

Vedlegg til innsending av revidert hovedoppgave skrevet av Aslaug Marie Egeland Sætre og Julie Cornelia Meen

Vi har i samråd med våre veiledere svart på tilbakemeldingene punktvis i dette vedlegget og gjort endringene i ny versjon av oppgaven som ligger vedlagt.

I denne oppgaven har studentene sett på kliniske og mikrobiologiske data hos 235 barn i Sør Trøndelag som har fått påvist influensavirus i perioden 2006-2017. Studentene har, så vidt vi kan forstå, mottatt et datasett med en rekke variabler, der data er innhentet og lagt inn i en database av andre medarbeidere i forbindelse med et stort forskningsprosjekt på luftveisinfeksjoner hos barn («Luftveisprosjektet») ved NTNU/St. Olavs Hospital. Datasettet er av høy kvalitet, og problemstillingene og mange av resultatene er interessante. Studentene har gjort omfattende statistiske analyser i dataprogrammet SPSS og har lært mye av den prosessen. Oppgaven har svært omfattende analyser av forskjeller mellom grupper som er gjort både innad i studiegruppen (mellom innlagte og polikliniske) og mellom studiegruppen og en kontrollgruppe. Selve oppgaven har imidlertid en del svakheter både i språklig presentasjon og innhold.

Sammendrag

Hensikten med studien sammenfattes på en klar og oversiktlig måte under Bakgrunn. Hovedformålet med oppgaven har vært å studere forekomst, kliniske og mikrobiologiske forhold og behandling (av influensa hos barn). Det burde imidlertid spesifikt nevnes at dette kun studeres hos den lille andelen barn som henvises til sykehus for luftveisinfeksjon.

Svar: Vi har presisert dette i tittel, i avsnittet «Bakgrunn» i sammendraget og flere steder i teksten.

Materiale og metode fremstår som i overensstemmelse med hensikten med studien.

Noen av resultatene stemmer ikke med det som oppgis i resultat-delen av oppgaven (bl.a. OR for innleggelse versus poliklinikk konsultasjon 2,8 (KI 1,4-5,6) ved alder under 1 år versus OR 2,59 (KI 1,18-5,66) oppgitt i tabell 4.)

Svar: Vi har kontrollert alle tall i tekst og tabeller.

Det oppgis også at det blant innlagte barn var en sammenheng mellom alvorlig sykdom og det å ha en NLVI.

Svar: Våre analyser viser statistisk signifikante tall mellom det å ha en NLVI og alvorlig sykdom i multivariabel analyse (OR 4,45, 95 % KI [1,61 – 12,3]) blant alle henviste barn med de 235 influensasepisoder, hvilket er korrigert.

I tittelen til Tabell 5 ser det ut til at dette ikke er blant de innlagte, men blant alle de 235 inkluderte i studiegruppen.

Svar: Se ovenfor. Tittelen i tabell 5 er korrigert slik at det skal være mer presist. Vi har for øvrig presisert titler i alle tabellene slik at det skal være mer intuitivt og presist hvor mange som inngår i analysene.

I konklusjonen presenteres resultater fra kontrollgruppen uten at disse er nevnt under resultater.

Svar: Vi har omformulert konklusjonen slik at den samsvarer bedre med resultatene vi har presentert.

Det oppgis bl.a. at det ikke var større andel barn med kronisk sykdom i studiegruppen enn i kontrollgruppen. I tabell 1 fremgår det imidlertid at det var en signifikant større andel med kronisk sykdom i studiegruppen sammenlignet med kontrollgruppen (30 vs. 22%; $p=0.025$).

Svar: Vi har korrigert dette gjennom hele oppgaven.

Det angis også i konklusjonen at alvorlig forløp av influensasykdom var hyppigere hos barn under 1 år. Dette resultatet gjenfinnes ikke i tabell 5, verken i uni- eller multivariatanalysen.

Svar: Tanken var at barn under 1 år ble hyppigere innlagt og vi har tenkt at det å bli innlagt kan tyde på mer alvorlig sykdom. Vi har nå presisert at barn under 1 år ble hyppigere innlagt, men at de ikke hadde alvorlighetsskår ≥ 3 hyppigere enn eldre barn.

