



**EUROPEAN PROGRAMME
FOR INTERVENTION
EPIDEMIOLOGY TRAINING**



Opdracht effectmodificatie en confounding

Een gastro-enteritis uitbraak in Zweden

Voorwoord

De in deze opdracht gebruikte studie is ontworpen door de ECDC en verder ontwikkeld als trainingsmateriaal (2010). Deze studie is uitgevoerd door: Zomer TP, de Jong B, Kühlmann-Berenzon S, Nyrén O, Svenungsson B, Hedlund KO, Ancker C, Wahl T, Andersson Y.

Aanpassingen aan dit oefenmateriaal zijn uitgevoerd door Ellen van Jaarsveld (en Caroline van der Starre).

Achtergrond

Op 14 november 2007 werd een uitbraak van gastro-enteritis (GE) gemeld aan het Zweedse Instituut voor Infectiepreventie. 70 individuen, allen werkzaam bij hetzelfde bedrijf, bleken besmet. Alle besmette individuen werkten op dezelfde R&D afdeling, die uit ongeveer 2000 mensen bestond.

Een zogenaamd 'outbreak investigation team' bezocht het bedrijf om de uitbraak in kaart te brengen en de oorzaak te achterhalen. Op 15 november 2007 was het aantal besmette individuen gestegen naar 375. De meest gerapporteerde symptomen waren overgeven, diarree, misselijkheid en buikpijn. Buiten deze afdeling om waren geen andere afdelingen van het bedrijf getroffen door GE.

Uit de eerste onderzoeksresultaten bleek dat de oorzaak van de uitbraak mogelijk gerelateerd kon zijn aan het drinkwater of aan het voedsel aangeboden op de afdeling. Het was naar verwachting dat alle besmette individuen blootgesteld waren aan dezelfde infectiebron. Om te onderzoeken wat de infectiebron kon zijn, werd op 19 november een *retrospectief cohortonderzoek* gestart onder alle werknemers aan de hand van een online vragenlijst. Onder andere blootstelling aan drinkwater en voedsel uit o.a. de kantine, kiosk, het café en de automaat zijn hierin uitgevraagd.

Om besmette van niet besmette individuen te kunnen onderscheiden, is een casusdefinitie opgesteld. Een casus was iemand die werkte op de getroffen afdeling en last had van diarree, overgeven, misselijkheid of buikpijn na 18:00 op 12 november.

Vraag 1: bereken de relatieve risico's voor elk van de locaties die mogelijk gerelateerd is aan de uitbraak en interpreteer de resultaten. Welke locatie is naar waarschijnlijkheid gerelateerd aan de uitbraak?

Tip: maak voor elke mogelijke besmettingsbron een 2x2 tabel.

Tabel 1: Een overzicht van de (horeca)locaties die de besmette individuen hebben bezocht op 12 november 2007.

Exposure	Exposed			Non-exposed			RR
	Cases	Total	AR (%)	Cases	Total	AR (%)	
Canteen	364	767	47.5	40	938	4.3	11.1
Kiosk	40	224	17.9	348	1432	24.3	0.7
Cafe	51	134	38.1	333	1527	21.8	1.7
Food vending machine	3	22	13.6	397	1676	23.9	0.6
Tap water	296	1093	27.1	82	523	15.7	1.7

De attack rate van GE onder mensen die de kantine hadden bezocht was 11 keer hoger dan onder mensen die niet de kantine hadden bezocht. De kantine is dus waarschijnlijk aan de uitbraak gerelateerd.

De manager van de kantine werd gevraagd naar de verdere details van het menu geserveerd op 12 november. Een tweede vragenlijst werd verstuurd naar de werknemers die de kantine hebben bezocht, waarin zij gevraagd werden naar de specifieke voedselwaren en dranken die ze hebben genuttigd die dag. Van deze werknemers reageerden er 615, en 297 van de werknemers werden geïdentificeerd als casus (attack rate AR 48%).

Attack rates en relatieve risico's zijn berekend voor de voedselwaren en de dranken die geserveerd zijn in de kantine op 12 november (Tabel 2).

Tabel 2: Risico op ziekte onder werknemers voor de verschillende voedselwaren geserveerd door de bedrijfskantine op 12 november 2007.

Exposure	Attack rate among exposed	Attack rate among non-exposed	Risk ratio (95% CI)
Main dish			
Hamburger	67.3 (35/52)	46.5 (221/475)	1.45 (1.17–1.79)
Chicken stew	52.4 (132/252)	49.2 (124/252)	1.06 (0.90–1.26)
Salmon pudding	47.7 (74/155)	50.7 (171/337)	0.94 (0.77–1.14)

Salad buffet	Tomato	65.3 (239/366)	22.0 (35/159)	2.97 (2.19–4.01)
	Iceberg salad	54.7 (199/364)	36.1 (57/158)	1.52 (1.21–1.90)
	Egg	60.0 (18/30)	47.8 (221/462)	1.25 (0.92–1.71)
	White cabbage salad	53.4 (117/219)	47.9 (135/282)	1.12 (0.94–1.33)
	Pasta salad	40.4 (21/52)	50.0 (211/422)	0.81 (0.57–1.14)
Drinks	Water	48.9 (275/563)	41.7 (15/36)	1.17 (0.79–1.74)

Vraag 2: welke etenswaren zouden gerelateerd kunnen zijn aan de GE uitbraak?

De attack rates zijn hoger onder de werknemers die hamburgers, tomaten en ijsbergsla hebben genuttigd. Uit de resultaten lijkt het alsof deze items gerelateerd zouden kunnen zijn aan de ziekte. De hoogste RR van 2.97 was die van consumptie van tomaat.

