

Tentamen, modul 4, biostatistik og epidemiologi, forår 2025

Slidgigt i hoften (hofteartrose) kan være meget invaliderende for folk. Det giver smerter og nedsat bevægelighed, og det kan påvirke ens livskvalitet.

Opgave A

For at identificere risikofaktorer for hofteartrose designede nogle forskere et studie med udgangspunkt i en engelsk region. De fandt patienter, der stod på venteliste til at få en kunstig hofte pga. hofteartrose.

For hver patient forsøgte man at finde fire mennesker med tilsvarende alder og køn, som var tilknyttet den samme praktiserende læge som hoftepatienten. Med hjælp fra de praktiserende læger fandt man kontroller til i alt 612 hoftepatienter. Kontrollerne måtte ikke tidligere være blevet opereret i hoften. Alle deltagere i studiet modtog et spørgeskema om tidligere sygdomme, livsstil og fritidsaktiviteter.

Spørgsmål 1. Hvilket studiedesign er benyttet? Begrund dit svar?

Svar (6 %):

Studiedesign: Case-kontrolstudie

Begrundelse:

- Man tager udgangspunkt i udfald (hofteartrose: ja/nej) og bestemmer herefter eksponeringer tilbage i tiden vha. spørgeskema.
- Der findes passende kontroller til cases.

Spørgsmål 2. Hvad er vigtigt, når man udvælger kontroller?

Svar (2 %):

- Kontroller skal findes i samme kildepopulation, som man har fundet cases, dvs. de skal gerne minde om hinanden på alle andre punkter end udfaldet.
- (Kontroller skal være i risiko for at få det udfald, cases er valgt på. I dette tilfælde måtte de ikke have hofteartrose eller være blevet opereret i hoften)

Spørgsmål 3. Foreslå op til to andre studiedesigns, der kunne undersøge enten flere eller en specifik risikofaktor for hofteartrose. For hvert design, giv en kort beskrivelse af hvordan man eksempelvis kunne rekruttere og måle på deltagerne.

Svar (6 %):

- Kohorte: hvis man havde en specifik ting, man ville undersøge som risikofaktor, kunne man udvælge folk baseret på +/- eksponering af dette og undersøge, hvor mange der fik hofteartrose
- Tværsnit: man kunne sende tilsvarende spørgeskema til en masse mennesker, hvor man ikke udvalgte dem på hofteartrose eller ej. Man kunne høre om generel livsstil, sygdomme, arbejde, motion mm og om de så havde hofteproblematik
- RCT: I fald man har en specifik potentiel risikofaktor i tanke som kan gives som intervention og som ikke er problematisk at intervenere med, kunne man rekruttere passende deltagere og inddеле dem tilfældigt i to grupper, hvor den ene gruppe blev udsat for interventionen (den potentielle risikofaktor), mens der ikke blev inter文neret i den anden gruppe. Interventionen skal kunne gives etisk forsvarligt.

Følgende tabel viser nogen resultater fra studiet:

BMI for 10 år siden	Mænd		Kvinder	
	Hofteartrose	Ingen hofteartrose	Hofteartrose	Ingen hofteartrose
$\geq 25 \text{ kg/m}^2$	130	112	228	198
$< 25 \text{ kg/m}^2$	80	98	174	204

Spørgsmål 4. Beregn et passende associationsmål for hhv. mænd og kvinder. Fortolk associationsmålene.

Svar (8 %):

Associationsmål:

Enten "BMI ≥ 25 " som reference:

Mænd (normalt vs. højt BMI): $OR = \frac{80 \times 112}{130 \times 98} = 0,7032967 \approx 0,70$

Kvinder (normalt vs. højt BMI): $OR = \frac{174 \times 198}{228 \times 204} = 0,74071207 \approx 0,74$

Fortolkning:

Odds for hofteartrose for mænd med normalt BMI er 0,70 x så stort i forhold til BMI > 25

Odds for hofteartrose for kvinder med normalt BMI er 0,74 x så stort i forhold til BMI > 25

Eller "BMI < 25" som reference:

Mænd (højt vs. normalt BMI): $OR = \frac{130 \cdot 98}{80 \cdot 112} = 1,421875 \approx 1,42$

Kvinder (højt vs. normalt BMI): $OR = \frac{228 \cdot 204}{174 \cdot 198} = 1,3500522 \approx 1,35$

Fortolkning:

Odds for hofteartrose for mænd med højt BMI er 1,42 gange så stort (42% større end) som blandt mænd med BMI < 25

Odds for hofteartrose for kvinder med højt BMI er 1,35 gange så stort (35% større end) blandt kvinder med BMI < 25

Dvs. overordnet er der større risiko for hofteartrose, når ens BMI er højt.