Man nevner heller ikke at kodeteksjon av bakterier var omtrent like hyppig i kontrollgruppen som i gruppen inkluderte barn.

Svar: Dette er nå kommentert i diskusjonen i avsnitt 5.4 Alvorlig sykdom.

Bakgrunn og formål med oppgaven

Formålet med oppgave er godt beskrevet. Vi stusser imidlertid på beskrivelsen i andre avsnitt der det står at kun 20% av barn og kun 5-10% av voksne utvikler/rapporterer å ha symptomer ved en influensainfeksjon. I litteraturen er det i en stor systematisk oversikt fra 2015 angitt at i gjennomsnitt er det bare 16 (13-19) % av influensainfeksjoner som er asymptomatiske. I andre publikasjoner angis det at alt fra kun 5% til opp mot 50% kan være asymptomatiske. Dvs. at minst halvparten av de med influensa, og oftest flere, utvikler symptomer. Det er ganske andre tall enn de Sætre og Meen presenterer. Vennligst forklar denne diskrepansen.

- The fraction of influenza virus infections that are asymptomatic: a systematic review and meta-analysis. Epidemiology. 2015 Nov; 26(6): 862–872.

Svar: Formålet med disse setningene var ikke å si at kun 20 % av barn og 5-10 % av voksne med influensainfeksjon utvikler symptomer, men at 20 % av alle barn og 5-10 % av alle voksne utvikler symptomer på influensa årlig. Vi har valgt å ta ut dette.

Innledning

Innledningen dekker de nødvendige tema, men kunne vært noe mer omfattende, særlig delen om virologi. Beskrivelsen av Virologi er meget kort. Det ville vært naturlig at man kort beskrev hva betegnelsene H og N betyr. Videre ville de vært naturlig at begrepene antigen drift og antigen shift nevnes, da dette er sentralt i forbindelse med nye influensapandemier, f.eks svineinfluensa som oppsto midt i studieperioden 2006-2017.

Svar: Avsnitt 2.1 Virologi og mikrobiologiske metoder er utdypet med mer informasjon om influensavirusets struktur og hvordan antigen drift og shift påvirker mutasjon av influensa og mulige influensapandemier.

Hospitaliseringsrate: Her refererer man konsekvent til tall per 100 000 barn i studier fra Finland og Polen (presenteres i ulike steder), mens de i sine egne data rapporterer hospitaliseringsrate per 1000 barn. Hvorfor?

Svar: Vi har endret dette til hospitaliseringsrater per 100 000 barn i avsnitt 4.2

Hospitaliseringsrater og videre i oppgaven.

Risikofaktorer: Definisjonen av prematuritet er fødsel før svangerskapsuke 37 (ikke 36).

Svar: I luftveisprosjektet var prematuritet definert som fødsel før uke 36. Selve GA var ikke registrert og derfor kan vi ikke regne det om til 37 uker. Dette er presisert i avsnitt 3.4 Kronisk sykdom og prematur fødsel og avsnitt 6 Styrker og svakheter ved studien.

Siste setning på side 10 «deriblant» betyr?

Svar: Dette var en skrivefeil og er fjernet.

Det kunne med fordel også vært inkludert et avsnitt om prøvetaking og analyser av nasofarynksprøve hos barn. Hvordan tas prøven? Er det ubehagelig? Hvordan analyseres den? Hva er sensitivitet? Vet man hvor lenge en person er PCR positiv for influensavirus etter at man er blitt klinisk frisk?

Svar: Vi har inkludert et avsnitt om analyser (avsnitt 2.1 Virologi og mikrobiologiske metoder) som forklarer generelt rundt PCR-metoden. Informasjon om hvordan prøven tas og analyseres ved St. Olavs forklares i avsnitt 3.7 Laboratoriediagnostikk. Vi har ikke nøyaktige data for sensitivitet for PCR ved St. Olavs hospital, men har funnet at sanntids-PCR for influensa har høy sensitivitet og spesifisitet. Det er skrevet om hvor lenge man er positiv i avsnitt 2.1 Virologi og mikrobiologiske metoder.