Een gestratificeerde analyse naar *blootstelling aan tomaat* is uitgevoerd voor de etenswaren die geassocieerd konden zijn met de GE uitbraak in een univariate analyse, zijnde de hamburger en de ijsbergslade.

Vraag 3: vul de tabellen in aan de hand van de gepresenteerde gegevens. Voer hierna een gestratificeerde analyse uit naar *blootstelling aan tomaat* voor de hamburger consumptie en bereken de relatieve risico's voor mensen die wel en niet zijn blootgesteld aan tomaten.

- Werknemers die tomaten hebben gegeten bij het saladebuffet, een hamburger hebben gegeten en ziek zijn geworden: 18
- Werknemers die tomaten hebben gegeten bij het saladebuffet, geen hamburger hebben gegeten en ziek zijn geworden: 188
- Werknemers die geen tomaten hebben gegeten bij het saladebuffet, een hamburger hebben gegeten en ziek zijn geworden: 12
- Werknemers die geen tomaten hebben gegeten bij het saladebuffet, geen hamburger hebben gegeten en ziek zijn geworden: 20
- Werknemers die tomaten hebben gegeten bij het saladebuffet, een hamburger hebben gegeten en niet ziek zijn geworden: 7
- Werknemers die tomaten hebben gegeten bij het saladebuffet, geen hamburger hebben gegeten en niet ziek zijn geworden: 100
- Werknemers die geen tomaten hebben gegeten bij het saladebuffet, een hamburger hebben gegeten en niet ziek zijn geworden: 9
- Werknemers die geen tomaten hebben gegeten bij het saladebuffet, geen hamburger hebben gegeten en niet ziek zijn geworden: 103

<i>B</i>				
	<i>Casussen</i>	<i>Totaal</i>	<i>AR (%)</i>	<i>RR</i>
<i>Hamburger JA</i>				
<i>Hamburger NEE</i>				
<i>Niet blootgesteld aan tomaat</i>				
	<i>Casussen</i>	<i>Totaal</i>	<i>AR (%)</i>	<i>RR</i>
<i>Hamburger JA</i>				
<i>Hamburger NEE</i>				
<i>B</i>				
	<i>Casussen</i>	<i>Totaal</i>	<i>AR (%)</i>	<i>RR (95% C.I.)</i>
<i>Hamburger YES</i>	18	25	72.0	1.10 (0.85–1.43)*
<i>Hamburger NO</i>	188	288	65.3	ref
<i>Niet blootgesteld aan tomaat</i>				
	<i>Casussen</i>	<i>Totaal</i>	<i>AR (%)</i>	<i>RR (95% C.I.)</i>
<i>Hamburger JA</i>	12	21	57.1	3.51 (2.04–6.07)*
<i>Hamburger NEE</i>	20	123	16.3	ref

* de 95% CI zijn extra gegeven.

Vraag 4: hebben we te maken met confounding, effectmodificatie of geen van beiden?

De stratum-specifieke RR's zijn niet gelijk. Het lijkt dus of er sprake is van effect modificatie.

Het effect van consumptie van de hamburger is gemodificeerd door de consumptie van tomaten. Voor mensen die tomaten hebben gegeten, is het effect van de hamburger 1.10 (95% C.I. 0.85–1.43). Dit wijst uit dat het nuttigen van een hamburger het risico op ziekte in deze groep niet heeft verhoogd.

Voor de mensen die geen tomaten hebben gegeten, is het effect van de hamburger 3.51 (95% C.I. 2.04–6.07). Degenen die een hamburger hebben gegeten, hebben een meer dan 3 maal hoger risico om ziek te worden dan degenen die geen hamburger hebben gegeten.

Geconcludeerd kan worden dat zowel via de tomaten van het saladebuffet als via de hamburgers het virus verantwoordelijk voor GE verspreid kan zijn.

Naast hamburgers, is ook een stratificatie uitgevoerd om de associatie tussen de consumptie van ijsbergsla en de ziekte te bestuderen onder degenen die wel en geen tomaten hebben gegeten. De resultaten van deze stratificatie van de consumptie van ijsbergsla naar tomatenconsumptie zijn als volgt:

RR voor ijsbergsalade onder degenen die tomaten hebben gegeten: 1.06 (95%CI: 0.85–1.32)

RR voor ijsbergsalade onder degenen die geen tomaten hebben gegeten: 1.16 (95%CI: 0.65–2.07)

RR (Mantel-Haenszel) voor ijsbergsla aangepast voor consumptie van tomaat: 1.08 (95%CI: 0.87–1.33)

In de ruwe analyse was de RR voor ijsbergsla 1.52 (95%CI: 1.21–1.90)

Vraag 5: hoe interpreteer je deze resultaten?

De stratum-specifieke RR's zijn gelijk. Er is dus géén sprake van effect modificatie, maar er zou sprake kunnen zijn van confounding.

Kijk of het verschil tussen de ruwe en de aangepaste RR ('crude and adjusted') meer dan 10% is.

*De ruwe RR voor ijsbergsalade is 1.52. De aangepaste RR voor ijsbergsalade is 1.08
Het verschil tussen de ruwe en de aangepaste RR is 28.8%*

Consumptie van tomaten is hoogst waarschijnlijk een confounder die de associatie van ijsbergsla op GE beïnvloed. Mensen die ijsbergsla hebben gegeten, hebben waarschijnlijk ook tomaten gegeten.