



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2018 30 stp
Fakultet for landskap og samfunn

Syndrombasert overvåking i beredskap mot utbrudd: En analyse av signaler om utbrudd av mage- tarminfeksjon i Sykdomspulsen

Syndromic surveillance in outbreak preparedness:
An analysis of outbreak signals of gastroenteritis in
Sykdomspulsen

Hanne B. S. Eriksen
Master i folkehelsevitenskap

SAMMENDRAG

Bakgrunn

Syndrombasert overvåking kan bidra til raskere avdekking av sykdomsutbrudd. Siden 2016 har det syndrombaserte overvåkingssystemet Sykdomspulsen, blitt brukt til overvåking av konsultasjoner for mage-tarminfeksjoner i Norge. Effekten av syndrombasert overvåking og Sykdomspulsens evne til å avdekke utbrudd av mage-tarminfeksjon, er hittil ikke evaluert. I studien sammenliknet jeg data om utbrudd av mage-tarminfeksjon fra Sykdomspulsen, helseregisteret MSIS og utbruddsvarslingssystemet Vesuv. Formålet var å undersøke om MSIS og VESUV er gode sammenlikningsgrunnlag for en fremtidig evaluering av Sykdomspulsen.

Materiale og metode

Studien er basert på data fra Sykdomspulsen om alle konsultasjoner i allmennlegetjenesten for symptomdiagnosegruppen mage-tarminfeksjoner, for årene 2007-17. Videre benyttet anonymiserte data fra MSIS for et utvalg meldingspliktige diagnoser for mage-tarminfeksjon, aggregert på uke- og kommunenivå. Tilslutt ble data fra alle utbrudd som er varslet Vesuv, med hovedsymptomer oppkast og/eller diare i studieperioden inkludert. Utbruddssignaler i MSIS ble konstruert ved hjelp av en tilpasset algoritme basert på Poisson-modell. Utbruddssignaler i Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv ble deretter sammenliknet og analysert. Avslutningsvis ble korrelasjon mellom Sykdomspulsen-data og MSIS-data undersøkt.

Resultater

Det ble funnet et betydelig høyere antall utbruddssignaler i Sykdomspulsen, enn i MSIS og Vesuv. Beregninger for Sykdomspulsen, basert på MSIS og Vesuv som referansedata, tilkjenner lave verdier for sensitivitet ($> 15\%$) og positiv prediktiv verdi ($> 4\%$). Det ble ikke funnet signifikant korrelasjon mellom Sykdomspulsen-data og MSIS-data.

Konklusjon

Funnene i studien gir ikke indikasjoner på at MSIS- og Vesuv-data er egnede sammenlikningsgrunnlag for en evaluering av Sykdomspulsen. Store mørketall og manglende "gullstandard" for overvåking av mage-tarminfeksjoner, gjør det utfordrende å finne egnet datagrunnlag, for sammenlikning og evaluering av Sykdomspulsen. Fremtidige studier bør utforske eksisterende og nye systemer for syndrombasert utbruddsovervåking av mage-tarminfeksjon, og identifisere beste praksiser for evaluering av slike systemer.

ABSTRACT

Introduction

Syndromic surveillance offers the potential to rapidly detect disease outbreaks. Since 2016, the syndromic surveillance system Sykdomspulsen has been used to monitor consultations regarding gastroenteritis in general practitioner (GP) services in Norway. The effect of syndromic surveillance and Sykdomspulsen's ability to detect outbreaks of gastroenteritis are yet to be evaluated. In this study, I examined the usefulness of comparing outbreak signals of gastroenteritis in Sykdomspulsen, the health registers MSIS and the outbreak rapid alert system Vesuv, for a future evaluation of Sykdomspulsen.

Methods

The study is based on data from Sykdomspulsen, on all consultations in GP services regarding symptoms included in the gastroenteritis symptom syndromic group, from year 2007-17.

Anonymous data from MSIS for a selection of notifiable gastrointestinal infection diagnoses was also included, aggregated at weekly and municipal level. Finally, data was added, from all outbreaks notified in Vesuv, where main symptoms were vomiting and / or diarrhoea during the study period. Outbreak signals in MSIS were created, by using a simple algorithm based on the Poisson model. Outbreak signals in Sykdomspulsen, MSIS and Vesuv, were compared and analysed. Finally, correlations between Sykdomspulsen-data and MSIS-data was examined.

Results

A substantially higher number of outbreaks signals were found in Sykdomspulsen, compared to MSIS and Vesuv. Calculations for Sykdomspulsen, based on MSIS and Vesuv as reference data, indicated low values for sensitivity (>15%) and positive predictive value (>4%). Significant correlation between Sykdomspulsen-data and MSIS-data was not found.

Conclusions

The findings gives no indications for MSIS and Vesuv-data being a suitable base for comparisons in an evaluation of Sykdomspulsen. Large unrecorded numbers of cases and outbreaks, and lack of "gold standard" for monitoring gastrointestinal infections, makes it challenging to find suitable data bases, for comparison and evaluation of Sykdomspulsen. Future studies should explore existing and new systems for syndromic outbreak surveillance of gastrointestinal infections, and identify best practices for the evaluation of such systems.

FORORD

Men denne oppgaven avslutter jeg min tid som deltidsstudent ved masterstudiet i folkehelsevitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet. Det har vært en tidkrevende, men utrolig spennende og lærerik periode. Jeg har fått mulighet til å fordype meg i temaer som engasjerer. Og på veien har jeg møtt mennesker som har motivert og inspirert meg, og som generøst har delt av sin kunnskap og engasjement. Det har vært en fantastisk reise!

Først vil jeg takke mine veiledere ved Folkehelseinstituttet (FHI), Line Vold, Karin M. Nygård og Gry M. Grøneng, for tilliten dere viste ved å gi meg mulighet til å gå i gang med dette prosjektet, og for støtte og faglige innspill. Takk Gry, for raske tilbakemeldinger, verdifulle råd og god oppfølging.

Jeg ønsker å rette en stor takk til min veileder ved NMBU, Geir Aamodt, for din tilstedeværelse og ro som veileder, din faglige tyngde, og evne til både å støtte og utfordre underveis i prosessen.

Jeg må også få takke Richard White fra FHI, for uvurderlig hjelp med programvare og statistiske analyser.

Takk til familie og gode venner for hjelp, støtte og tålmodighet gjennom hele studiet, og særlig under skriving av masteroppgaven.

Til slutt vil jeg takke min kjære Bent for all støtte, som tålmodig har vært med på mine opp- og nedturer og gjort dette masterstudiet mulig.

Tusen hjertelig takk!

Hanne B. S. Eriksen

Tønsberg, desember 2018

Innhold

SAMMENDRAG	i
ABSTRACT	ii
FORORD	iii
Figurliste	2
Tabelliste	3
1. INNLEDNING	4
1.1 Utbruddsovervåking i historisk perspektiv	4
1.2 Studiens formål og relevans for folkehelsearbeidet	6
1.3 Kunnskapshull og problemformulering	6
2. TEORETISK RAMMEVERK	7
2.1 Helseberedskap, en viktig del av folkehelsearbeidet	7
2.2 Internasjonalt samarbeid og forpliktelser	8
2.3 Sykdomsutbrudd som “wicked problems”	10
2.4 Systematisk folkehelsearbeid og sykdomsovervåking	13
2.5 Betydning av tidlig varsling og syndrombasert overvåking	15
2.6 Egenskaper ved et overvåkingssystem	17
2.7 Signaldeteksjonsteorien	18
3. METODE OG FORSKNINGSTILNÆRMING	21
3.1 Forskningsdesign	21
3.2 Metodetilnærming	22
3.3 Utvalg	23
3.3.1 Overvåkingsdata fra Sykdomspulsen (KUHR-data)	23
3.3.2 Overvåkingsdata fra MSIS	25
3.3.3 Overvåkingsdata fra Vesuv	26
3.4 Operasjonalisering av data og statistiske analyser	26
3.4.1 Generelt om utvalgsdataene	26
3.4.2 Utbruddssignaler	28
3.4.3 Utvalgenes dekningsgrad og omfang	29
3.4.4 Usikkerhet	30
3.4.5 Programvare	33
3.5 Forskningsetiske overveielser	33
4. RESULTATER	35
4.1 Utvalgsdata	35

4.2 Utbruddssignaler	36
4.3 Statistiske analyser	40
4.3.1 Validitet	40
4.3.2 Samsvar mellom datasettene fra Sykdomspulsen og MSIS	43
4.3.3 Undersøkelse av større kjente utbrudd og utbrudd med høy signalstyrke	47
5. DRØFTING.....	51
5.1 Oppsummering av funnene i studien.....	51
5.2 Egenskaper ved Sykdomspulsen	51
5.3 Ulikheter i utbruddssignaler	55
5.4 Er datasettene sammenliknbare?	58
5.5 Ytterligere metodiske betraktninger	59
6. KONKLUSJON	60
LITTERATURLISTE.....	62
Vedlegg 1: Informasjon om vedtak fra Regional komité for medisinsk forskning (REK).....	68
Vedlegg 2: Svar fra H-dir på søknad om tilgang til Sykdomspulsen-data.....	70

Figurliste

Figur 1 - Det globale luftfartsnettet.	9
Figur 2 - Overvåkningens kompleksitet	12
Figur 3 - Typisk hendelsesforløp ved smitte.....	14
Figur 4 – Antall konsultasjoner for symptomgruppen mage-tarminfeksjoner i Tromsø for de seks siste sesongene.....	17
Figur 5 –ROC-kurve for Sensitivitet for lineære koordinater	20
Figur 6- Oversikt over informasjonsflyten i Sykdomspulsen.....	24
Figur 7 - Antall utbruddssignaler i Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv pr. år.	37
Figur 8 - Ukentlige antall utbruddssignaler for 2007.	38
Figur 9 - Ukentlige antall utbruddssignaler for 2012.	38
Figur 10 - Ukentlige antall utbruddssignaler for 2014.	39
Figur 11 - Ukentlige antall utbruddssignaler for 2017.	39
Figur 12 - Korrelasjon (Pearson r) mellom antall tilfeller (n) av mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen og MSIS på kommunenivå	45
Figur 13 - Korrelasjon (Pearson r) mellom antall tilfeller (n) av mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen og MSIS på fylkesnivå	46
Figur 14 - Korrelasjon (Pearson r) mellom antall tilfeller (n) av mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen og MSIS på nasjonalt nivå.....	46