Spørgsmål 5. Beregn om der er signifikant forskel på risiko for hofteartrose blandt mænd med BMI over og under 25 kg/m². Opstil nulhypotese, brug passende test, find frihedsgrader og p-værdi og fortolk resultatet.

Svar (12 %):

Nulhypotese: ingen forskel på risiko for hofteartrose i de to grupper

Passende test: χ^2 -test

Observeret

	Hofteartrose	Ingen hofteartrose	Total
BMI			
< 25	80	98	178
≥25	130	112	242
Total	210	210	420

Forventet tabel

	Hofteartrose	Ingen hofteartrose	Total
BMI			
< 25	89,0	89,0	178
≥25	121,0	121,0	242

Total	210 (50%)	210 (50%)	420
-------	-----------	-----------	-----

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E} = \frac{(80 - 89)^2}{89} + \frac{(130 - 121)^2}{121} + \frac{(98 - 89)^2}{89} + \frac{(112 - 121)^2}{121} = 3,15906769 \approx 3,16$$

$$\chi^2 = \frac{n \times (d1 \times h0 - d0 \times h1)^2}{d \times h \times n1 \times n0} = \frac{420 \times (80 \times 112 - 130 \times 98)^2}{210 \times 210 \times 178 \times 242} = 3,16$$

Frihedsgrader for 2x2-tabel = 1

P-værdi, tabel A5: Da $2,71 > X^2 > 3,84$, er p mellem 0,05 og 0,10.

Konklusion: $p > 0,05$, og der er således ikke signifikant forskel på risikoen for hofteartrose i de to grupper ("BMI ≥ 25 " vs "BMI < 25 ").

Spørgsmål 6. Andre variable som f.eks. motion, livsstil, arbejde og rygning kan have betydning for at udvikle hofteartrose. Hvad kalder man med et epidemiologisk ord disse variable?

Svar (2 %):

Confoundere.

Opgave B

Hvis hofteartrose bliver for invaliderende eller smertefuld, kan man tilbydes en operation, hvor hoften udskiftes med et kunstigt led. Har man behov for operation pga. hofteartrose i begge hofter, kan det enten gøres i én samlet operation eller ad to omgange med nogen måneders ventetid mellem operationerne. Man ønskede at undersøge, om det gør en forskel for patienterne, om udskiftningen sker i én eller to separate operationer.

Patienter med hofteartrose i begge hofter blev inkluderet i studiet. Hvis de opfyldte bestemte kriterier (bl.a. alder, blodprøver og sygdomshistorik), blev de tilbudt hofteoperation med udskiftning af begge hofter i samme operation (OP1). Hvis enkelte kriterier ikke var opfyldt, eller patienten selv ønskede det, blev de tilbudt to hofteoperationer ad to omgange (OP2).

I alt gennemgik 84 patienter OP1, dvs kun én operation. De blev sammenlignet med 84 patienter, der gennemgik OP2, dvs. to operationer. Herefter blev patienterne fulgt i op til 12 år, og man registrerede, hvilken gruppe der fik flest komplikationer efter deres operation(er).

Spørgsmål 7. Hvilket studiedesign er benyttet? Begrund dit svar. Hvad er hhv. eksponering og udfald i studiet?

Svar (6 %):

Studiedesign.

Kohorte.

Begrundelse:

Man udvælger folk på baggrund af to typer operation (eksponering) og følger dem over tid for at se, hvilke komplikationer (udfald) der opstår.

I OP1 gruppen var gennemsnitsalderen 62,5 år (SD 9,6), mens den for OP2 var 65,2 (SD 9,3).

Spørgsmål 8. Beregn middeldifferencen i alder. Opstil en nulhypotese og passende test til at estimere, om der er signifikant forskel i alder i de to grupper. Beregn både p-værdi og et 95% konfidensinterval. Fortolk resultatet.

Svar (12 %):

Middeldifference (OP2 vs OP1): $\bar{x} = \bar{x}_1 - \bar{x}_0 = 65,2 - 62,5 = 2,7$ år

$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$, altså ingen forskel (i middel) i alder ved operation

Test: Uparret t-test

$$t(x) = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{SE(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}$$

$$SE = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \times SD_1^2 + (n_2 - 1) \times SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} \times \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

$$SD_{fælles} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \times SD_1^2 + (n_2 - 1) \times SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} = \sqrt{\frac{(84 - 1) \times 9,6^2 + (84 - 1) \times 9,3^2}{84 + 84 - 2}} = 9,4511904 \approx 9,45$$

$$SE = \sqrt{\frac{(84 - 1) \times 9,6^2 + (84 - 1) \times 9,3^2}{84 + 84 - 2}} \times \sqrt{\frac{1}{84} + \frac{1}{84}} = 1,4583503 \approx 1,46$$

$$t(x) = \frac{65,2 - 62,5}{1,46} = 1,85140698 \approx 1,85$$

Frihedsgrader: $84 + 84 - 2 = 166$

P-værdi (tabel A3): da $|t(x)| = 1,85$ ligger mellem 1,66 og 1,98 (ved 120 frihedsgrader) er P mellem 0,05 og 0,10.