Materiale og metode

Denne delen er stort sett godt beskrevet.

Noen spørsmål:

Figur 1 viser de inkluderte med influensa, men hva med kontrollgruppen?

Svar: Vi har i tekstformat beskrevet antall barn kontrollgruppen besto av, hvor mange som hadde influensavirus samt eksklusjonskriterier i avsnitt 3.1 Luftveisprosjektet.

Det fremgår i første avsnitt at antall inkluderte i studiegruppen referer til antall henviste luftveiseepisoder med påvist influensavirus, ikke antall barn. Vi klarer ikke å gjenfinne noe sted i oppgaven i hvor stor grad noen barn er henvist med flere luftveiseepisoder. I store deler av teksten og figurer/tabeller betegnes også antall/n med «barn» slik at det er umulig å vite om enkelte barn (ex. med spesielle risikofaktorer) har vært innlagt gjentatte ganger. Vi finner heller ikke dette kommentert i diskusjonen.

Svar: Vi ser at dette kan virke uklart. Vi har gjort en grundig gjennomgang av datamaterialet og fant 235 episoder med influensavirus fra 231 barn. Fire barn var innlagt med influensavirus flere ganger, hvorav tre av barna var innlagt to ganger og ett barn var innlagt tre ganger. I luftveisprosjektet brukte man en grense på minst 14 dager for å registrere som 2 luftveiseepisoder. Barnet som var innlagt tre ganger ble de 2

ganger innlagt med fem dagers mellomrom, men ble registrert som to sykdomsepisoder i datafilen til Luftveisprosjektet. Dette er en mangel i materialet vi fikk tildelt, som vi har opplyst Luftveisprosjektet om. Dette kommenterer vi som en feil i diskusjonen avsnitt 6 Styrker og svakheter ved studien. Denne feilen ble oppdaget såpass sent at vi ikke hadde mulighet til å fullføre alle analyser på ny.

I avsnitt 3.5 er det angitt at man har studert ulike risikofaktor som kan føre til alvorlig sykdom. Det hadde vært fint med en noe mer detaljert begrunnelse for valg av risikofaktorer både her og som begrunnelse for sammenlikningene mellom studiegruppe og kontrollgruppe.
Svar: Risikofaktorene er valgt ut på bakgrunn av litteratursøk og diskutert i henhold til klinisk skjønn sammen med veileder. Vi har skrevet mer om faktorene i avsnitt 2 Innledning.

Det er angitt at varighet av innleggelse er analysert som en mulig risikofaktor for alvorlig sykdomsforløp i studiegruppen. Samtidig er varighet av innleggelse inkludert i den kombinerte variabelen som definerer alvorlighet av sykdom (altså utfallsvariabelen). Dette er problematisk og bør i det minste kommenteres i diskusjonen. Sesongvariasjon er også analysert som en potensiell risikofaktor uten at dette er definert nærmere.

Svar: I luftveisprosjektet fant man ut at det var dårlig sammenheng mellom hvor lenge korte opphold varte og om det var kalt poliklinikk eller innleggelse. Derfor definerte man poliklinisk som < 24 timer og innleggelse som > 24 timer. I tabell 4 har vi sett på faktorer som er assosiert med innleggelse versus poliklinikk, men her er ikke alvorlighetsskår med som risikofaktor. I tabell 5 ser vi på faktorer som er assosiert med alvorlighetsskår >75% percentilen vs <75% percentilen. Her er ikke poliklinikk vs innleggelse og varighet av oppholdet risikofaktor. Veilederne synes det er greit å gjøre det slikt, så vi har ikke omtalt det som noe problem i diskusjonen.

Vi har valgt å benytte «Vinterhalvår» istedenfor «Sesongvariasjon». Vinterhalvår er nå formulert med fotnoter i tabellene. Variabelen er definert i to kategorier.

Varighet av innleggelse er angitt som > 5 dager for alvorlig sykdom i Materiale og metode, men > 3 dager i Sammendraget. Hva er rett?

Svar: Dette er korrigert. ≥ 5 dager er riktig.