Tabelliste

Tabell 1 - Signalresponsmatrise.....	19
Tabell 2 - Begrepsavklaring og egenskaper ved utvalgene i studien.....	27
Tabell 3 - Mulige utfall av en test.....	32
Tabell 4 - Antall tilfeller av symptomdiagnoser for mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen, antall meldingspliktige mage-tarminfeksjoner i MSIS, og antall syke i utbrudd varslet i Vesuv pr. år.....	35
Tabell 5 - Kategorisering av utbruddssignaler i Sykdomspulsen, for medium og høy signalstyrke, når utbruddsdata i MSIS benyttes som «gullstandard».....	40
Tabell 6 - Kategorisering av utbruddssignaler i Sykdomspulsen, for medium og høy signalstyrke, når utbruddsdata i MSIS benyttes som «gullstandard», og utvalgene stratifiseres etter kommunestørrelse.....	41
Tabell 7 - Kategorisering av utbruddssignaler i Sykdomspulsen for medium og høy signalstyrke, når utbruddsdata i Vesuv benyttes som «gullstandard».....	42
Tabell 8 - Kategorisering av utbruddssignaler i MSIS, når utbruddsvarsler i Vesuv benyttes som «gullstandard».....	43
Tabell 9 - Gjennomsnittlig korrelasjon (Pearson r) mellom antall tilfeller (n) av mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen og MSIS pr. år.....	44
Tabell 10 - Gjennomsnittlig korrelasjon (Pearson r) mellom antall tilfeller (n) av mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen og MSIS pr. basert på sykdomssesonger og lagging.....	47
Tabell 11 - Varsling om utbrudd Vesuv, hvor antall syke i Vesuv (n) ≥ 100	48
Tabell 12 - Signaler om utbrudd i Sykdomspulsen, når z-skår > 6 og n > 5	49
Tabell 13 - Signaler om utbrudd i Sykdomspulsen, når z-skår > 7 og n > 5	50

1. INNLEDNING

1.1 Utbruddsovervåking i historisk perspektiv

I 1854 rammes Soho, en bydel i London, av et alvorlig kolerautbrudd. Innen 10 dager er gått, er mer enn 500 mennesker døde på grunn av sykdommen. Utbruddet på ettersommeren i 1854 var særlig dramatisk fordi de syke døde så raskt, gjerne innen et døgn. Den britiske legen John Snow var overbevist om at sykdommen smittet gjennom drikkevann, men hadde til nå ikke klart å overbevise sine kolleger om dette. Snow igangsatte kartlegging av hvor de smittede bodde, og fant frem til det som var den felles smittetekilden, en offentlig vannpumpe i Broad Street. Ved hjelp av et punktkart, illustrert han opphopning av koleratilfeller rundt pumpen. Myndighetene ble varslet, pumpearmen på vannpumpen ble fjernet, og videre spredning av sykdommen ble dermed forhindret (Choi, 2012; Haugen, 2006).

Smittsomme sykdommer har gjennom historien tatt flere liv enn krig. Så sent som i 1918/19 døde nær 40 - 50 millioner mennesker verden over, av influensapandemien spanskesyken (FHI, 2011). Også i Norge var infeksjonssykdommer og epidemier et betydelig helseproblem til godt ut på 1900-tallet (Arnesen et al., 2014). Økning i levestandard, forebyggende tiltak, vaksiner og antibiotika har i stor grad bidratt til at infeksjoner i dag er et mindre folkehelseproblem enn for 100 år siden. Infeksjonssykdommer rammer allikevel fortsatt et stort antall mennesker i Norge hvert år, men følgene er i dag sjelden fatale (Arnesen et al., 2014).

Forekomst av alvorlig smittsomme sykdommer er også mindre vanlig i Norge i dag enn i de fleste andre land, men denne situasjonen kan endre seg raskt (Arnesen et al., 2014). Infeksjonsutbrudd skaper fortsatt utfordringer for folkehelsen, både lokalt og globalt, og setter jevnlig eksisterende planverk og virkemidler på prøve. Utvikling har medført fremvekst av nye sykdommer som HIV/AIDS, SARS, pandemisk influensa, gastroenteritt forårsaket av rotavirus og Ebola hemoragisk feber. Samtidig re-fremvekst av gamle sykdommer som tuberkulose, antibiotikaresistens og ikke minst rask tilpasning av mikroorganismer, viser at vi forblir sårbare for helsetrusler forårsaket av smittsomme sykdommer (Solberg, 2001). Sårbare land, med mangelfullt utviklede helsesystemer for å håndtere utbrudd og beskytte mot smitte, er særlig utsatt. Samtidig medfører måten vi mennesker lever og innretter oss på i dag, til at smittsomme sykdommer kan spres raskere og i større omfang enn tidligere (WHO, 2007).

Ebolaepidemien i Vest Afrika i 2014 er et eksempel fra nyere tid, på hvordan begrenset kapasitet til tidlig deteksjon og effektiv styring av sykdomsutbrudd fortsatt kan bidra til folkehelsekriser (Woolhouse, Rambaut & Kellam, 2015). I etterkant har undersøkelser påvist alvorlige mangler, både

nasjonalt og internasjonalt, i evne og ressurser, til å fange opp, overvåke og reagere på utbrudd av smittsomme sykdommer når de dukker opp (Woolhouse et al., 2015).

Influensapandemien i 2009 medførte høy aktivitet hos helsemyndigheter og helsetjenester verden over. Nær 300 000 mennesker døde i løpet av de første 12 månedene etter utbruddet. Antall døde samsvarer med forventet dødelighet for årlig sesonginfluensa. Det som var oppsiktsvekkende ved influensaepidemien i 2009, var at 80 prosent av personene som døde var under 65 år. Ved vanlig sesonginfluensa er oftest de eldre hardest rammet (Dawood et al., 2012). Evalueringer gjennomført etter pandemien viser at overvåkingsdata i flere land var utilstrekkelig og lite sammenlignbare, og at varsler og rapporteringer kom sent (Dawood et al., 2012, Briand et. al. 2011). Fravær av, eller fragmentert sykdomsovervåkingsdata for respiratoriske sykdommer i land og regioner, resulterte i betydelige informasjonsgap om pandemien og hvordan denne utviklet seg (Briand, Mounts & Chamberland, 2011).

Men kartlegging av sykdomsforekomst og overvåking er på langt nær noe nytt. Der John Snow anerkjennes for kobling av data til informerte beslutninger og tiltak, er det en annen epidemiolog og pioner fra hans samtid som anses som grunnleggeren av det moderne konseptet for sykdomsovervåking. William Farr er ikke like kjent, men redet grunnen for Snows arbeid ved å samle inn og analysere statistiske helsedata for å beskrive effekten av sykdom i ulike populasjoner (B. C. K. Choi, 2012). Til tross for en innledende ulik oppfatning av sykdom og smitemønster, bidro Farr etter Snows død, til annerkjennelse og aksept for Snows teorier om smittestoffer i drikkevannet (B. C. K. Choi, 2012). Fra 1838 til 1879 arbeidet Farr iherdig med statistisk datainnsamling, og rapporterte resultater og analyser til ansvarlige myndigheter, og opprettet dermed det moderne sykdomsovervåkingsystemet (Choi, 2012; Lilienfeld, 2007). Farris virke med statistikk og sykdomsovervåking, medførte også til utviklingen av et klassifikasjonssystem for sykdom som danner grunnlaget for et av de internasjonale diagnosesystemene, ICD, som benyttes i dag (Lilienfeld, 2007).

Systematisk informasjon og kunnskap om sykdomsforekomst, gir gevinster langt utover de geografiske områder som først berøres av sykdom. Gode data fra sykdomsovervåking legger til rette for informerte beslutninger om tidsriktig og målrettede tiltak og fordeling av ressurser (FHI, 2015a).

Dagens samfunn med økt smittepress gjennom reisevirksomhet, endringer i bosettingsmønstre, klimaendringer, industrialisering og globalisering, kan få konsekvenser også for folkehelsen i Norge. Sykdomsutbrudd i dag vil raskt kunne få større konsekvenser enn tidligere, fordi flere land står i fare for å bli rammet (FHI, 2015a). Effektive rutiner for å oppdage, varsle og oppklare utbrudd er derfor helt avgjørende, både på lokalt, nasjonalt og internasjonalt nivå (FHI, 2015a). Et viktig ledd i

forebygging av smittespredning og sykdom er derfor å ha gode overvåkingssystemer som oppdager potensielle helsetrusler i tide.

1.2 Studiens formål og relevans for folkehelsearbeidet

Overvåking av forekomst av infeksjonssykdom og sykdomsutbrudd, beskrives som en viktig del av folkehelsearbeidet (FHI, 2015b, Folkehelseloven, 2011). Sykdomsovervåking har en rolle både i arbeidet med sykdomsforebygging, og i beskyttelsen mot faktorer som kan virke negative på helsen og helsetrusler. Rask og nøyaktig avdekking av utbrudd, er videre helt avgjørende for å avgrense og forhindre spredning av sykdom.

Denne masteroppgaven har et todelt formål. Studien skal bidra med ny kunnskap til Folkehelseinstituttet (FHI) om utbruddsovervåking, og da særlig om det syndrombaserte overvåkingssystemet Sykdomspulsen. Samtidig har jeg på nært hold, sett konsekvenser av manglende sykdomsovervåking, kunnskap og systematikk, i forbindelse med feltarbeid i land med svakt utbygde og sårbare helsesystemer. Dette har ført til en personlig interesse for fagområdet.

Med dette som utgangspunkt, har jeg utviklet forskningsspørsmålene i samarbeid med FHI, men mest av interesse og nysgjerrighet for hvordan effektiv utbruddsovervåking kan bidra til å sikre god helse nasjonalt og internasjonalt. Der dette arbeidet ikke lykkes kan det få konsekvenser for både individet og samfunnet. Det hviler derfor et solidarisk ansvar å hele tiden gjennomgå og videreutvikle systemer for tidsriktig og korrekt deteksjon av utbrudd. Spørsmål som da reiser seg er hvilke metoder vi benytter for å vurdere effekten av de sykdomsovervåkingssystemer vi bruker, og kvaliteten på dataene disse genererer.

1.3 Kunnskapshull og problemformulering

Folkehelseinstituttet har i henhold til smittevernloven (1994) ansvar for nasjonal og internasjonal overvåking av smittsomme sykdommer. Flere systemer benyttes for å ivareta dette ansvaret, deriblant Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og vevbasert system for utbruddsvarsling (Vesuv). I 2012 ble også syndrombasert overvåking, i form av Sykdomspulsen, tatt i bruk for å styrke og komplementere eksisterende sykdomsovervåking. Sykdomspulsen baserer seg på informasjon fra konsultasjoner i primærhelsetjenesten. Sykdomspulsen har siden 2014 blitt brukt til å overvåke influensa i Norge. Siden 2016 har systemet også vært anvendt til å overvåke konsultasjoner for mage-tarminfeksjoner og luftveisinfeksjoner hos landets legekantor og legevakter (Grøneng,

2017a). Pr. i dag foreligger det ikke noen evaluering av Sykdomspulsens evne til å avdekke utbrudd av mage-tarminfeksjoner.

Problemformuleringen blir på bakgrunn av dette:

- *Hvordan samsvarer utbruddsdata for mage-tarminfeksjoner i overvåkingssystemet Sykdomspulsen, med utbruddsdata fra meldesystemet MSIS og utbruddsvarslingssystemet Vesuv?*

I oppgaven vil jeg benytte relevante metoder for å identifisere og sammenlikne opphopninger og trendbrudd av syndromer og diagnoser, basert på data fra Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv. Videre vil jeg søke å svare på følgende underspørsmål:

- Er sammenlikning av utbruddssignaler i Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv, et egnet utgangspunkt for validering av utbruddssignaler i Sykdomspulsen?
- I hvilken grad fører syndrombasert overvåking til falske varslinger om utbrudd?

