



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

Juni 2016
(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 og den medfølgende ordliste 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

Michael Böhm et al. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *European Heart Journal* 2016 [Epub ahead of print]. Artiklen og medfølgende ordliste er sendt via mail til de studerende 24 timer før eksamensstart.

1. I artiklens titel står der, at undersøgelsen er en randomiseret kontrolleret undersøgelse. Hvad er den vigtigste grund til at undersøgelsen er en randomiseret kontrolleret undersøgelse, og ikke en kohorteundersøgelse?

(5 point)

Undersøgelsen er en randomiseret kontrolleret undersøgelse fordi eksponeringen blev tildelt af forskerne/forskningsprotokollen, og ikke af deltagerne selv. Således er undersøgelsen eksperimentel, og ikke observationel.

2. Beskriv kort, ud fra artiklens tekst og Table 1, undersøgelsens deltagere.

(7 point)

Undersøgelsens deltagere var 1002 tyske patienter med stabil NYHA-klasse II eller III HF og LVEF \leq 35%, som inden for de seneste 3-21 dage havde fået indopereret en ICD. Patienterne skulle opfylde mindst et af følgende tre krav:

- 1) Indlæggelse med hjertesvigt inden for det seneste år*
- 2) Behandling med vanddrivende medicin inden for de seneste 30 dage*
- 3) Forhøjet BNP inden for de seneste 30 dage*

Deltagerne var midaldrende, hovedsageligt mænd, og let overvægtige. Rekrutteringsperioden strakte sig fra 28. oktober 2008 til 29. april 2013.

3. Beskriv kort randomiseringen i undersøgelsen.

(7 point)

Deltagerne blev randomiseret via en computersekvens 1:1 til enten intervention dvs. at deres ICD sendte en sms ved ændring i IVS, til den behandlende læge, eller til standardbehandling dvs. at deres ICD ikke sendte en sms ved ændring i IVS, til den behandlende læge. Randomiseringen skete i strata af NYHA-klasse, AF-historie, VT/VF-historie, og iskæmi-status. 505 patienter blev randomiseret til interventionsgruppen, mens 497 patienter blev randomiseret til standardbehandling.

4. Beskriv kort undersøgelsens udfald.

(6 point)

I undersøgelsen anvendes flere udfald. Det primære udfald var en kombination af død af alle årsager og første hospitalisering pga. hjerte-karsygdom. Sekundære udfald omfattede bl.a. en kombination af død af alle årsager og første hospitalisering pga. hjertesvigt, første hospitalisering uanset årsag mfl. En komplet oversigt ses nederst i Table 2. En komité, som var blindet ifht. patienternes eksponering, sikrede at alle udfald var reelle, og ikke skyldtes tastefejl, forkert diagnose, eller andre fejl. Oplysninger om undersøgelsens udfald blev indhentet ved opfølgende besøg hver 6. måned efter baseline.

5. I metodeafsnittet står, at undersøgelsen er ublind (engelsk 'unblinded'). Der står dog ikke om det er undersøgelsens deltagere som er ublind, eller om det er forskerne bag undersøgelsen som er ublind. Hvad betyder det, at undersøgelsens deltagere er ublind?

(7 point)

Det betyder, at undersøgelsens deltagere var klar over om deres ICD sendte en besked til den behandlende læge ved ændring i IVS, eller ej. Med andre ord, vidste undersøgelsens deltagere om de var randomiseret til interventionsgruppen eller standardbehandlingsgruppen.

6. Brug de relevante tal i Table 1 til at beregne odds ratio (OR) for at være mand i interventionsgruppen sammenlignet med gruppen, som modtager standardbehandling. Beregn ligeledes et 95% konfidensinterval (95% KI) til OR. Beregn OR og det tilhørende 95% KI med to decimaler.

(12 point)

I Table 1 i rækken 'Male sex, n (%)' kan man se at 390 ud af 505 deltagere i interventionsgruppen er mænd, og at 409 ud af 497 deltagere i standardbehandlingsgruppen er mænd. Således kan man konstruere følgende 2x2-tabel.

	Interventionsgruppe	Standardbehandlingsgruppe	I alt
Mænd	390	409	799
Kvinder	115	88	203
I alt	505	497	1002

Odds for at være mand i interventionsgruppen er $390/115=3,40$

Odds for at være mand i standardbehandlingsgruppen er $409/88=4,60$

Således bliver OR for at være mand i interventionsgruppen $3,4/4,6 = 0,73$

95 % konfidensinterval beregnes ved

$\ln(OR)=-0,32$

$SE \ln(OR)=\sqrt{(1/390+1/409+1/115+1/88)}=0,16$

*$NKG=\exp(\ln OR-1,96*SE \ln(OR))=\exp(-0,32-1,96*0,16)=0,53$*

*$\text{ØKG}=\exp(\ln OR+1,96*SE \ln(OR))=\exp(-0,32+1,96*0,16)=1,00$*

7. Hvordan vil du fortolke den beregnede OR og det beregnede 95% KI, og hvad vil du konkludere på baggrund af 95% KI?

(8 point)

Odds for at være mand er 27% lavere i interventionsgruppen, sammenlignet med standardbehandlingsgruppen. Konfidensintervallet viser, at det sande OR-estimat med 95% sikkerhed ligger i intervallet fra 0,53-1,00. Fordi konfidensintervallet overlapper 1, er der ikke statistisk signifikant forskel på odds for at være mand i interventionsgruppen og standardbehandlingsgruppen. Det er dog meget tæt på at forskellen er signifikant, fordi ØKG er så tæt ved 1. Hvis der var beregnet flere end 2 decimaler, ville det ses at ØKG ligger under 1. Man kan konkludere, at randomiseringen ikke har været vellykket med hensyn til at fordele køn ligeligt i interventions- og standardbehandlingsgruppen. I artiklen står, at der er statistisk signifikant forskel på fordelingen af mænd i hhv. interventions- og standardbehandlingsgruppen.

