



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

Juni 2014
(4 timer)

Eksamensvejledning

Der lægges vægt på, at besvarelsen er klart disponeret og sprogligt koncis, og at sprogbrugen 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

Tina Kold Jensen et al. Fertility Treatment and Reproductive Health of Male Offspring: A Study of 1,925 Young Men from the General Population. *American Journal of Epidemiology* 2007;165:583-90. Artiklen er sendt via mail til de studerende 24 timer før eksamensstart.

1. Hvilket design anvendes der i undersøgelsen? Begrund dit svar.

(8 point)

I undersøgelsen anvendes der et tværsnitsdesign. Det er et tværsnitsdesign fordi undersøgelsen bygger på individbaserede data med samtidig måling af eksponering og udfald.

2. Beskriv undersøgelsens eksponering.

(7 point)

Undersøgelsens eksponering er moderens fertilitetsbehandling. Ved baseline udfyldte hver deltager et spørgeskema vedrørende bl.a. hans mors levekår før, under og efter indeksgraviditeten, dvs. graviditeten med deltageren. Manden blev spurgt hvorvidt hans mor modtog nogen form for fertilitetsbehandling, og i bekræftende fald kunne han specificere typen af fertilitetsbehandling i et åbent spørgsmål. Eksponering for fertilitetsbehandling blev dikotomiseret i grupper af 'Ja' og 'Nej', og 'Ja'-gruppen blev yderligere inddelt i 'modtog hormonbehandling' og 'modtog ikke hormonbehandling'. Manden angav desuden hvorvidt hans mor havde assisteret ham i besvarelsen af spørgsmålene vedrørende fertilitetsbehandling.

3. Diskutér Bradford Hill's kriterie om tidsmæssig konsistens (temporalitet) i relation til denne undersøgelse.

(8 point)

I mange tværsnitundersøgelser kan det være svært at vurdere temporaliteten dvs. om årsagen kommer forud for konsekvensen fordi oplysningerne om eksponering og udfald er målt samtidig. I denne undersøgelse må eksponeringen (moderens fertilitetsbehandling) dog nødvendigvis være sket før end udfaldet (mandens sædkvalitet). Således støtter den tidsmæssige konsekvens i undersøgelsen at den fundne association mellem moderens fertilitetsbehandling og mandens reducerede sædkvalitet kan være kausal.

4. Beskriv fænomenet informationsbias, og diskutér om undersøgelsens resultater kan være påvirket af informationsbias.

(10 point)

Informationsbias er til stede i en undersøgelse når der er systematiske fejl i informationen om undersøgelsens deltagere. Informationsbias medfører skævvridning af de beregnede hyppigheds- og/eller associationsmål. I sammenlignende undersøgelser vil forskellen mellem grupperne blive reduceret hvis den systematiske fejl er lige sandsynlig i de sammenlignede grupper dvs. at misklassifikationen er non-differentiel. Såfremt den systematiske fejl ikke er lige sandsynlig i de sammenlignede grupper er misklassifikationen differentiel. Det er muligt at oplysningerne om fertilitetsbehandling kan være behæftet med fejl. Nogle deltagere (9%) fik ikke hjælp af deres mor til at udfylde spørgeskemaet hvorfor det er sandsynligt at informationen er upræcis for disse mænd. Vi kender ikke mændenes sædkvalitet, men man må formode at misklassifikationen af fertilitetsbehandling er non-differentiel. Det er ligeledes en mulighed at mødrene har svært ved at huske eller vurdere om fertilitetsbehandlingen inkluderede hormonbehandling. Mændene kender formentlig ikke deres sædkvalitet da de afgiver sædprøven, så det er usandsynligt at mødrene svar kan være påvirket heraf (differentiel misklassifikation). Det er ikke særlig sandsynligt at udfaldet er biased, da sædkvalitetsanalyserne er foretaget af én erfaren blindet laboratorietekniker som fulgte strenge kriterier. Det kan dog ikke afvises at måleudstyret var behæftet med fejl eller at nogle af mændene havde forbigående nedsat sædkvalitet pga. f.eks.

varme. I så fald ville misklassifikationen være non-differentiel. Således er associationen i værste fald underestimeret.

5. Morfologien (formen) for spermatozoerne (sædcellerne) er kun undersøgt for 94 personer i studiepopulationen. Beskriv hvordan disse 94 personer er udvalgt.

(7 point)

Forfatterne valgte at danne en stikprøve som var indlejret i studiepopulationen. De undersøgte morfologien for de 47 eksponerede mænd dvs. mænd hvis mødre modtog fertilitetsbehandling, og undersøgte ligeledes morfologien for en tilfældigt udvalgt stikprøve bestående af de 47 ueksponerede mænd dvs. mænd hvis mødre ikke havde modtaget fertilitetsbehandling, som blev inkluderet i undersøgelsen umiddelbart efter de eksponerede mænd. Dette giver i alt 94 mænd.

6. Hvilken metode har forfatterne anvendt til at udvælge confoundere i undersøgelsen. Begrund dit svar.

(7 point)

Forfatterne har ekskluderet confoundere i trin hvis de ikke var signifikant associeret med udfaldet ved 10% niveauet dvs. havde en p -værdi $< 0,1$, hvilket betyder at de har anvendt stepwise (formentlig backward) selection metoden.