I oppgaven vil jeg undersøke egenskaper ved syndrombasert overvåking, ved å bruke data fra Sykdomspulsen om konsultasjoner for mage-tarminfeksjoner i primærhelsetjenesten. I dette ligger også studiens avgrensning.

2. TEORETISK RAMMEVERK

2.1 Helseberedskap, en viktig del av folkehelsearbeidet

Folkehelsearbeid handler om å fremme befolkningens helse, trivsel, gode sosiale og miljømessige forhold, blant annet ved å bidra til å beskytte befolkningen mot faktorer som kan ha negativ innvirkning på helsen (Folkehelseloven, 2011, § 3) Et av formålene med helseberedskapen i Norge er å verne om liv og helse, gjennom forebygging og håndtering av uønskede hendelser, og i tråd med beredskapsprinsippene om ansvar, nærhet, likhet og samvirke (HOD, 2018). Helseberedskapsloven (2000) pålegger kommuner, fylkeskommuner, regionale helseforetak og staten å utarbeide beredskapsplaner for denne type hendelser, i dette ligger også å beskytte befolkningen mot utbrudd av smittsomme sykdommer (HOD, 2018).

Beredskap for å forebygge og håndtere utbrudd av smittsomme sykdommer bygger på den etablerte smittevernberedskapen i Norge, hvor Smittevernloven (1994) fordeler ansvar mellom lokale og sentrale helsemyndigheter. Beredskapen skal blant annet beskytte befolkningen mot smittsomme

sykdommer, og mot mat- og vannbårne sykdommer, fremmedstoffer i mat, fôr og drikkevann samt overførbare alvorlige sykdommer mellom dyr og mennesker (zoonoser) (FHI, 2015b).

Et effektivt smittevern forutsetter fortløpende kjennskap til smittsomme sykdommers forekomst og utbredelse i befolkningen. Et sentralt virkemiddel i arbeidet med helseberedskap og smittevern er overvåking, og herunder mottak av meldinger og varsler, risikovurderinger, smitteoppsporing, vaksineberedskap, rådgivning, informasjon og forskning (FHI, 2015b). I Norge er det Folkehelseinstituttet som er nasjonal faginstans for smittevern og sykdomsovervåking.

Sykdomsutbrudd har i dag større omfang enn tidligere, og rammer store geografiske områder (FHI, 2014). I følge FN (WHO, 2007) kan ikke tradisjonell helseberedskap alene beskytte mot spredning av sykdom over grensene. Sårbarheten er universell (WHO, 2007). Det som skjer i andre land påvirker også Norge, og flere helseutfordringer må derfor løses gjennom internasjonalt samarbeid og felles løsninger.

2.2 Internasjonalt samarbeid og forpliktelser

“A health threat anywhere is a health threat everywhere...” (CDC, u.å.-b)

Globalisering, migrasjon og raske endringer i menneskers levevaner har bidratt til å øke risikoen for utbrudd og spredning av sykdommer. Særlig utfordrende er dette for sårbare land, men det kan også sette folkehelsen i Norge under press (WHO, 2007). Det er sagt at sykdom kjenner ingen grenser (CDC, u.å.-a). Flere sårbare og fattige land mangler gode systemer for å oppdage og håndtere utbrudd av smittsom sykdom, og utbrudd i slike land kan ha store internasjonale konsekvenser (Moore et al., 2012; WHO, 2007). Dette kan føre til at utbrudd først oppdages etter at smitte har spredt seg til andre land via reisetrafikk eller handel. Figur 1 nedenfor, viser flytrafikk på en enkel dag som muliggjør global transitt.



* Kilde: Marm Kilpatrick, A. & Randolph, S. E. Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. The Lancet 380:9857, 1-7 Dec 2012, pp. 1946-55.

Figur 1 - Det globale luftfartsnett. En geografisk representasjon av den sivile luftfartstrafikken blant de 500 største internasjonale flyplassene.*

Flere helseutfordringer må derfor løses gjennom internasjonalt samarbeid. Det internasjonale helsereglementet (IHR) er et felles globalt regelverk for å oppdage, varsle om, og bekjempe helsetrusler på tvers av landegrenser (WHO, 2016). I dette ligger erkjennelsen av at sykdomsutbrudd i ett land kan få store konsekvenser utover egne landegrenser (WHO, 2016). IHR reglementet er den eneste bindende internasjonale avtalen som gjelder folkehelse, og som alle land har forpliktet seg til (Giesecke, u.å.).

Gjennom IHR-forskriften (2007) *Forskrift om varsling av og tiltak ved alvorlige hendelser*, pålegges norske helsemyndigheter å oppfylle kravene i helsereglementet i form av systematisk sykdomsovervåking, varsling og oppfølging av alvorlige hendelser av betydning for internasjonal folkehelse. Folkehelseinstitutt er kontaktpunkt for IHR i Norge (IHR-forskriften, 2007).

Norge deltar i internasjonalt helseberedskapssamarbeid gjennom FN, NATO og EU / EØS, i tillegg til regionale og bilaterale samarbeid (HOD, 2018). Norske helsemyndigheter mottar varsel ved kriser og utbrudd av smittsomme sykdommer i utlandet, og plikter å varsle andre land og internasjonale organisasjoner gjennom ulike varslingsordninger, dersom tilsvarende situasjoner oppstår i Norge (HOD, 2018).

En god helseberedskap globalt fremmer god helse nasjonalt, noe som igjen kan bidra til å hindre smittespredning og sikre god helse internasjonalt.

2.3 Sykdomsutbrudd som “wicked problems”

Verdens befolkning øker jevnt, det gjør også antall patogene organismer som kan forårsake sykdom hos mennesker og dyr (Lindahl & Grace, 2015). Mange faktorer bidrar til denne fremveksten av sykdom, inkludert klimaendringer, miljøforstyrrelser, globalisering og urbanisering. De fleste av disse faktorene er i mer eller mindre grad forårsaket av mennesker. Disse smittsomme sykdommene bidrar til globale kritiske utfordringer (Lindahl & Grace, 2015). Etter hvert som infeksjonstallene stiger, og farlige patogene organismer utvikler seg, øker kompleksiteten av disse problemene.

Utfordringer av denne typen kan beskrives som “wicked problems» (WHO, 2013). Begrepet lånes fra byplanleggerne Rittel og Webber (1973), som benyttet begrepet i sine beskrivelser av komplekse samfunnsproblemer eller “the problems of open social systems” (Rittel & Webber, 1973, s. 155). «Wicked problems» er problemer som er vanskelig å løse, på grunn av deres ufullstendige, ustabile, motstridende og foranderlige natur (WHO, 2013).

Rittel og Webber (1973) skisserer ti karakteristiske egenskaper ved «wicked problems», hvor tre er sagt å være særlige relevante for infeksjonsforebygging og infeksjonsovervåking (van Woezik, Braakman-Jansen, Kulyk, Siemons & van Gemert-Pijnen, 2016).

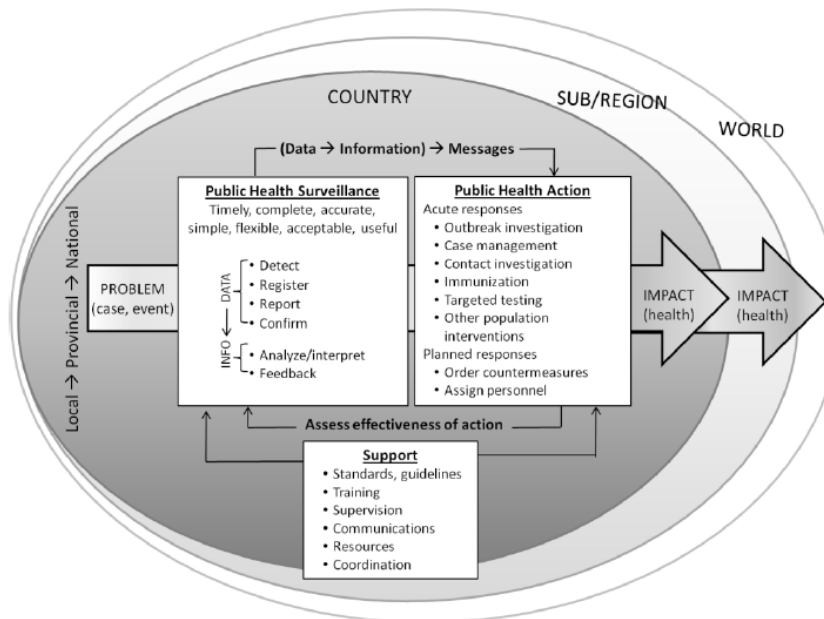
1. Et «wicked problem» har ingen felles eller enhetlig definisjon. Hvordan problemet oppfattes avhenger av hvordan løsningene på problemet forstås. Fordi det er mange løsninger på et «wicked problem», kan problemet også defineres på flere ulike måter.
2. «Wicked problems» kjennetegnes av mange interessenter med eierskap til problemet, og ofte med forskjellig, og til tider motstridende, syn på hva problemet og løsningene er.
3. Videre mangler «wicked problems» en klar avgrensning og slutt. «Wicked problems» har ingen objektiv riktig løsning, kun gode eller dårlige utfall som delvis avhenger av hvordan problemet blir forstått. Det mangler vurderingskriterier for når en løsning på problemet er funnet (Rittel & Webber, 1973; van Woezik et al., 2016).

I Helse 2020, som er det overordnede rammeverk for Verdens Helseorganisasjon (WHO) sine helseinitiativer for Europa i det 21. århundre, beskriver FN større sykdomsutbrudd som «wicked problems» (WHO, 2013). Også infeksjonsforebygging og kontroll er blitt beskrevet som «wicked problems», folkehelseproblemer uten en klar konsensus om definisjon eller løsning, og med mange interessenter med ulike behov og verdier (van Woezik et al., 2016). Eksempelvis er flertallet av sykdommer i fremvekst eller re-fremvekst zoonotiske av natur, det vil si infeksjonssykdommer som kan smitte fra dyr til mennesker (van Woezik et al., 2016). Bekjempelsen av slike sykdomsutfordringer vil nødvendigvis måtte involvere ressurser fra ulike disipliner som

veterinærmedisin, legevitsenskapen og folkehelse. I tillegg kan utbrudd av denne typen sykdom, medføre både økonomiske, sosiologiske og politiske konsekvenser. Dette innebærer interessenter og synspunkter fra svært ulike sektorer og myndighetsnivåer, alt fra lokal veterinær til politisk nivå (van Woezik et al., 2016). Noe som igjen gir rom for ulik forståelse av situasjonsbilde og eventuelle løsninger.