Påvisning av *H. influenza*, *moraxella* og *pneumokokker* i neseprøve kan jo bare representere bærerskap. Hvorfor er kodeteksjon av bakterie regnet inn som risikofaktor når det var omtrent samme grad av kodeteksjon i kontrollgruppen? Og ingen forskjell i kodeteksjon av *H. influenza*, *moraxella* og *pneumokokker* mellom de innlagte og de som ble behandlet poliklinisk. Dette bør i det minste kommenteres i diskusjonen.

Svar: Det er ofte bakterier i øvre luftveier hos små barn (kolonisering). Veileder anbefalte å ta med bakterievekst i beregningene. Det var tilnærmet lik hyppighet av bakterier mellom de med influensa og kontroller. Det var også nokså lik vekst av enkelt bakterier i gruppen med influensa blant innlagte/polikliniske og ved alvorlighetsskår $< 3/\geq 3$ (bortsett fra *H. influenzae*), men dataene var statistisk signifikante i begge analyser når man analyserte bakterievekst som gruppe. I multivariabel analyse var bakteriell vekst også signifikant i tillegg til utvikling av NLVI (tabell 4 og 5). Det passer med at under influensa kan aspirasjon av bakterier føre til NLVI og alvorlig sykdomsforløp. Dette er omtalt i diskusjonen avsnitt 5.4 Alvorlig sykdom.

Hva var de diagnostiske kriteriene som skilte faryngitt fra tonsillitt i denne studien? Klinisk kan det være vanskelig å skille disse tilstandene fra hverandre hos barn, særlig hos barn i 1-3 års alderen.

Svar: Diagnosekodene er satt av behandlende lege uten noen spesifikke retningslinjer hva omhandler studien. Dette er en mulig feilkilde som nå er diskutert i avsnitt 6 Styrker og svakheter ved studien.

Under 3.7 er det angitt at «Prøvene ble i tillegg dyrket for både virus og bakterier i standard cellekulturer». Bakterieprøvene ble vel neppe dyrket i cellekulturer?

Svar: I Luftveisprosjektet ble alle prøver dyrket for bakterier i vanlige skåler og derav har vi presisert dette under 3.7 Laboratoriediagnostikk.

Resultater

Resultat-delen er svært omfattende (og dermed litt vanskelig å følge), og mange resultater som fremstilles i tabell-form er også gjengitt i tekst. Med rammen for en studentoppgave kan dette aksepteres selv om det ikke vil bli akseptert i et artikkel-format.

Man kan diskutere om det er riktig å beregne OR ved sammenligning av alle inkluderte med influensa versus en selektert kontrollgruppe innlagt for elektiv dagkirurgi som neppe kan

anses å representere et normalmateriale. Funnene blir jo rare hvis man skal tolke de, se f.eks odds ratio for epilepsi/CP og hjertesykdom. Dette bør kommenteres i diskusjonen.

Svar: I Luftveisprosjektet er vi blitt forklart at det var for ressurskrevende å inkludere en kontrollgruppe av normale barn og derav er det brukt barn innlagt til elektiv kirurgi (ikke øre- nese- eller halsoperasjoner). Men de var inkludert over samme periode. De viktigste analysene i studien ble gjort alene på gruppen av influensasyrke barn det vil si kontrollgruppen er ikke så viktig, men vi har beholdt den. Vi har valgt å kommentere dette i diskusjonen avsnitt 6 Styrker og svakheter.

Under svineinfluensa pandemien var det mange påviste barn med influensa A, og det kan tyde på mindre immunitet. Var det forskjeller i alvorlig sykkelighet blant de 37 barna som ble diagnostisert i den sesongen (2009) mot resten av perioden?

Svar: 5 barn av totalt 37 i 2009 utviklet alvorlig sykdomsforløp (13,5 %). Totalt blant alle barn med influensa var det 39 barn (16,5 %) som hadde alvorlig sykdom. Dette er ikke inkludert i teksten da vi har mange nok data fra før og formålet ved oppgaven ikke omhandler svineinfluensasapandemien spesifikt.

Figur 3 viser at man nesten ikke så Influenza A hos barn i 2010 og 2011 etter svineinfluensa-sesongen i 2009. Dette er et interessant funn som ikke er kommentert i Diskusjonen.