8. Hvorfor mener du, at forfatterne i Table 2 har beregnet associationsmålet hazard ratio (HR), og ikke kumuleret incidensproportion (KIP)? Begrund dit svar.

(8 point)

Fordi KIP ikke kan beregnes med mindre der er fuld follow-up på alle i undersøgelsen. I Figure 1 kan det ses, at i interventionsgruppen trak 61 deltagere deres tilsagn om deltagelse tilbage eller deltog ikke. I standardbehandlingsgruppen var det tilsvarende antal deltagere 65. Disse personer er ikke fulgt i hele undersøgelsens varighed, og der er således ikke fuld follow-up i undersøgelsen. Når der ikke er fuld follow-up på alle deltagere, kan der i stedet beregnes HR vha. Cox regression.

9. Brug Figure 3 til at vurdere om alder modificerer associationen mellem interventionen og udfaldet. Begrund dit svar.

(10 point)

Figuren viser at risikoen for hospitalisering pga. hjerte-karsygdom og død af alle årsager er reduceret i interventionsgruppen, uanset om deltagerne var <65 år eller ≥65 år. Dette ses ved at begge punktestimater ligger til venstre for den vertikale linje. De tilhørende 95% konfidensintervaller er meget brede for begge punktestimater, så det ligner at effekten er tilnærmelsesvis den samme i de to aldersgrupper. Dette bekræftes af den tilhørende p-værdi for interaktion, som er 0,61. Dette er meget højere end 0,05, og eventuelle forskelle mellem gruppernes punktestimater kan derfor tilskrives tilfældighed.

10. I Figure 4 kan det ses, at der blandt personerne i interventionsgruppen ikke blev sendt besked til den behandelende læge i 424 ud af i alt 1748 tilfælde af ændring i IVS. Diskutér om dette kan have påvirket associationen mellem interventionen og udfaldet.

(10 point)

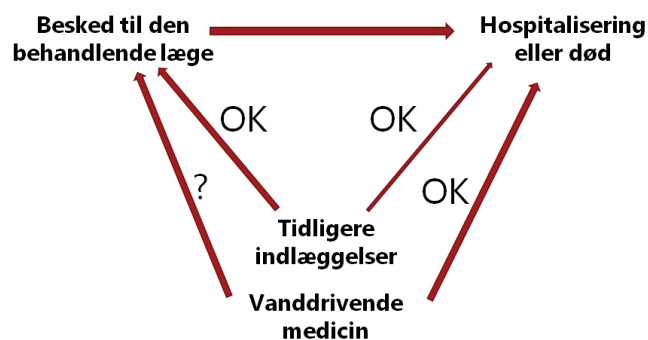
Dette kaldes non-compliance, eller kan alternativt beskrives som misklassifikation af interventionen. Non-compliance/misklassifikationen kan per definition kun forekomme i interventionsgruppen. Misklassifikationen af interventionen er non-differentiel, hvis den ikke er relateret til om patienten senere bliver indlagt eller dør. Misklassifikationen er differentiel, hvis den er relateret til om patienten senere bliver indlagt eller dør. Uanset om problemet beskrives som non-compliance eller non-differentiel misklassifikation, vil det medføre, at effekten af interventionen udtyndes.

11. Forskerne justerer analyserne i Table 2 for 'history of HF hospitalization (12 months)' og 'IV-diuretics (30 days prior enrollment)'. Diskutér om det er relevant at justere analyserne i Table 2 for disse to variable.

(10 point)

Ideelt skulle der ikke være behov for at justere analyserne, hvis randomiseringen var gået godt. Forskerne vælger formentlig, at justere analyserne for tidligere indlæggelser fordi randomiseringen ikke resulterede i at interventions- og standard-behandlingsgruppen blev ombyttelige mht. antal tidligere indlæggelser ($p=0,0069$). Således opstod der en association mellem tidligere indlæggelser og interventionen. Fordi indlæggelser går forud i tid for interventionen, kan tidligere indlæggelser ikke være et led i årsagskæden. Ligeledes er indlæggelser en risikofaktor for død/indlæggelser. Således er de tre kriterier for confounding opfyldt. Det er mindre klart hvorfor forskerne justerer for tidligere vanddrivende behandling, fordi der ikke var signifikant forskel i interventions- og standard-behandlingsgruppen. Derved er der ingen (signifikant) association mellem

tidligere vanddrivende behandling og interventionen. Således er det ikke nødvendigt, at justere analyserne for variabelen. Det kan undre hvorfor forfatterne ikke justerer for køn, når de rapporterer, at der var signifikant forskel i andelen af mænd mellem intervention- og standard-behandlingsgruppen, og mænd har forøget risiko for indlæggelse og død.



12. Diskutér om associationen mellem interventionen og udfaldet kan være påvirket af selektionsbias?

(10 point)

Sammenlignende undersøgelser påvirkes kun af selektionsbias, hvis selektionen ind til, eller ud af undersøgelsen er associeret med både eksponeringen og udfaldet. Da deltagerne i denne undersøgelse vælger, at deltage i undersøgelsen, før end de bliver randomiseret til intervention eller standardbehandling, kan selektion ind til undersøgelsen ikke være associeret med interventionen. Ligeledes er det ikke sandsynligt, at udfaldet (som sker i fremtiden) er associeret til om patienterne vælger at deltage eller ej. Der er dog risiko for systematisk frafald, således at f.eks. de dårligste patienter i standardbehandlingsgruppen dropper ud, fordi de ikke tror at de får noget ud af at deltage. Denne 'attrition bias' vil betyde, at effekten af interventionen undervurderes.