Erfaringer tilsier at offentlig sykdomsovervåking, på lokalt, nasjonalt og globalt nivå, står overfor en rekke utfordringer (Moore et al., 2012). Fravær av tydelige koblinger mellom overvåkingsdata og folkehelseintervensjoner, inkludert tilbakemeldinger fra lokalt til nasjonalt nivå, på tvers av sektorer og eksterne partnere er noen av de utfordringene som beskrives (Moore et al., 2012). En annen utfordring er den store kompleksiteten i overvåkingssystemene, de mange bevegelige elementene som representerer flere nivåer av engasjement, fra lokalt til regionalt, og nasjonalt nivå, og de ulike trinn mellom innsamling og bruk av overvåkingsdata (Moore et al., 2012).

Hvis nasjonale overvåkingssystemer er komplekse, er kompleksiteten enda større når overvåking blir grensekryssende, strekker seg utover det nasjonale til regionale og globale nivåer. Figur 2 nedenfor illustrerer nettopp denne kompleksiteten. Den innerste sirkelen beskriver nasjonale overvåkingssystemer, som ofte er vertikalt orienterte, og de ulike politiske nivåer og interesser som må ivaretas. Boksene i figuren, beskriver relevante trinn som gjennomføres fra data- og sykdomstilfeller fanges opp av et system og prosesseres i overvåkingen (den venstre boksen – Public health action), hva som kreves i form av blant annet koordinering, struktur og kompetanse (den nederste boksen - Support), og til det tas informerte beslutninger om folkehelstiltak i boksen til høyre (Public health action). Med regionale og globale samarbeid om overvåking, øker antall overvåkingssystemer, politiske nivåer, interessenter og krav, og forsterker fragmentering og kompleksiteten ytterligere.



Figur 2 - Overvåkningens kompleksitet øker etter hvert som nasjonale overvåkingssystemer bidrar inn i regional og global overvåking (Moore et al., 2012, s. 18)

Noen av de overordnede problemene for folkehelseovervåking, er at systemene ofte er altfor komplekse, og bærer preg av å være vertikale «silosystem» som ikke snakker sammen. Videre er det uttrykt bekymringer for hvordan systemene påvirker, og påvirkes av, internasjonal handel, - reisetrafikk og –sikkerhet. Det er også beskrevet manglende tillit til, og åpenhet rundt systemene, samt begrenset politisk forpliktelse (Moore et al., 2012). Spesifikke problemer knyttet til folkehelseovervåkingssystemer beskrives å være utilstrekkelige systemer for datainnsamling, begrenset evne til å analysere dataene, dataunøyaktighet, mangel på tidsriktighet, distribuering og tilbakemeldinger (Moore et al., 2012).

I følge Verdens Helseorganisasjon er “wicked problems” for store til at enkeltorganisasjoner kan håndtere dem alene. De krever samarbeid, og det eksisterer ofte uenighet om årsaker til problemene og uvisshet rundt hvordan de best håndteres (WHO, 2013, s. 110). Verdens Helseorganisasjon foreslår en tilnærming basert på systematisk tenking og analyse, for å forstå kompleksiteten i prosessene som ligger til grunn for helse og sykdom. Dette er også nødvendig for å kunne presentere komplekse «whole of-government»-intervensjoner, som svar på utfordringene (WHO, 2013). Med «whole of-government» forstås her, samordnet og helhetlige mellomstatlige løsninger.

I Norge bygger folkehelsearbeidet på Verdens Helseorganisasjon sin tankegang, om en utvidet og helhetlig forståelse av helse (WHO, 1946). Folkehelseloven fra 2011 introduserer det systematiske folkehelsearbeidet som arbeidsprosess, og kobler folkehelse og planlegging på lokalt nivå.

2.4 Systematisk folkehelsearbeid og sykdomsovervåking

Overvåking er en av kjerneaktivitetene i folkehelsearbeidet (Buckeridge, Okhmatovskaia, O'Connor & Musen, 2008). Helseovervåking gjør det mulig å følge med på helsetilstanden i befolkningen, studere kvalitet på behandling, finne årsaker til sykdom, samt planlegge og styre helsetjenesten (FHI, 2016a). Systematisk helse- og sykdomsovervåking bidrar derfor med viktig informasjon, både for arbeidet med beskyttelse og fremming av helse.

All helseovervåking har i seg et element av signal- eller varslingsfunksjon, men tidsaspektet for varslingsfunksjonen vil avhenge av hva det er som overvåkes. Systematisk overvåking og varslingsfunksjoner, er helt avgjørende for å oppdage sykdomsutbrudd så raskt som mulig (Buckeridge et al., 2008).

Et sykdomsutbrudd defineres som flere tilfeller enn forventet av en bestemt sykdom innenfor et område i et gitt tidsrom (FHI, 2018a; Magnus & Bakketeig, 2013). Sykdomsutbrudd kan forekomme lokalt (smittetilstand begrenset til en enkelt kommune), nasjonalt (i hovedsak utbrudd med en smittetilstand som er aktiv i flere kommuner) og globalt (FHI, 2015a).

Tradisjonell sykdomsovervåking gjøres i hovedsak gjennom systematisk innrapportering av sykdomstilfeller fra leger og helseinstitusjoner, veterinærer, laboratorier og liknende, etterfulgt av epidemiologiske og laboratorieundersøkelser og analyser (Buehler, Hopkins, Overhage, Sosin & Tong, 2004).

Formålet med sykdomsovervåking er ofte å måle fordeling av sykdomstilfeller over tid for et geografisk område, med hovedvekt på å vise endringer i forekomst (trender). Samtidig vil man med overvåking også kunne oppdage uvanlige hendelser (utbrudd). Plutselige endringer i antall sykdomstilfeller, kan for eksempel indikere potensielle helsetrusler og utbrudd (Abat, Chaudet, Rolain, Colson & Raoult, 2016).

Tradisjonelle laboratoriebaserte overvåkingssystemer, kan ofte ha en del forsinkelser før data registreres i systemet. En person som blir syk må oppsøke lege, legen må vurdere at det er nødvendig å ta en prøve, og det går ytterligere tid til resultat av prøven foreligger spesielt der agens ikke er vanlig i området og dermed ikke inngår i rutinediagnostikk. En gjennomgang av det store Giardia-utbruddet i Bergen høsten 2004 hvor ca. 2 500 personer mottok behandling, avdekket nettopp dette, da det tok over to måneder fra personer begynte å bli syke til utbruddet ble erklært (Nygård et al., 2006).

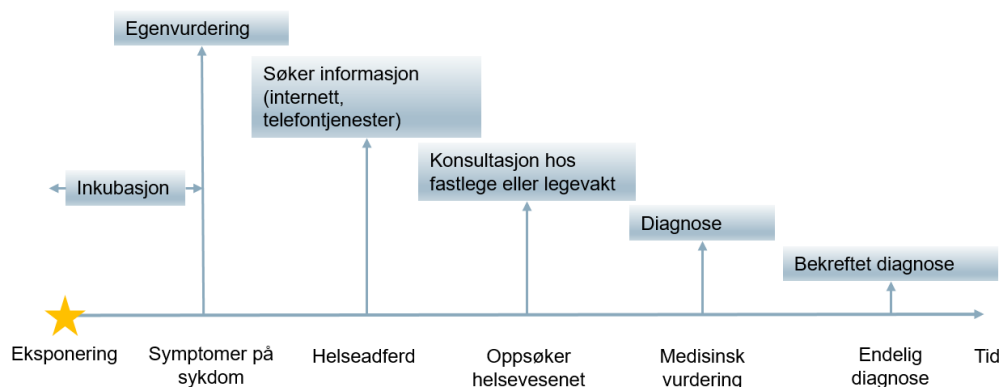
Tradisjonell sykdomsovervåking beskrives derfor gjerne som passivt (J. Choi, Cho, Shim & Woo, 2016). Videre oppfattes denne formen for overvåking til tider å være dyr og ineffektiv, og kan

innebære en betydelig forsinkelse fra en uvanlig hendelse inntreffer til den varsles (J. Choi et al., 2016). Dette resulterer igjen i et ufullstendig bilde av sykdomsforekomst og –fremvekst. Disse begrensningene ved tradisjonell sykdomsovervåking, er sagt å gi bekymringer verden over (Choi et al., 2016, s. 2).

I Norge benyttes referanselaboratorier, Meldesystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) og Sykdomspulsen, til overvåkingen av smittsomme sykdommer. Overvåking skjer gjennom fortløpende og systematisk innsamling, analyse, tolkning og rapportering av opplysninger om forekomst av sykdom (FHI, 2015c). Det er Helse- og omsorgsdepartementet som avgjør hvilke sykdommer som er meldingspliktige i MSIS. For hver meldingspliktig sykdom, er det utarbeidet egne meldingskriterier som definerer om et tilfelle skal meldes til MSIS eller ikke (FHI, 2017a). I tillegg er det varslingsplikt ved mistanke om enkelte alvorlige sykdommer og utbrudd, der rask kartlegging og iverksetting av tiltak er nødvendig for å hindre videre smittespredning (MSIS-forskriften, 2003).

For varsling av utbrudd til Folkehelseinstituttet, benyttes det et internettbasert system for utbruddsvarsling (Vesuv), (FHI, 2018a). I følge Folkehelseinstituttet antas det allikevel å være en betydelig underrapportering av utbrudd i Norge (FHI, 2018a).

Figur 3 nedenfor, illustrerer et typisk forløp av hendelser, fra en person eksponeres for smitte, og den uunngåelige tidsforsinkelsen til en bekreftet laboratoriediagnose foreligger. Tidspunktet for når i dette forløpet et sykdomsovervåkingssystem registrerer data, har betydning for hvor tidlig systemet fanger opp signaler.



* Kilde: Basert på diagram fra *i-sense*. <https://www.i-sense.org.uk/infectious-diseases/need-early-detection-infectious-diseases>

Figur 3 - Typisk hendelsesforløp ved smitte*

Sykdomsovervåkingssystemer verden over benytter i utgangspunktet tre nivåer av datatyper, nemlig prekliniske data, kliniske pre-diagnostiske data og diagnostiske data (Venkatarao, Patil, Prasad, Anasuya & Samuel, 2012). Med prekliniske data forstås data eller informasjon fra hendelser før en person oppsøker helsetjenester, og baseres gjerne på helseadferd (se figur 3). Dette kan for eksempel være registrering av søk etter særskilte opplysninger på internett, eller kjøp av særskilte produkter i butikk eller apotek. Med kliniske pre-diagnostiske data forstås informasjon som hentes inn i forbindelse med konsultasjoner hos lege eller andre helsetjenester, men før en diagnose bekreftes ved eventuelle laboratorieprøver. Diagnostiske data gir informasjon om bekreftede sykdomstilfeller.

Prekliniske og kliniske pre-diagnostiske data brukes generelt ved syndrombasert sykdomsovervåking, mens tradisjonell overvåking hovedsakelig er avhengig av diagnostiske data (Venkatarao et al., 2012).