(NB: Approksimativ formel for konfidensinterval: $95\% CI = (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \pm t' \times SE = 2,7 \pm 1,96 \times 1,46 = [-0,18; 5,58]$)

Konklusion: da P ikke er $< 0,05$ kan vi ikke forkaste nulhypotesen. Vi må således acceptere, at alderen i middel kan være ens i de to grupper.

(NB: Når vi beregner CI er 0 indeholdt i dette, dvs. med 95% sandsynlighed ligger den sande middelværdidifferens mellem -0,18 og 5,58 og kunne således godt være 0. Der er ikke signifikant forskel på alder i de to grupper).

Spørgsmål 9. Vil man helst have, at gennemsnitsalderen for de to grupper er ens eller forskellig? Begrund dit svar med udgangspunkt i dette studie.

Svar (5 %):

Vi ser helst, at to grupper, vi sammenligner, er ens på alder. For ellers kunne det være med til at forklare en eventuel forskel, vi ser i resultater, altså, alder kan være en konfounder.

I dette studie får folk selv lov til at bestemme. Det kan være afgørende for deres valg, om de er friske – og måske yngre, om de f.eks. kan overskue én større operation eller foretrækker to ”mindre”. Hvis alder så samtidigt er en selvstændig årsag til komplikationer efter operationen, vil alder være en konfounder.

Man sammenlignede også de to grupper ved studiets start på en række andre faktorer. Resultatet fremgår af nedenstående tabel:

	"OP1" vs "OP2"			"OP1" vs "OP2"	
	$\bar{x}_1 - \bar{x}_0^\dagger$	95%-konfidensinterval		PPR ^{††}	95%-konfidensinterval
BMI (kg/m ²)	0,81	(-1,91 ; 1,31)	Ryger	1,48	(1,06 - 2,07)
Blodtab under operation (ml)	-951	(-1223 ; -679)	Forhøjet blodtryk	0,58	(0,44 - 0,77)
Varighed af operation (min)	24,0	(14,2 ; 33,8)	Kvinder	0,96	(0,76 - 1,22)

[†] $\bar{x}_1 - \bar{x}_0$ svarer til "OP1" minus "OP2"

^{††} PPR svarer til prævalens i OP1-gruppen divideret med prævalens i OP2-gruppen

Spørgsmål 10. Angiv for hvilke af disse faktorer der er tale om en signifikant forskel på de to grupper.

Svar (6 %):

Der er signifikante forskelle på de to grupper (OP1 vs OP2) på følgende faktorer:

- Blodtab under operation (signifikant lavere i OP1 gruppen)

- Varighed af operation (signifikant højere i OP1 gruppen)
- Ryger (signifikant flere i OP1 gruppen)
- Forhøjet blodtryk (signifikant færre i OP1 gruppen)

Opgave C

Et studie undersøgte patienter, der havde fået foretaget hofteoperationer i perioden 1995 til 2017. Formålet var at identificere risikofaktorer for efterfølgende infektioner inden for de første 90 dage efter operationen – herunder lungebetændelse, urinvejsinfektion og infektion i hoften. I opgaven anvendes betegnelsen ”infektioner” som en samlet betegnelse for disse tre typer af infektioner.

Man ønskede blandt andet at undersøge, om det at bo alene – sammenlignet med at være samlevende - havde betydning for risikoen for infektion.

I alt boede 33.105 patienter alene, mens 63.659 havde en samlever. Efter 90 dage havde 1.559 af de enlige patienter fået en infektion, sammenlignet med 728 blandt de samlevende.

Spørgsmål 11. Brug et passende hyppighedsmål til at beregne hyppigheden af infektioner hos hhv. folk, der bor alene, og hos samlevende.

Svar (4 %):

$$KIP_{90\text{ dage,alene}} = \frac{1559}{33105} = 0,047 \sim 4,7\%$$

$$KIP_{90\text{ dage,samlever}} = \frac{728}{63659} = 0,011 \sim 1,1\%$$

Spørgsmål 12. Sammenlign hyppigheden af infektioner i de to grupper ved at beregne passende associationsmål (et eller flere). Fortolk dette/disse associationsmål.

Svar (8 %):

$$RR = \frac{KIP_{90\text{-alene}}}{KIP_{90\text{-samlever}}} = \frac{0,047}{0,011} = 4,12$$

Dvs. risikoen for infektion er 4,12 x så stor for folk, der bor alene sammenlignet med folk, der bor sammen med nogen.