Svar: Dette har vi tatt med i diskusjonen nå i avsnitt 5.3 Hospitaliseringsrater og sesongvariasjoner.

Hvert tiende barn hadde $SpO_2 < 93\%$ (side 20) mens hvert fjerde barn hadde behov for O_2 tilskudd (side 22). Dette er litt pussig og bør tas opp i diskusjonen.

Svar: Saturasjonsmålingene i tabell 2 var målt ved innkomst. Vi har derfor endret dette til « $SaO_2 \leq 92\%$ ved innkomst». Oksygenbehovet er dekkende for hele oppholdet og kan ha oppstått senere selv om det var $SaO_2 > 92\%$ ved innkomst.

Hva var CRP verdiene på den tredjedelen av barn som fikk antibiotika? Var det omtrent de samme som hadde $CRP > 50\text{ mg/L}$?

Svar: Gjennomsnittlig CRP blant barna som fikk antibiotika var 75 mg/L. Av de 73 barna som fikk antibiotika hadde 34 barn $CRP > 50\text{ mg/L}$. Vi har presentert dataene i 4.4.1 Symptomer og funn, og diskutert dette i 5.2 Kliniske forhold.

Tabeller

Tabell 2: Det antas at variabelen «Unormal respirasjon» er definert som minst et av funnene som er gjengitt i vedlegg 1. For at tabell 2 skal være selvforklarende, må dette defineres i fotnoter. Det samme gjelder «Unormal auskultasjon» (vedlegg 2).

Svar: Tabell 2 er gjort mer presis for å være selvforklarende. Det er lagt til fotnoter slik at det refereres til vedleggene.

Det mangler også fotnoter på tabell 4 og 5 for at tabellene skal være selvforklarende (forklaring av hva som inngår i modellen for multivariatanalysen og enkelte forkortelser).

Svar: Vi har lagt til fotnoter.

Tabell-overskriftene kunne med fordel vært mer presise. Eksempelvis syns vi ikke overskriften på tabell 5 yter innholdet rettferdighet. Dette er en tabell som analyserer risikofaktorer for alvorlig forløpet av influensasykdom.

Svar: Dette er endret.

Overskrift i kolonner med «severity-score» er ikke selvforklarende og må forklares i fotnote. Begrepet (severity) kunne med fordel vært formulert på norsk.

Svar: Begrepet er oversatt til norsk: alvorlighetsskår. Se fotnote til tabell 5 for forklaring.

Diskusjon

Mye av oppgaven er greit diskutert. Noen kommentarer til forbedring (se også tidligere kommentarer).

I Diskusjonen presenteres i andre avsnitt hospitaliseringsrater. De burde vært presentert i Resultat delen (under 4.1 eller 4.2).

Svar: Vi har flyttet hospitaliseringsrater til resultatdelen som foreslått under 4.2 Hospitaliseringsrater.

Og hvorfor presenteres hospitaliseringsrater bare for de med nedre luftveisinfeksjon, og ikke alle barna som ble innlagt?

Svar: Vi er usikre på om datamaterialet inkluderer alle som fikk diagnostisert influensa fra 2006 til 2017 fordi utgangspunktet var barn henvist med luftveisinfeksjon hvor man

fant influensavirus. Derfor valgte vi å beregne insidensrater for luftveisinfeksjoner. Øvre luftveisinfeksjoner, i motsetning til NLVI, underdiagnostisertes ifølge vår veileder i stor grad av legene på barneavdelingen St. Olavs Hospital. Vi har derfor ikke troverdige registerdata på antallet ØLVI som brukes (som nevner) i beregning av insidensrater. Dette har vi tatt med i diskusjonen under 5.3 Hospitaliseringsrater og sesongvariasjon.

Data på hospitaliseringsrater kunne også i Diskusjonen vært sammenlignet med data fra referanse 2,7 og 18 (ikke bare med referanse 21 og 22).

Svar: Vi har lest gjennom kildene og er enige i at disse også kunne vært brukt til sammenligning. Kildene er nå lagt til i avsnitt 5.3 Hospitaliseringsrater og sesongvariasjon.