2.5 Betydning av tidlig varsling og syndrombasert overvåking

Tidlig avdekking og varsling ved utbrudd av smittsomme sykdommer, er helt vesentlig for å raskt kunne sette i gang oppklaringsarbeid og tiltak for å avgrense og forhindre spredning (FHI, 2018a). Som kolerautbruddet i London i 1854 beskrevet i innledningen viser, kan utbrudd av alvorlige sykdommer få store følger i løpet av kort tid. Også studien av Giardia-utbruddet i Bergen, indikerer at sen avdekking av utbruddet bidro til de store konsekvensene hendelsen fikk for folkehelsen (Nygård et al., 2006; K. A. Wensaas, Langeland & Rortveit, 2009; K.A. Wensaas, Langeland & Rortveit, 2010). Tidsaspektet er derfor avgjørende.

I følge Center for Disease Control (CDC) (Buehler et al., 2004), avhenger et systems pålitelighet og evne til raskt å oppdage sykdomsutbrudd av tre forhold; hvor tidlig signaler som indikerer utbrudd fanges opp (tidsriktighet), kvaliteten på dataene (validitet og reliabilitet) og hvilke metoder som benyttes for skille mellom forventede målinger og utbrudd (sensitivitet/spesifisitet).

De siste tiårene har det skjedd en stor utvikling med hensyn til sykdomsovervåking. Blant annet er syndrombasert overvåking som metode, i økende grad blitt benyttet for å raskere kunne påvise utbrudd (Wagner et al., 2001). Denne formen for overvåking fokuserer på å overvåke symptomer eller andre indikatorer, som kan identifiseres før en diagnose formelt er satt (Wagner et al., 2001).

Syndrombasert overvåking er blitt definert som pågående systematiske innsamling, analyse, tolkningen og anvendelsen av sanntidsindikatorer (eller nær sanntid) for sykdommer og utbrudd, som gjør det mulig å varsle og påvise sykdomsforekomst raskere enn ved tradisjonell

sykdomsovervåking (Venkatarao et al., 2012). Syndrombasert overvåking er også blitt definert som «... overvåking ved hjelp av helsedata som foregår *før* diagnostisering, og som signaliserer en tilstrekkelig sannsynlighet for et sykdomstilfelle eller utbrudd som berettiger ytterligere folkehelseiltak» (Venkatarao et al., 2012).

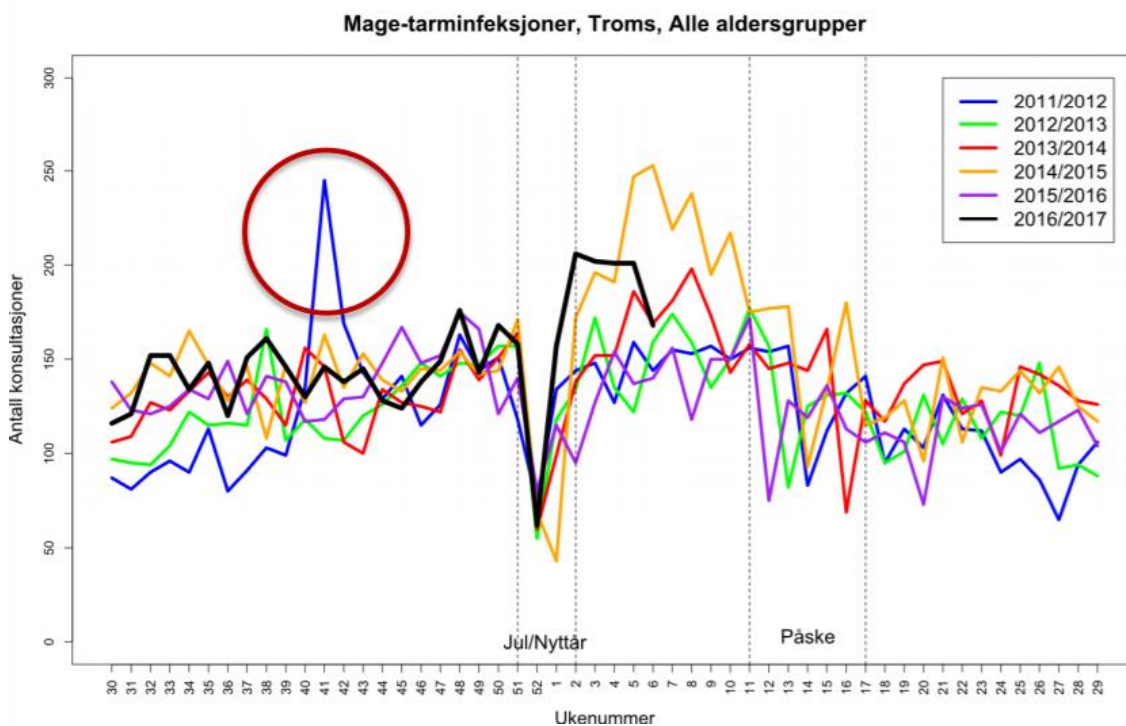
Folkehelseinstituttet har de siste årene tatt i bruk et syndrombasert overvåkingssystem som har fått navnet Sykdomspulsen. Sykdomspulsen baserer seg på informasjon om konsultasjoner hos fastleger og legevakt. Formålet er å oppdage opphopninger av konsultasjoner av pasienter med et definert symptomtilstand (syndromer). Sykdomspulsen benyttes i tillegg til tradisjonell overvåking med registrering av sykdomstilfeller som gjøres i forbindelse med laboratorieundersøkelser. Sykdomspulsen har til hensikt å oppdage utbrudd tidligere enn tradisjonell sykdomsovervåking, og samtidig fange opp utbrudd dere legene ikke tar laboratorieprøver.

Syndrombasert overvåking bygger på en oppfatning om at personer under et sykdomsutbrudd, først vil utvikle symptomer, deretter bli hjemme fra jobb eller skole og om mulig forsøke å behandle seg selv. Tilslutt vil personen oppsøke lege med ikke-spesifikke symptomer, gjerne dager før de eventuelt formelt blir diagnostisert ved hjelp av laboratorieprøver og tilfellet av sykdom blir meldt til helsemyndighetene. For å identifisere denne type adferd, overvåker syndrombaserte overvåkingssystemer eksisterende data for plutselige endringer eller avvik, som kan signalisere et sykdomsutbrudd.

I 2017 ble det igangsatt et pilotprosjekt der Sykdomspulsen også ble gjort tilgjengelig for utvalgte kommune- og fylkesleger, der de kan holde seg oppdatert på mage-tarminfeksjoner og luftveisinfeksjoner i sin kommune, og andre kommuner og fylker (Grøneng, 2017a).

Illustrasjonen nedenfor (figur 4) viser hvordan det økte antallet konsultasjoner for symptomdiagnosen mage-tarminfeksjoner i uke 41-43 (2011/2012 blå kurve) som fulgte i forbindelse med ett utbrudd av shigellose i Tromsø i 2011, fremkommer i Sykdomspulsen (FHI, 2017b).

Overvåkingsdata fra Sykdomspulsen beskrives mer inngående i metodekapittelet.



Figur 4 – Antall konsultasjoner for symptomgruppen mage-tarminfeksjoner pr. uke Tromsø for de seks siste sesongene. Ulike sesonger er angitt med forskjellig farge (FHI, 2017b).

Helsemyndigheter arbeider kontinuerlig med å utvikle bedre varslingssystemer for tidlig avdekking av utbrudd. Dette arbeidet løfter grunnleggende spørsmål om blant annet egenskaper ved systemene, hvilke data som anses nyttige for å kunne fange opp et utbrudd tidlig, hva tidsriktig deteksjon er og hvordan deteksjon kan måles for utbrudd forårsaket av ulike agens (Wagner et al., 2001).

2.6 Egenskaper ved et overvåkingssystem

Sensitivitet og spesifisitet er to egenskaper ved et sykdomsovervåkingssystem, som er særlig viktige i vurderingen av syndrombaserte overvåkingssystemer (Abat et al., 2016). Disse beregningene kan benyttes til å si noe om blant annet overvåkingssystemets gyldighet, og om mer komplekse spørsmål som hvilke utbrudd som kan fanges opp, hvor stort utbruddet må være for å fanges opp, og hvor tidlig utbrudd kan oppdages (Abat et al., 2016). Sensitivitet og spesifisitet beskrives utfyllende i metodekapittelet.

Begrepet datakvalitet referer til nøyaktigheten av den informasjonen som overvåkingssystemet gir (Abat et al., 2016). Dårlig datakvalitet kan svekke forståelsen av det reelle situasjonsbildet med hensyn til sykdomsforekomst, og undergrave målene om smittevern og helseberedskap (Venkatarao

et al., 2012). Sannsynligheten for deteksjon av utbrudd påvirkes i negativ retning, dersom dataene fra overvåkingssystemet er av dårlig kvalitet (Venkatarao et al., 2012). Det er derfor viktig å kontinuerlig monitorere og evaluere overvåkingssystemer, for å sikre god ytelse og effektiv ressursbruk (Venkatarao et al., 2012). Det er nettopp evaluering av overvåkingssystemer som er fokus for denne oppgaven.

I litteraturen beskrives mange kvalitetsdimensjoner og rammeverk for å vurdere sykdoms- og helseovervåkingssystemer. Samtidig anerkjennes kompleksiteten og utfordringene med å evaluere systemenes datakvalitet (ECDC, 2014; WHO, 2006). Overvåkingsdataenes kompletthet og tidsriktighet er allikevel kvalitetsdimensjoner som går mye igjen i litteraturen, i tillegg til validitet, relevans, reliabilitet og sammenliknbarhet (ECDC, 2014; WHO, 2006). Kvaliteter og egenskaper ved et sykdomsovervåkingssystem, kan evalueres ved hjelp av både kvantitative og kvalitative metoder (WHO, 2006).

De analytiske utfordringene med å bruke syndrombasert overvåking til utbruddsdeteksjon, er å identifisere signaler som fanger opp utbrudd eller opphopning, og som skiller seg i betydelig grad ut fra «bakgrunnsstøy» i dataene. Denne bakgrunnsstøyen er den langsiktige forekomst av sykdom, som ikke er knyttet til et utbrudd. Syndrombaserte overvåkingssystemer bruker en rekke aberrasjon- eller avviksdeteksjonsmetoder, for å identifisere økning i syndrom over forhåndsbestemte terskler. Det finnes imidlertid ingen standardisert metode for å generere slike signaler eller varsler (Henning, 2004). Temporale (tidsmessige), spatiale (romlige) og spatio-temporale (rom-tid) metoder har vært brukt, til å vurdere variabilitet av data fra en forventet grunnlinje (Henning, 2004).

2.7 Signaldeteksjonsteorien

I utviklingen av nye offentlige sykdomsovervåkingssystemer designet for en mer tidsriktig varsling av utbrudd, er det blitt foreslått å gjøre bruk av elementer fra teorier innenfor matematikken og psykologien (Wagner et al., 2001).

