



---

## REEKSAMEN I EPIDEMIOLOGISKE METODER IT & Sundhed, 2. semester

August 2012  
(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 rigtig besvarelse af opgaven. Der gives i alt maksimum 100 point for tilfredsstillende besvarelse af alle spørgsmål. Eksamenssættet består af i alt 11 spørgsmål. Mobiltelefoner skal være slukkede og lagt væk under eksamen.

### **Artikel**

Møller H, Skakkebæk NE. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *British Medical Journal* 1999;318:559-62. Artiklen er sendt via mail til de studerende 24 timer før eksamensstart.

1. Beskriv hvorledes cases og kontroller er udvalgt, og vurder herudfra hvilken undertype af case-kontrol designet som forfatterne anvender til at undersøge problemstillingen.

**(11 point)**

*Cases blev identificeret i Cancerregistret som incidente tilfælde af testikelcancer diagnosticeret i perioden 1986-1988 blandt mænd født i perioden 1916-1970.*

*Kontroller blev identificeret i CPR-registret blandt alle levende mænd født i perioden 1916-1970 og tildelt en pseudodiagnosedato. Pseudodiagnosedatoerne blandt kontrollerne blev tildelt på en måde så de havde samme fordeling som diagnosedatoerne blandt cases.*

*Forfatterne skriver i introduktionen at de anvender et 'population based' case-kontrol studie, hvilket vil sige et case-kohorte design hvor kontrollerne er identificeret ved baseline blandt alle, uanset senere sygdomsstatus. Således kan senere cases godt indgå i kontrolgruppen.*

2. Beskriv studiets eksponering(er)

**(7 point)**

*Studiets eksponeringer er ikke fyldestgørende beskrevet i metodeafsnittet. Men af tabellerne kan man se at forfatterne benytter de tre nedenstående alternative eksponeringer som beskriver mænds subfertilitet. Alle oplysninger er indhentet ved telefoninterview*

- *Om manden på et tidspunkt har gjort en kvinde gravid eller ej*
- *Om manden er far til et barn eller ej*
- *Mandens relative fertilitet. I kontrolgruppen beregnes det mediane antal børn (født senest to år før pseudediagnosedato) som mændene er fædre til, for hver fødselskohorte. Medianen afrundes til hele tal. Herudfra vurderes det for hver mand om hans relative fertilitet er lav dvs. han er far til færre børn end medianen, normal dvs. han er far til samme antal børn som medianen, eller høj dvs. at han er far til flere børn end medianen.*

3. Forfatterne skriver i metodeafsnittet at kontrollerne blev frekvensmatchet til cases på fødselsår. Hvad forstås ved frekvensmatching, og hvorfor vælger forfatterne at frekvensmatche?

**(8 point)**

*Frekvensmatching betyder at kontrollerne blev udvalgt således at deres fordeling af fødselsår var den samme som blandt cases. Kontrollerne matchedes således ikke individuelt med cases, men i grupper.*

*Forfatterne frekvensmatcher for at sikre sammenlignelighed (ombyttelighed) med hensyn til alder.*

4. Forfatterne skriver i metodeafsnittet at det ikke var muligt at blinde interviewererne med hensyn til om de foretog interview af cases eller kontroller. Hvilken type skævhed kan dette have givet ophav til, og hvordan vil skævheden forventeligt have påvirket den studerede association? Begrund dit svar.

**(10 point)**

*Informationsbias/misklassifikation som sandsynligvis er differentiel. Eksponeringen er dog rimelig objektiv (far til et barn/har gjort en kvinde gravid), så den systematiske forskel er nok ikke stor. Hvis skævheden er til*

stede og den skyldes at cases husker eksponeringen anderledes (typisk bedre) end kontroller er der tale om recall bias. Hvis skævheden er til stede og den skyldes at interviewereren spørger anderledes (typisk mere uddybende) om eksponeringer blandt cases er der tale om interviewer bias.

Hvis skævheden er til stede og den er differentiel, kan det trække associationen mod enten ingen sammenhæng eller større sammenhæng. Vi er åbne for gode begrundelser.

5. Hvad var den minimale og maksimale alder for cases da de fik diagnosticeret incident testikelkræft?

**(7 point)**

Forfatterne identificerer incident testikelcancer i perioden 1986-1988 blandt mænd født i perioden 1916-1970. Således kan cases minimum have været 1986-1970 = 16 år og maksimum have været 1988-1916 = 72 år. De studerende har ikke lært at illustrere den studerede kohorte vha. Lexis' skema.

6. Af de 1049 mænd som blev udvalgt som kontroller, valgte 720 at deltage i undersøgelsen. Hvilken skævhed kan dette frafald have givet anledning til, og hvordan ville det have været muligt at vurdere om skævheden er til stede i dette studie?