Det gjentas dels mye av resultatene i Diskusjonen (f.eks nest siste avsnitt side 28). Det bør man unngå.

Svar: Vi har omformulert store deler av diskusjonen og tatt med færre gjentakelser av resultatene.

Pirk side 28: Foreldrerapportert feber angitt til 79% her og 89% i Tabell 2. Bør rettes.

Svar: Dette er rettet opp.

Nesten en tredjedel av barna hadde minst en kronisk sykdom. Men det var en meget vid inklusjon i begrepet kronisk sykdom (inkl. eksem, astma, allergi etc.). Har studentene noen formening om andelen med kronisk sykdom blant dem med influensa kanskje er representativ for hele barnebefolkningen?

Svar: I Diskusjonen under 5.5 Kronisk sykdom har vi forsøkt å diskutere dette. I følge Astma- og allergiforbundet har 15 % av norske barn eksem. I forhold til de andre kroniske sykdommene som CP, epilepsi med mer er dette en betydelig større andel som naturlig nok vil øke antall barn med kronisk sykdom både i studiegruppen, men også i kontrollgruppen. Tallene våre for kronisk sykdom vil dermed kunne være høyere enn i andre studier hvor blant annet eksem ikke er inkludert som kronisk sykdom.

Kun halvparten av barna tok røntgen thorax. Er det grunn til å tro at røntgen thorax er til nytte ved denne diagnosen eller at det heller kan bidra til overbehandling med antibiotika? Kunne vært fint å diskutere.

Svar: Dette er forsøkt diskutert i avsnitt 5.2 Kliniske forhold.

Konklusjon

Det bør utvises varsomhet med å trekke inn momenter i konklusjonen som man ikke har dekning for i egne funn. Mangelen på sammenheng mellom kronisk sykdom og alvorlig sykdomsforløp i dette materialet (kun undersøkt i studiegruppen) forsøkes forklart med at kontrollgruppen i studien sannsynligvis hadde høyere forekomst av kronisk sykdom enn «normalbefolkningen». Dette virker bare forvirrende og har ingen holdepunkt i egne data.

Svar: Vi har justert konklusjonen så den kun baserer seg på våre funn. Se avsnitt 7

Konklusjon.

Det er også høyst tvilsomt om denne studien kan brukes som grunnlag for å anbefale at barn med kroniske sykdommer og premature barn – eller eventuelt alle barn - bør vaksineres mot influensa. I den grad man ønsker å gi anbefaling(er) om vaksinasjoner, bør det i alle fall formuleres slik at det fremgår at det ikke er eget datagrunnlag som begrunner dette.

Svar: Vi har verken data på barn eller mødre som ble vaksinert. Da det ikke var formålet med oppgaven å se på vaksiner har vi valgt å fjerne alt om det.

Generelt

Det er gjennomgående vanskelig å forstå hvilke andeler som oppgis av antall inkluderte og hvilke som oppgis av antall innlagte barn (kun 60% av studiegruppen). Det bør konsekvent presiseres hvilken gruppe andeler er beregnet ut fra. Flere steder i oppgaven henvises det til innlagte pasienter, mens tallene tyder på at det omfatter alle inkluderte (både innlagte og polikliniske).

Svar: Dette er forsøkt presisert gjennom hele oppgaven.

Konklusjon:

Dette er en interessant oppgave om influensa hos barn i perioden 2006-2017 med en fin oversikt over epidemiologiske data samlet inn i Luftveisprosjektet på NTNU. Oppgaven har svært omfattende sammenligninger og avanserte analyser. I formatet til en studentoppgave

kan mange av svakhetene kompenseres ved å kommentere noen av de tilsynelatende motstridende/vanskelig forklarbare funnene i diskusjonen.

Oppgaven har også en del konkrete mangler/feil som bør rettes opp.

Vi har rettet opp feil og mangler i den vedlagte nye versjonen av oppgaven. Vi håper oppgaven er mer presis og at diskusjonen fremstår mer ryddig og enklere å følge.

Med vennlig hilsen

Aslaug Marie Egeland Sætre og Julie Cornelia Meen