Innenfor moderne psykofysikk har man vært opptatt av hvordan terskler for å oppfatte signaler er påvirket av utenforliggende forhold som bakgrunnsstøy, signalfrekvens, og konsekvensene av korrekt og feilaktig rapportering (Nevin, 1969). Deteksjonsteori eller signaldeteksjonsteori (Signal Detection Theory) har i psykofysikken blitt benyttet til å analysere ytre sansepåvirkninger og den psykologiske effekten av disse, gjennom sensoriske eksperimenter (MacMillan & Creelman, 2005). Metoder basert på signaldeteksjonsteorien har også blitt anvendt innfor en rekke fagområder, som medisin, industri og ingeniørfag for å evaluere beslutningstaking (McFall & Treat, 1999, MacMillan & Creelman, 2005). Teorien er blant annet benyttet til å beskrive ytelsen til radarer, som må registrere

til tider svake signaler mot bakgrunn av støy (Marcum, 1947). Teorien er også sagt å kunne benyttes til å analysere mange type beslutninger, som gjøres under en viss grad av usikkerhet (McFall & Treat, 1999).

Signaldeteksjonsteorien tar utgangspunkt i statistisk beslutningsteori, og en oppfatningen om at alle problemer hvor en beslutning må tas, har samme struktur. Først forekommer informasjon om noe, for eksempel en situasjonsbeskrivelse, eller et signal om at et utbrudd forekommer. Informasjonen er ofte usikker. Fra denne informasjonen må beslutningstaker trekkes en slutning, om informasjonen som foreligger er korrekt eller ikke korrekt (Green & Swets, 1966).

I følge Wagner et al. (2001) tilbyr signaldeteksjonsteorien et rammeverk for analyser og målinger i arbeidet med utbruddsovervåking, og kan dermed bidra til å øke forståelse for hva som skal til for å forbedre deteksjonsarbeidet og oppnå en raskere avdekking av utbrudd. I utbruddsovervåking er det viktig å oppfatte signaler på utbrudd, på et tidligst mulig tidspunkt. Signaldeteksjon er en vesentlig del av dette arbeidet.

Forholdet mellom forekomsten av signaler og sannsynligheten for at disse identifiserer på en korrekt måte, kan beskrives i henhold til signaldeteksjonsteorien (Wagner et al., 2001). Forholdet kan illustreres i en 2x2-tabell som vist nedenfor (tabell 1). Med kombinasjoner av to mulige situasjoner (et signal er tilstede/ et signal er ikke tilstede) og to responskategorier (signalet detekteres /detekteres ikke), danner dette fire kategorier av samlede hendelser, med betegnelsene *treff* (sanne positive), *miss* (falsk negativ/ikke oppdaget), *falsk alarm* (falske positive) og *korrekt avvisning*.

Tabell 1 - Signalresponsmatrise. Fritt gjengitt etter Green & Swets (1966, s. 34).

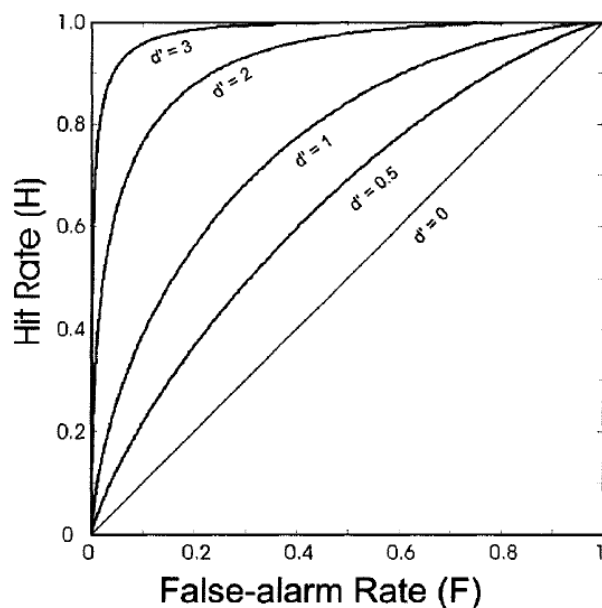
Signal	Signalet detekteres	Signalet detekteres ikke
Tilstede	Treff (Sanne positive)	Miss (Falske negative /ikke oppdaget)
Ikke tilstede	Falsk alarm (Falske positive)	Korrekt avvisning (Sanne negative)

Signaldeteksjonsteorien kan så langt høres ganske abstrakt ut, men en av nytteverdiene med teorien er nettopp at man kan estimere sykdomsovervåkingsystemets sensitivitet ut i fra antall *treff* og antall *falske alarmer*. Vi ser at signalresponsmatrisen i tabell 1 er tilnærmet lik tabell 3 som beskrives i metodekapittelet, og som viser fire mulige utfall av en test. Disse verdiene kan benyttes til å blant

annet å beregne sensitivitet. Signaldeteksjonsteori, tilbyr på denne måten en metode for å måle et overvåkingssystems nøyaktighet (MacMillan & Creelman, 2005).

Antallet *treff* er avhengig av hvor man plasserer kriteriet for å kalle noe et *treff*, og hvor villige man er til å godta falske alarmer (MacMillan & Creelman, 2005). Dette må vurderes i forhold til testens sensitivitet og spesifisitet, og konsekvensene av hver av de fire feltene i tabellen (MacMillan & Creelman, 2005). Det optimale kan være å finne terskelverdier som gir flest *treff* og færrest mulig *falske alarmer* (MacMillan & Creelman, 2005). En hensiktsmessig algoritme eller terskel for signalbehandling må derfor utvikles.

Resultatene (*treff vs falske alarmer*) kan også oppsummeres i et plott som kalles *Receiver Operating Characteristic* eller ROC-kurve, som vist nedenfor (Figur 5), hvor kurven d tilsvarer systemets sensitivitet. X-aksen er sannsynligheten for falske alarmer, mens y-aksen er sannsynligheten for sanne positive. Jo nærmere grafen er øvre og venstre ytterkant, desto mer nøyaktig er systemet.



Figur 5 –ROC-kurve for Sensitivitet for lineære koordinater (MacMillan, 1999, s. 10).

Anvendt i vurdering av et utbruddsovervåkingssystem kan et slikt plott gi viktig informasjon om systemets evne til å diskriminere signaler. Ved å sette terskelverdier forskjellige steder, får man forskjellige verdier for sensitivitet og spesifisitet. Høyere sensitivitet gir lavere spesifisitet og omvendt. Arealet under ROC-kurven er et uttrykk for testens diskriminerende evne, og ved å sammenlikne dette arealet med det tilsvarende arealet for andre tester, kan man finne hvilken av

testene som gir mest informasjon. Et kriterium i vurdering av utbruddsovervåking, kan være å velge det punktet som gir høyest mulig sensitivitet, samtidig som man krever en minimumsverdi av spesifisiteten (Bolann & Sandberg, 2003; MacMillan & Creelman, 2005).

Signaldeteksjonsteorien er sagt å være særlig nyttig i vurderingen av deteksjon og beslutningstaking, fordi det forekommer en viss usikkerhet og risiko (MacMillan & Creelman, 2005, McFall & Treat, 1999). Usikkerheten oppstår når signalene er vanskelig å diskriminere fra bakgrunnsstøyen. Er signalet eller opphopningen et tegn på utbrudd, eller er det kun forstyrrende informasjon om langsiktig forekomst av sykdom? Risiko er tilstede når sykdomsovervåkingssystemet feil klassifiserer et signal som støy (*miss*), men også når støy klassifiseres som et signal (*falsk alarm*). Faren er at et utbrudd ikke oppdages, eller oppdages sent, slik at de samfunnsmessige konsekvensene blir store. Men også støy som feiltolkes som et signal på utbrudd, kan medføre unødvendig ressursbruk og kostnader.

3. METODE OG FORSKNINGSTILNÆRMING

I dette kapittelet vil jeg redegjøre for valg av forskningsdesign og metode. Det blir også gitt en beskrivelse av utvalget som jeg har benyttet, og hvordan dataene er behandlet og analysert. Disse analysene og testene legger grunnlaget for oppgavens resultatkapittel. Avslutningsvis beskrives etiske overveielser rundt databehandling og metode.

Det er i litteraturen vanlig å skille mellom forskningsdesign og forskningsmetoder. Designet gir en grov skisse, eller et rammeverk, for hvordan en konkret studie skal utformes i sin helhet (Ringdal, 2018). Metoden beskriver de spesifikke fremgangsmåter eller teknikker som anvendes for å samle inn informasjon og komme frem til ny kunnskap (Everett & Furseth, 2012).

3.1 Forskningsdesign

Hvordan en studie gjennomføres, er sterkt knyttet til studiets forskningsdesign (Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2011). Valg av design vil nødvendigvis avhenge av hva som skal undersøkes og formålet med studien. I forskning brukes gjerne ordet data som betegnelse på den samlingen av informasjon en undersøkelse er interessert i å behandle (Johannessen et al., 2011, s. 36).

I denne studien studerer og analyserer jeg data fra tre ulike sykdomsovervåkingssystemer, for å undersøke sammenhenger mellom utbruddssignaler i de tre systemene, og kvalitetsmessige egenskaper ved utbruddssignaler i Sykdomspulsen. Denne problemstillingen faller ikke under

tradisjonelle design i epidemiologisk forskning (kohort, kasus-kontroll, tverrsnitt osv.).

Nøkkelen kunnskap er informasjon av eksponering og sykdom.

Epidemiologisk forskning har som hovedformål å studere forekomsten av sykdommer i befolkninger, og hvilke faktorer som påvirker forekomsten (Laake, Hjartåker, Thelle & Veierød, 2007). I min studie vil jeg derimot ikke se på årsaksfaktorer, men jeg vil benytte epidemiologisk forståelse og studiemetoder, til å undersøke overvåkingssystemers evne til å indikere endringer i sykdomsbildet i befolkningen.

Kjernen i komparativ forskningsdesign, er å finne egenskaper ved analyseenheter eller case, som kan brukes til å forklare fenomenet eller utfallet (sykdom) som studeres (Ragin, 1987, gjengitt i Ringdal, 2018, s. 173). Casestudier og komparative design klassifiseres ut i fra antall caser eller analyseenheter som blir studert, og analysenivå (Ringdal, 2018). Et komparativt design gjøre det mulig å sammenlikne data mellom de tre overvåkingssystemene, med hensyn til antall utbrudd, signalstyrke og geografi. Forskningsspørsmålet i dette studiet besvares ikke utelukkende med et komparativt studiedesign, men jeg vil i studien benytte elementer fra det Ringdal (2018, s. 174) klassifiserer som komparativ systemanalyse.

3.2 Metodetilnærming

«En metode er en fremgangsmåte, et middel til å løse problemer og komme fram til ny kunnskap. Et hvilket som helst middel som tjener dette formålet, hører med i arsenalet av metoder» (Vilhelm Aubert, gjengitt i Dalland, s. 14, 1997).

Selve metoden beskriver framgangsmåten som benyttes for å besvare forskningsspørsmålene.

Metodevalget er derfor viktig med hensyn til hva som faktisk belyses, og studiens troverdighet.