7. Antag at risikoen for at have dårlig sædkvalitet i en tidligere undersøgelse blev fundet til at være 30% forøget blandt mænd som er født af mødre som modtog fertilitetsbehandling, sammenlignet med mænd som er født af mødre som ikke modtog fertilitetsbehandling. Beregn ud fra denne oplysning andelen af mænd med dårlig sædkvalitet som kan tilskrives moderens fertilitetsbehandling, blandt de mænd som blev født af mødre som modtog fertilitetsbehandling.

(8 point)

Man skal beregne andelen som kan tilskrives eksponering, blandt de eksponerede. Det gøres ved attributable fraction (AF)

$$AF = \frac{RR-1}{RR} = \frac{1,3-1}{1,3} = 0,23 = 23\%$$

8. Er der statistisk signifikant forskel i 'Sperm concentration' mellem mænd hvis mødre modtog fertilitetsbehandling og mænd hvis mødre ikke modtog fertilitetsbehandling? Begrund dit svar.

(10 point)

Man kan af Table 1 se at den mediane sædcellekoncentration er 48 millioner per milliliter blandt mænd hvis mødre ikke modtog fertilitetsbehandling. I parentes er angivet den nedre og øvre kvartil på hhv. 23 og 83. Den tilsvarende sædcellekoncentration er 33 (13-66) blandt mænd hvis mødre modtog fertilitetsbehandling. Man kan ikke vurdere ud fra Table 1 om disse sædcellekoncentrationer er signifikant forskellige. Af Table 2 kan man se at den gennemsnitlige ujusterede naturlige logaritme til sædcellekoncentration 40% lavere blandt mænd hvis mødre modtog fertilitetsbehandling sammenlignet med mænd hvis mødre ikke modtog fertilitetsbehandling. Det tilhørende konfidensinterval (-58,9; -12,3) indeholder ikke 0, hvorfor den gennemsnitlige sædcellekoncentration er statistisk signifikant forskellig i de sammenlignede grupper.

9. Ud fra tallene i Table 1 kan man nå frem til nedenstående 2x2-tabel, som viser hvordan undersøgelsens deltagere fordeler sig på om moderen røg under graviditeten, og om moderen modtog fertilitetsbehandling.

		Fertilitetsbehandling		
		Ja	Nej	I alt
Rygning	Ja	31	674	705
	Nej	16	1028	1044
	I alt	47	1702	1749

Brug tallene i ovenstående 2x2-tabel til at beregne odds ratio (OR) med tilhørende 95% konfidensinterval for at moderen røg under graviditeten. Brug deltagere født af mødre som ikke modtog fertilitetsbehandling som referencegruppe.

(12 point)

$$\text{Odds for rygning}_{\text{Fertilitetsbehandling}} = 31/16 = 1,94$$

$$\text{Odds for rygning}_{\text{Ej fertilitetsbehandling}} = 674/1028 = 0,66$$

$$OR = 1,94/0,66 = 2,96$$

$$\ln OR = 1,08$$

$$SE(\ln OR) = 0,31$$

$$NKG = \exp(\ln OR) - 1,96 \times SE(\ln OR) = 1,60$$

$$\text{ØKG} = \exp(\ln OR) + 1,96 \times SE(\ln OR) = 5,44$$

10. Hvordan vil du fortolke den ovenfor beregnede odds ratio (OR) og tilhørende 95% konfidensinterval? Er der statistisk signifikant sammenhæng mellem mødrenes rygevaner og fertilitetsbehandling?

(8 point)

Odds for at moderen røg under graviditeten var omtrent 3 gange så høj blandt mænd hvis mødre modtog fertilitetsbehandling sammenlignet med mænd hvis mødre ikke modtog fertilitetsbehandling. Alternativt kan det siges at odds for at moderen modtog fertilitetsbehandling var omtrent 3 gange så høj blandt mænd hvis mødre røg under graviditeten, sammenlignet med mænd hvis mødre ikke røg under graviditeten. Af konfidensintervallet ses at OR med 95% sandsynlighed ligger mellem værdierne 1,60 og 5,44. Da 1 ikke indgår i konfidensintervallet kan det konkluderes at odds er statistisk signifikant forskellig i de to grupper.

11. I Table 2 beregner forfatterne bl.a. den justerede difference i 'Sperm concentration' mellem mænd hvis mødre modtog fertilitetsbehandling og mænd hvis mødre ikke modtog fertilitetsbehandling til at være -45,7%. Denne difference er justeret for bl.a. afholdenhed fra seksuel aktivitet forud for indsamling af sædprøven. Vurdér hvorvidt det er relevant at foretage denne justering. Begrund dit svar.

(9 point)

Det er relevant at justere analyserne for afholdenhed fordi afholdenhed er stærkt associeret til sædcellekoncentrationen og fordi afholdenhed tilsyneladende er associeret til om mandens mor modtog fertilitetsbehandling. Forfatterne skriver at confoundere inkluderer variable som påvirker udfaldet og som var skævt fordelt på eksponeringen. Ligeledes er det usandsynligt at afholdenhed er en intermedier variabel.

12. Brug oplysningerne i resultatafsnittet til at beregne prævalensproportionen (PP) af aalborgensere blandt deltagerne i undersøgelsen.

(6 point)

$$PP = 107/1925 = 5,6\%$$