholde den sande OR, og konklusionen er at der er statistisk signifikant forskel på et 5% niveau mellem de kvinder der er randomiseret til ingefær og placebo, fordi tallet 1 ikke er inkluderet.

7. Antag at udfaldet, ligesom i opgave 5, var dikotomt dvs. at man for hver kvinde kun vidste om hun havde fået det bedre i løbet af studieperioden eller om symptomerne var de samme/værre. Ville det i dette tilfælde være muligt at beregne den kumulerede incidensproportion af opkast i undersøgelsen? Begrund dit valg.

(5 point)

Nej, den kumulerede incidensproportion kan ikke beregnes. Det skyldes at beregningen forudsætter fuld follow-up af alle undersøgelsens deltagere. Fordi tre af kvinderne i placebogruppen udgår af undersøgelsen er forudsætningerne for beregningen ikke opfyldt.

8. Mener du at associationen mellem eksponeringen og udfaldet i undersøgelsen kan være påvirket af selektionsbias og/eller confounding? Begrund dit svar.

(9 point)

Selektionsbias er kun til stede i sammenlignende undersøgelser hvis deltagelsen er associeret til både eksponering og udfald. Association til eksponering kan opstå ved rekrutteringen til eller frafald fra undersøgelsen. Da eksponeringen først tildeles efter rekrutteringen til undersøgelsen, kan rekrutteringen ikke skabe selektionsbias. Der sker et frafald af 3 ud af 35 kvinder i placebogruppen (8,6%), mens der ikke er frafald i ingefærgruppen. Såfremt de kvinder der er faldet fra i placebogruppen er dem som havde mest kvalme, vil det skabe selektionsbias som undervurderer den gavnlige effekt af ingefær. Denne type bias kaldes attrition-bias. I en randomiseret undersøgelse vil man ikke forvente confounding da andre risikofaktorer ikke forventes at være associeret med eksponeringen.

9. Nedenfor ses Tabel 2. Hvordan skal de indrammede estimater og den tilhørende p-værdi fortolkes, og hvad kan man konkludere på baggrund af disse?

(11 point)

Table 2. Nausea Scores

	Day 0–day 1	Day 0–day 2	Day 0–day 3	Day 0–day 4	Day 0–average day 1 to 4
Placebo (n = 35)	0.3 ± 1.9	0.8 ± 2.7	1.3 ± 2.4	1.5 ± 2.9	0.9 ± 2.2
Ginger (n = 32)	0.9 ± 2.1	1.5 ± 2.1	2.6 ± 2.5	3.4 ± 2.5	2.1 ± 1.9
P*	.078	.054	.031	.005	.014
Intent-to-treat analysis					
Placebo (n = 38)	0.8 ± 2.5	1.3 ± 3.0	1.8 ± 3.0	2.0 ± 3.4	1.5 ± 2.8
Ginger (n = 32)	0.9 ± 2.1	1.5 ± 2.1	2.6 ± 2.5	3.4 ± 2.5	2.1 ± 1.9
P*	.2753	.2156	.1453	.0348	.0820

Data are presented as mean ± standard deviation of the difference (baseline minus posttherapy) in nausea scores.
* Wilcoxon rank-sum test.

Estimaterne angiver faldet i den gennemsnitlige kvalme-score over studieperioden. Faldet er beregnet som den gennemsnitlige kvalme-score på dag 0 (24 timer før baseline) minus den gennemsnitlige kvalme-score i løbet af studieperioden (dag 1-4). Den positive ændring på hhv. 0,9 i placebogruppen og 2,1 i ingefærgruppen udtrykker således et fald i kvalme-score i begge grupper. Til estimatet er knyttet en spredning, som angiver variationen i det gennemsnitlige fald. P-værdien på 0,014 er sandsynligheden for at få den observerede eller en større forskel under forudsætning af at hypotesen om ingen forskel mellem grupperne er sand. Konklusionen er at faldet i kvalme-score er statistisk signifikant større i ingefærgruppen sammenlignet med placebogruppen ved et 5% signifikansniveau.

10. Forfatterne præsenterer i Tabel 2 en såkaldt 'Intention-to-treat' analyse. Hvordan adskiller denne analyse sig fra den konventionelle analyse, som du fortolkede i opgave 9?

(9 point)

I placebogruppen faldt 3 kvinder fra i løbet af studieperioden. I den konventionelle analyse blev disse kvinder ekskluderet. I intention-to-treat analysen antog forfatterne at disse 3 kvinder havde ligeså stort et fald i kvalme-score som det største som blev observeret indenfor placebogruppen, og lod kvinderne indgå i analysen. Således er antallet af kvinder i placebogruppen i denne analyse 38 frem for 35. I intention-to-treat-analysen ændredes det gennemsnitlige fald i kvalme-score fra 0,9 (konventionel) til 1,5 (intention-to-treat), og den tilhørende p-værdi viser at forskellen mellem placebo- og ingefærgruppen ikke længere var statistisk signifikant ($p=0,082$).

11. Undersøgelsen kunne alternativt være lavet som en kohorteundersøgelse. Nævn tre fordele ved at foretage undersøgelsen som en kohorteundersøgelse fremfor som en randomiseret kontrolleret undersøgelse.

(9 point)

Flere svarmuligheder bl.a.:

- Øget generaliserbarhed, fordi deltagerne i den randomiserede kontrollerede undersøgelser ofte ikke er repræsentativ for målpopulationen
- Billigere og hurtigere
- Det ville være muligt at undersøge flere eksponeringsniveauer end blot 250 milligram fire gange dagligt
- Studiet ville ikke være etisk uforsvarligt selvom ingefær skulle vise sig at være skadeligt for kvinden eller hendes foster

12. I opgave 5 beregnede du odds ratio for at have fået det bedre i løbet af studieperioden givet eksponering for ingefær. Den tilsvarende relative risiko kan beregnes til 3,06. Brug denne relative risiko til at beregne hvor mange af de 25 kvinder som modtog placebo og som havde samme/værre symptomer, som ville have fået det bedre hvis de i stedet havde modtaget ingefær. Resultatet skal angives som antal kvinder uden decimaler.

(11 point)

Først beregnes attributable fraction som $(RR-1)/RR = (3,06-1)/3,06 = 0,6734$. Der var 25 kvinder som fik placebo og som havde samme/værre symptomer. Således ville 16,84 ($0,6734 \times 25$) dvs. 17 af de 25 kvinder have fået det bedre hvis de havde modtaget ingefær i stedet for placebo.