En kvantitativ forskningsstrategi legger til grunn et kunnskapssyn som bygger på at fenomener viser en så stor stabilitet, at måling og kvantitativ beskrivelse er meningsfylt (Ringdal, 2018, s. 109). En kvantitativ metode kan være formålstjenlig i studier der man studerer noe få caser, og hvor man har mange mikroenheter (Ringdal, 2018). Kvantitative undersøkelser anses også egnet til å registrere sammenliknbar og strukturert informasjon i store utvalg (Ringdal, 2018, s. 111). Jeg anser det derfor hensiktsmessig å benytte en kvantitativ tilnærming for å svare på denne studiens forskningsspørsmål.

3.3 Utvalg

I forskningsøyemed kan det være ønskelig å trekke allmenngyldige konklusjoner om en populasjon, basert på representative utvalg. Med befolkning eller populasjon forstås en samling av individer eller objekter, som har noen felles egenskaper (Bjørndal & Hofoss, 2012). I denne undersøkelsen defineres populasjonen som "alle personer i Norge" i perioden 2007-2017, da nevneren som benyttes i Sykdomspulsen er "alle som går til legen", og nedslagsfeltet for henholdsvis MSIS og Vesuv er "alle i Norge". Et utvalg beskriver hvilken delmengde av en populasjon, undersøkelsen velger å inkludere. Utvalgene som er tatt med i denne studien defineres i delkapitlene nedenfor, i beskrivelsen av sykdomsovervåkingssystemene Sykdomspulsen, MSIS-registeret og Vesuv.

For gjennomføring av studien har det blitt søkt om tilgang til datamateriale fra Sykdomspulsen, MSIS-registeret og Vesuv for perioden 2007 til 2017. Alle tre datasett inneholder informasjon som på hver sin måte indikerer forekomst av mage-tarminfeksjon i alle landets kommuner, for hele studieperioden.

Alle de tre utvalgene gir informasjon om antall tilfeller av sykdom, fordelt på tid og geografi. Det foreligger allikevel enkelte begrensninger og ulikheter i datagrunnlaget, som det må tas hensyn til i videre behandling og analyser av dataene, og som beskrives fortløpende oppgaven.

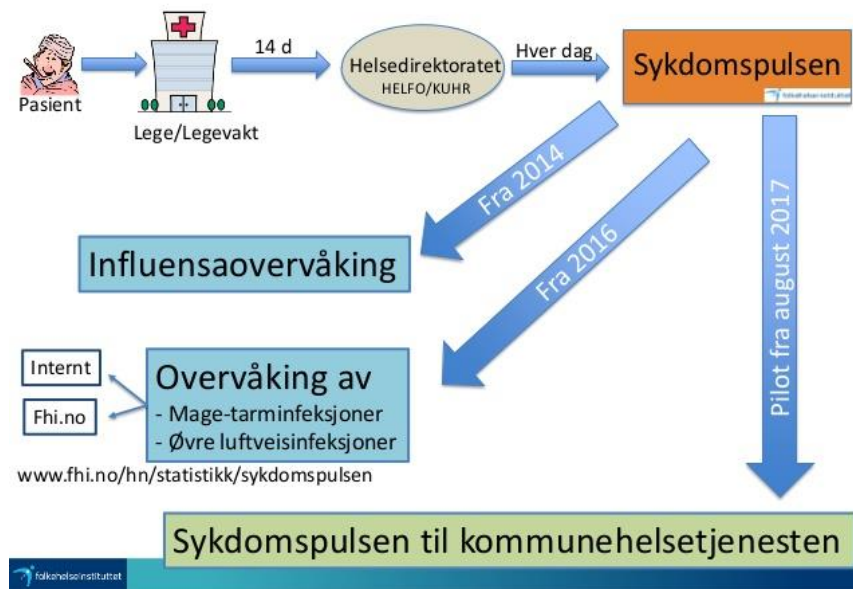
3.3.1 Overvåkingsdata fra Sykdomspulsen (KUHR-data)

Sykdomspulsen er et syndrombasert overvåkingssystem, som benytter data fra KUHR-systemet. KUHR (Kontroll og Utbetaling av HelseRefusjon) er fagsystemet for Helseøkonomiforvaltningen (Helfo), som håndterer informasjon om refusjonskrav fra behandlere og helseinstitusjoner til staten (Helsedirektoratet, 2017). Systemet eies av Helsedirektoratet. FHI mottar daglig anonymiserte KUHR-data via Helsedirektoratet, om legekonsultasjoner med sykdoms- eller symptomdiagnoser.

Dataene i Sykdomspulsen baseres som nevnt på informasjon fra refusjonskrav. Legenes frist for å sende inn opplysninger til Helfo, er innen 14 dager etter en konsultasjon har funnet sted (Egenandelsregisterforskriften, 2009). Sykdomspulsen tar derfor hensyn til rapporteringsforsinkelser når signaler om mulige utbrudd skal beregnes.

Sykdomspulsen beskriver trender, og opphopning av sykdomstilfeller, som er av en slik art at flere oppsøker lege (FHI, 2018b). Sykdomspulsen benytter algoritmer for å varsle om høyere antall konsultasjoner enn forventet for en diagnosegruppe og aldersgruppe, i et fylke eller en kommune. Algoritmene baserer seg på tall fra de siste fem årene, og tar hensyn til sesongvariasjoner og

helligdagsvariasjoner. Beregningene er tilpasset kommunestrukturen pr. 01.01.2018. Sykdomspulsen inneholder historiske data fra og med 2006 og frem til i dag. Antall konsultasjoner med diagnosegruppen mage-tarminfeksjoner har økt noe siden 2006, men har holdt seg nokså stabilt de siste årene på i overkant av 200 000 pr. år (Grøneng, 2017b).



Figur 6- Oversikt over informasjonsflyten i Sykdomspulsen (Grøneng, 2017a)

Sykdomspulsen inneholder blant annet informasjon om pasientens aldersgruppe, kjønn og bostedskommune, hvilken kommune legekontor eller legevakt tilhører, dato for konsultasjon, samt diagnosekode etter det internasjonale kodesystemet ICPC-2 (International Classification of Primary Care) (Grøneng, 2017a).

Overvåking av mage-tarminfeksjoner gjennom Sykdomspulsen, baseres på ICPC-2 diagnosekodene D11-Diare, D70-Tarminfeksjon og D73-Gastroenteritt antatt infeksjøs. Diagnosene settes på grunnlag av hvilke symptomer (syndromer) på sykdom pasienten beskriver eller viser, og blir normalt ikke bekreftet med en laboratorieundersøkelse (Grøneng, 2017b). De tre aktuelle diagnosene blir slått sammen for syndromet "mage-tarminfeksjon", og vil videre i oppgaven bli omtalt som symptomdiagnose for mage-tarminfeksjon.

Utvalget for Sykdomspulsen defineres derfor som alle personer i Norge med mage-tarminfeksjon, som konsulterer lege i studieperioden. Datasettet fra Sykdomspulsen angir hvor mange konsultasjoner fastleger og legevakter har hatt med pasienter med symptomdiagnoser for mage-tarminfeksjon, på kommune, fylkes og nasjonalt nivå. Tallene sier derimot ingenting om andeler av

befolkningen som har en gitt diagnose, siden det er kjent at flere kontakter lege gjentatte ganger for de samme symptomene, og mange ikke oppsøker lege i det hele tatt (FHI, 2018b).

3.3.2 Overvåkingsdata fra MSIS

MSIS (Meldingssystem for smittsomme sykdommer) er det nasjonale overvåkingssystemet for smittsomme sykdommer (FHI, 2017c). Registeret baserer seg på fortløpende innrapporteringer fra medisinsk-mikrobiologiske laboratorier og diagnostiserende leger, om tilfeller av meldingspliktige sykdommer etter definerte meldingskriterier (FHI, 2016b). For de fleste sykdommene, vil meldingskriteriene inneholde krav til laboratorieverifisering av diagnosen. Pr. 1. januar 2017, var 68 sykdommer meldingspliktige i MSIS (FHI, 2017a).

Registeret inneholder både personidentifiserbare og av-identifiserbare opplysninger om personer smittet med sykdom, avhengig av diagnose. I MSIS finnes informasjon om blant annet pasientens alder, kjønn, bostedskommune, diagnose, diagnosetidspunkt, smittested med mer. MSIS inneholder data om smittsomme sykdommer fra 1977 til i dag (FHI, u.å.). Denne studien benytter anonymisert informasjon fra MSIS-registeret. Data i studien er aggregert på uke- og kommunenivå, basert på informasjon om når og hvor diagnoser blir registrert.

Det blir i studien valgt å inkludere følgende meldingspliktige diagnoser for mage-tarminfeksjon; campylobacteriose, kryptosporidiose, E. coli EHEC, E. coli-enteritt unntatt EHEC, giardiasis, salmonellose og yersiniose. Disse representerer de agens som er de vanligste årsakene til oppkast- og diareesykdom som registreres i MSIS. De aktuelle diagnosene vil videre i oppgaven omtales som meldingspliktige mage-tarminfeksjoner. Utvalget for MSIS defineres derfor som personer som blir prøvetatt og får positivt svar på en eller flere av de overnevnte infeksjonssykdommene.

Antall tilfeller i MSIS baserer seg på innmeldte tilfeller av sykdommer etter definerte meldingskriterier. Antall tilfeller er ikke nødvendigvis det samme som antall syke individer. En person kan ha flere ulike meldingspliktige sykdommer samtidig, eller smittes med den samme sykdommen på et senere tidspunkt. I tillegg er det kun en andel av de som blir syke som oppsøker lege, og blir tatt prøve av. De som får påvist meldingspliktig sykdom vil derfor kun representere en liten andel av de som er syke.

3.3.3 Overvåkingsdata fra Vesuv

Folkehelseinstituttet har siden 2005 benyttet det internettbaserte utbruddsvarslingssystemet Vesuv. Systemet ivaretar spesialist- og kommunehelsetjenestenes obligatoriske varslingsplikt, og Mattilsynets frivillige rapporteringsordning om utbrudd til Folkehelseinstituttet (FHI, 2016c). Systemet fungerer ved at enhver relevant fagperson, elektronisk kan rapportere utbrudd til FHI etter gitte kriterier. Etter et innsendt varsel om utbrudd, ofte med begrenset informasjon, vil systemet selv generere en påminnelse til avsender etter tre uker, for å sikre at all vesentlig informasjon blir lagt inn i systemet. Systemet legger også til rette for samarbeid og informasjonsdeling mellom ulike aktører i overvåking og utbruddsarbeidet (Guzman-Herrador et al., 2016).

For rapportering i Vesuv benyttes følgende definisjon av utbrudd;

- "antall tilfeller av smittsom sykdom overskrider signifikant forventet nivå for et geografisk avgrenset område og innen et gitt tidsrom, eller 2 eller flere tilfeller av samme smittsom sykdom forekommer der det mistenkes én felles kilde" (Guzman-Herrador et al., 2016, s. 216).

I følge MSIS-forskriften (2003) skal det varsles ved mistanke om utbrudd av smittsomme sykdommer som er meldepliktig i MSIS, ved utbrudd av andre særlig alvorlige sykdommer, ved utbrudd som mistenkes å ha sammenheng med næringsmidler, ved særlig omfattende utbrudd og ved utbrudd i helseinstitusjoner.