Hvis det regnes med ”alene” som reference, er $RR = 0,24$, dvs risiko for infektion er 0,24 x så stor for folk, der har samlevende, sammenlignet med folk, der bor alene.

$$RD = KIP_{90-alene} - KIP_{90-samlever} = 0,047 - 0,011 = 0,036$$

Dvs. blandt 100 patienter, der bor alene, vil 3,6 flere få infektioner sammenlignet med 100 patienter, der har samlever. Ud af 1000 patienter, der får infektioner efter hofteoperationer, tilskrives det for 36 personer det at bo alene.

Opgave D

Et studie undersøgte patienter med hofteartrose ét år efter, de var blevet opereret og havde fået indsat en kunstig hofte. Alle patienter havde kun fået hofteoperation i den ene hofte. Formålet med studiet var at undersøge, hvor hyppigt patienter falder efter en hofteoperation, og hvilke risikofaktorer der er forbundet med fald.

For at kunne deltage skulle man være over 60 år og være i stand til at gå mindst 10 meter uden støtte fra andre personer. Patienter, der var blevet hofteopereret af andre årsager end hofteartrose (eksempelvis en brækket hofte) blev ekskluderet.

Journaler på 305 patienter blev screenet, men kun 136 patienter opfyldte kriterierne og blev inviteret til at deltage. Af de 136 inviterede, ønskede 108 at deltage. De blev herefter indkaldt til et interview og en undersøgelse med fokus på aktuelle risikofaktorer - og blev samtidig spurgt, om de havde oplevet fald siden operationen.

Spørgsmål 13. Nævn to grunde til, at man udvælger folk i studier på baggrund af kriterier. Hvorfor skal man fx kunne gå mindst 10 meter for at være med i dette studie? Hvorfor er alder relevant?

Svar (6 %):

- Man prøver at sammenligne så ens folk som muligt. Så man fx ikke sammenligner 30- og 80-årige eller folk med forskellige sygdomme.
- Folk skal være i risiko for at få en sygdom – eller et udfald. Her skal de fx alle være opereret et år før. Udfald i studiet er ”fald efter hofteoperation”
- De skal kunne gå 10 meter. Der kan være forskel på, hvor ofte man falder, hvis man slet ikke kan gå, og hvis man fx kan gå 1000 meter.

Spørgsmål 14. Hvilket studiedesign er benyttet? Begrund.

Svar (6 %):

Studiedesign: Tværsnitstudie

Begrundelse:

- Man tager udgangspunkt i en gruppe af opererede hoftepatienter (så ikke udgangspunkt i udfald: fald efter operation).
- Udfald og eksponering (risikofaktorer) bestemmes på samme tid

I alt 25 personer rapporterede fald indenfor det seneste år.

Spørgsmål 15. Beregn et passende hyppighedsmål.

Svar (3 %):

Prævalens af fald: $25/108 = 0,231 = 23,1\%$

Opgave E

Ved hofteoperationer kan man anvende proteser, hvor det kunstige led består af metal mod metal. Denne type protese kan frigive små mængder metal, hvilket i nogle tilfælde kan føre til dannelsen af en pseudotumor.

Flere steder tilbyder man livslang opfølgning af patienter med denne type protese, hvor man regelmæssigt foretager MR-scanninger for at opdage eventuelle lokale vævsreaktioner.

Da denne opfølgning er både dyr og tidskrævende, ønskede et studie at undersøge, om ultralyd kunne anvendes som et alternativ til MR-scanning.

Studiet bestod af 205 patienter. Fund på MR (MR positiv) betegnes som sande.

	MR positiv	MR negativ
Ultralyd positiv	46	9
Ultralyd negativ	4	146

Spørgsmål 16. Beregn sensitiviteten, specificiteten og den positive prædiktive værdi. Fortolk alle tre størrelser ud fra studiets undersøgelsesmetoder.

Svar (8 %):

Sensitivitet = $SP/(SP + FN) = 46/(46+4)=0,92$

Blandt personer med pseudotumorer,
tester 92% positive med ultralydsscanning

Specificitet = $SN/(SN + FP) = 146/(146+9)=0,94$

Blandt personer uden pseudotumorer,
tester 94% negative med ultralydsscanning

$$PPV = SP/(SP+FP) = 46/(46+9) = 0,84, 84\%$$

PPV på 84%: hvis ved ultralyd screener blandt hofteopererede med metal-mod-metal-led, og finder 100 personer med positivt resultat, så vil 84 af dem være sande positive (de vil have pseudotumor), mens de resterende 16 vil være falsk positive (de har ikke en pseudotumor).