**(10 point)**

Såfremt kontrollerne ikke er repræsentative for den population som har givet ophav til cases dvs. alle danske mænd, kan resultaterne være påvirket af selektionsbias pga. en systematisk skæv selektion af kontroller. Den systematiske fejl kan f.eks. bestå i at fertile mænd er overrepræsenteret blandt kontrollerne fordi de mænd som er subfertile ikke ønsker at deltage pga. stigmatisering.

Det er ikke muligt at vurdere om de deltagende kontroller er repræsentative for alle danske mænd fordi der ikke er foretaget bortfaldsanalyser.

7. I tabel 1 i analysen af associationen mellem antallet af børn og risikoen for testikelkræft, rapporterer forfatterne en trend. Hvordan fortolkes denne trend, og hvorfor præsenterer forfatterne denne trend?

**(7 point)**

Trenden udtrykker OR for testikelkræft associeret med én enheds ændring i eksponeringen dvs. at være far til et barn mere eller mindre. Trenden er baseret på en antagelse om at associationen er lineær. At  $p < 0,01$  betyder at associationen med stor sikkerhed ikke kan afvises at være lineær. De aftagende OR estimater med stigende antal børn underbygger at stigende antal børn er associeret med reduceret forekomst af testikelkræft. Trenden er beregnet for at undersøge om der er en dosis-respons sammenhæng mellem antallet af børn og risikoen for testikelkræft.

8. Beregn ud fra tallene i tabel 1 odds ratio med tilhørende 95% konfidensinterval for testikelkræft blandt mænd som er fædre til 0 børn sammenlignet med mænd som er fædre til  $\geq 1$  barn. Hvordan fortolkes denne odds ratio og det tilhørende 95% konfidensinterval?

**(15 point)**

OR=1,77 (95% CI 1,41-2,23). Se nedenstående tabel.

	Testikelkræft	Rask kontrol	Total	Odds	Odds ratio
0 børn	282	293	575	0,96	1,77
$\geq 1$ barn	232	427	659	0,54	1 (ref.)

<b>SE (ln OR)</b>	0,12				
<b>ln OR</b>	0,57				
<b>LCL</b>	1,41				
<b>UCL</b>	2,23				

Fortolkning: Odds for at få testikelkræft er 77% højere blandt mænd med 0 børn sammenlignet med mænd med  $\geq 1$  barn. Egentlig er det mest rigtigt at odds for at have 0 børn er 77% forøget blandt mænd med testikelkræft, men det fortolkes oftest den anden vej rundt. 95% CI viser at vi med 95% sandsynlighed kan afvise at odds er ens i de sammenlignede grupper.

9. I analyserne medregner forfatterne ikke børn født i indtil 2 år før diagnosetidspunktet. Diskutér hvorfor.

**(9 point)**

*Den seksuelle aktivitet og dermed fertiliteten er med stor sandsynlighed nedsat i perioden op til diagnosetidspunktet. For at reducere risikoen for omvendt kausalitet dvs. at testikelcancer medfører lav fertilitet frem for at lav fertilitet medfører testikelcancer, vælger forfatterne arbitrært en grænse på 2 år.*

10. Hvad viser figuren på side 561, og hvordan vil du tolke figurens resultater?

**(8 point)**

*Figuren viser den gennemsnitlige aldersspecifikke (i fem-års aldersgrupper) fertilitet blandt cases og kontroller. Af figuren ses det at fertiliteten er højere blandt kontroller end blandt cases i alle aldersgrupper, men at forskellen mellem grupperne bliver mere udtalt med stigende alder. Dette tyder på at alder er en effektmålsmodifikator i associationen mellem subfertilitet og testikelcancer. Der er dog ikke lavet et formelt test for effektmålsmodifikation.*

11. Hvem mener du udgør studiets hhv. studiepopulation, kildepopulation, og målpopulation. Begrund dit valg?

**(8 point)**

*Studiepopulation: 720 udvalgte danske mænd uden testikelcancer som er født i perioden 1916-1970, og 514 mænd født i samme periode som blev diagnosticeret med incident testikelcancer i perioden 1986-1988. Studiepopulationen er de mænd som studeres.*

*Kildepopulation: Alle danske mænd i alderen 16-72 år. Kildepopulationen er den population som giver ophav til cases, hvilket i dette tilfælde er alle danske mænd i den givne alder.*

*Målpopulation: Alle mænd i alderen 16-72 år. Målpopulationen er den population som forfatterne ønsker at generalisere resultaterne til, hvilket i dette tilfælde kan være alle mænd i den givne alder. Hvis studiets fund skyldes en biologisk sammenhæng der påvirkes af f.eks. miljø, kan målpopulationen f.eks. være mænd i vestlige samfund der ligner Danmark.*