I studien har jeg inkludert alle utbrudd som er varslet Vesuv, med hovedsymptomer oppkast og/eller diare i studieperioden. Utbrudd i helseinstitusjoner er ikke inkludert, da Sykdomspulsen-data kun inneholder informasjon om konsultasjoner hos fastlege og legevakt, og ikke data om sykdomsforekomst i institusjoner.

3.4 Operasjonalisering av data og statistiske analyser

3.4.1 Generelt om utvalgsdataene

Studien skal i hovedsak undersøke utbruddssignaler i de tre sykdomsovervåkingssystemene Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv. Variablene i de ulike datasettene er imidlertid ikke uten videre sammenliknbare. Tabell 2 nedenfor, viser egenskaper ved det enkelte overvåkingssystem.

Tabell 2 - Begrepsavklaring og egenskaper ved utvalgene i studien.

	<i>Sykdomspulsen</i>	<i>MSIS</i>	<i>Vesuv</i>
Dataomfang og type	Data om enkelttilfeller, inkludert både endemiske og utbruddstilfeller.	Data om enkelttilfeller, inkludert både endemiske og utbruddstilfeller	Data om utbrudd
Kommunedata	Benytter godkjente kommune- og fylkes navn og nummer pr. 01.01.2018.	Registrerer fortløpende kommune- og fylkesnavn og nummer.	Registrerer fortløpende kommune- og fylkesnavn og nummer.
Tilfeller n	Antall konsultasjoner hos lege og legevakt, med symptomer på magetarminfeksjoner	Antall innrapporteringer fra medisinsk-mikrobiologiske laboratorier og leger, om tilfeller av meldingspliktige diagnoser for magetarminfeksjon.	Antall innrapporterte syke ved utbrudd av mage-tarminfeksjon.

I utgangspunktet er det ønskelig å benytte variablene år, uke, kommune, antall tilfeller og utbruddssignaler, i de statistiske analysene i studien. For å muliggjøre dette må enkelte variabler modifiseres og tilpasses.

Den geografiske informasjonen i datasettene har ulikt utgangspunkt, hvor Sykdomspulsen benytter godkjente kommune- og fylkes- navn og nummer pr. 01.01.2018, og MSIS og Vesuv benytter fortløpende kommune- og fylkesnavn. Datasettene fra MSIS og Vesuv må derfor innledningsvis konverteres til de samme 2018-kommunedata, for å muliggjøre analyser på geografisk nivå. Når dette er gjort og variablene så samsvarer, muliggjør dette sammenkobling av tre datasettene fra Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv til ett datasett, basert på år, uke og kommune.

I oppgaven har jeg videre valgt å bruke begrepet «tilfeller» som en fellesbetegnelse for antall hendelser n (det være seg antall konsultasjoner, innmeldte tilfeller eller rapportert syke) i det enkelte overvåkingssystemet, vel vitende om at de tre datasettene benytter ulike kriterier og definisjoner for inkludering (som beskrevet i tabell 2). Dette gjør jeg for å blant annet å kunne undersøke samvariasjon mellom datasettene, men også for å gjøre beskrivelsen av datasettene og resultater enklere.

Når man skal studere antall forekomster av for eksempel sykdom, og antallet er lavt sammenliknet med den totale populasjonen, er det hensiktsmessig å benytte Poissonfordeling (Laake et al., 2007). Poissonfordeling er en diskret sannsynlighetsfordeling, som anvendes for å beskrive hendelser som inntreffer sjeldent (Laake et al., 2007). En Poissonprosess kjennetegnes ved uavhengige hendelser i tid og rom, der sannsynligheten for en hendelse spesifiseres ved en intensitet (Aamodt, 2003, s. 224). Poissonfordelingen bestemmes av en parameter lambda (λ), som i studien beskriver forventet tilfeller pr. tidsenhet (uke). Vi kan tolke denne parameteren som et glidende gjennomsnitt av antall sykdomstilfeller pr. uke. For Poissonfordeling kan det vises at variansen er lik gjennomsnittet. Poissonfordeling benyttes delvis, i videre behandling av dataene.

3.4.2 Utbruddssignaler

3.4.2.1 Utbruddssignaler i Sykdomspulsen

Det syndrombaserte overvåkingssystemet Sykdomspulsen er konstruert til å gi et signal når antall konsultasjoner med symptomdiagnoser for mage-tarminfeksjon, overstiger gitte nivåer (terskelnivåer). Terskelnivået definerer dermed når antall tilfeller befinner seg utenfor det som anses som normal sykdomsforekomst, for et geografisk avgrenset område (kommune). Disse terskelverdiene er i Sykdomspulsen satt til henholdsvis to og fire z-skårer (basert på standard avvik), over glidende gjennomsnitt av antall tilfeller i kommunen. Dersom antall tilfeller er høyere enn forventet nivå, med to (*medium*) og fire (*høy*) z-skår gir Sykdomspulsen signaler om utbrudd. Gjennomsnittsberegningene og standard avvik baserer seg på tall fra de fem siste årene i kommunene, og tar hensyn til ferie og helligdagsvariasjoner.

Z-skår er ett posisjonsmål, og sier noe om hvor mange standard avvik en observasjon er forskjellig fra gjennomsnittet (Johannessen et al., 2011). Positive z-skår innebærer at antall tilfeller ligger over gjennomsnittet i fordelingen (Johannessen et al., 2011). Z-skår benyttes tradisjonelt ved normalfordeling, men det lar seg gjøre å også beregne z-skår for Poissonfordeling, slik det er gjort i Sykdomspulsen.

Sykdomspulsen generer daglige signaler, slik at et utbrudd som strekker ut i tid vil kunne genere flere signaler om utbrudd. Et signal om utbrudd betyr heller ikke at det forekommer utbrudd, men gir en indikasjon om avvik som bør undersøkes ytterligere.

3.4.2.2 Utbruddssignaler i MSIS-registeret

MSIS overvåker smittsomme sykdommer, men generer ikke automatisk varsler ved opphopning eller trendbrudd. Det må derfor konstrueres utbruddssignaler for utvalget i studien, for videre analyser. Jeg konstruerer derfor utbruddssignaler i MSIS, ved hjelp av en tilpasset algoritme basert på Poisson-modell, og på tall (glidende gjennomsnitt av antall innmeldte meldingspliktige diagnoser for hver kommune) fra de fem foregående årene. Utvalgsperioden går som tidligere beskrevet fra 2007 til 2017, og studiet gir derfor kun anledning til å generere utbruddssignaler for MSIS for perioden 2012 til 2017.

4.4.2.3 Utbruddssignaler i Vesuv

Vesuvdata består av informasjon fra varsler om utbrudd, hvor hvert varsel i studien betraktes som ett utbruddssignal.

3.4.3 Utvalgenes dekningsgrad og omfang

Dekningsgraden i datasettene angir i hvilken grad de konsultasjoner eller hendelser som skal registreres faktisk blir registrert (Senter for Klinisk Dokumentasjon og Evaluering, u.å.). I tillegg til dekningsgraden anses det også nyttig å se på andelen relevante legekontorer eller -praksiser som rapporterer til sykdomsovervåkingssystemene (Senter for Klinisk Dokumentasjon og Evaluering, u.å.).

Den eksakte dekningsgraden kan være vanskelig å beregne, da det ikke foreligger en fullstendig oversikt som inkluderer tilfeller som faller utenom de tre registrene. Dekningsgraden anses allikevel å være høy for Sykdomspulsen. Dette begrunnes med at legene kun får utbetalt refusjon for de konsultasjoner som rapporteres inn til KUHR, noe som tilsier at motivasjonen for rapportering er betydelig. For MSIS gjelder legers og laboratoriers meldeplikt etter MSIS-forskriften (2003), der de fleste laboratorier har etablerte automatiserte prosedyrer på å sende inn tilfeller av meldingspliktige sykdommer, noe som tilsier høy dekningsgrad. For Vesuv gjelder varsling av utbrudd i henhold til MSIS-forskriftens krav. Dekningsgraden utgjør sammen med beskrivelse av ufullstendige data, to sider av kvalitetsdimensjonen kompletthet, som benyttes i vurdering av datakvaliteten til et sykdomsovervåkingssystem (Senter for Klinisk Dokumentasjon og Evaluering, u.å., ECDC, 2014).

Et studie med høy dekningsgrad kan allikevel mangle data for enkeltvariabler. Ved gjennomgang og bearbeiding av datasettene, blir det konstruert terskelverdier for utbruddssignaler i MSIS basert på de fem foregående årene. Dette innebærer at studien kun har utbruddssignaler i MSIS for perioden

2012-2017. Jeg har allikevel valgt å benytte data fra årene 2007 til 2011 videre i analyser der det er hensiktsmessig, da disse blant annet bidrar til et større datagrunnlag for undersøkelser av blant annet samvariasjon. Videre så avviker informasjonen som er tilgjengelig i de ulike overvåkingssystemene noe, som beskrevet i tabell 2.

Utbrudd varslet i Vesuv, som mangler informasjon om hvilken kommune utbruddet finner sted, blir utelukket fra studien. Videre blir utbrudd varslet i Vesuv og som inkludere flere kommuner, regnet som ett utbrudd pr. kommune som er berørt.

3.4.4 Usikkerhet

“.....for what is more unwise than to mistake uncertainty for certainty,....?”.

Cicero i Cato Maior De Senectute 44 f.Kr.

For å gi grunnlag for slutninger i en studie, må undersøkelsen gi valide eller gyldige resultater. Med valide resultater forstår man resultater det er god grunn til å tro beskriver den sanne virkeligheten (Johannessen et al., 2011). Begrepet **validitet** oversettes ofte med gyldighet eller korrekthet, og angir i hvilken grad tolkningen av data og funn er "sanne", eller gyldige, og om man måler det man har til hensikt å måle (Ringdal, 2018).

Validitet sett i sammenheng med sykdomsovervåking, beskriver systemets evne til å fange den «sanne verdien» av sykdomsforekomst i befolkningen, som for eksempel insidens og prevalens, som er nyttig for analyse av overvåkingsdata (ECDC, 2014). Den «sanne verdien» må ses i sammenheng med det enkelte overvåkingssystem og formålet med overvåkingen. For Sykdomspulsen kan validitet relateres til forekomst av konsultasjoner hos fastlege og legevakt som innebærer symptomdiagnosen mage-tarminfeksjon og evne til å fange opp avvik. For et utbruddsovervåkingssystem angir validitet hvor godt systemet evner å gi en korrekt indikasjon på om et utbrudd foreligger eller ikke, innenfor et geografisk område og tidsrom. To sentrale egenskaper til en test eller deteksjonsverktøy, er sensitivitet og spesifisitet.

I utbruddsovervåking benyttes avviksdeteksjon for å definere utbrudd. Avviksdeteksjon er analyse av data for å identifisere uregelmessige mønstre. I denne studien beregner jeg sannsynligheter for at Sykdomspulsen klassifiserer et avvik eller signal som utbrudd, gitt at et utbrudd forekommer i referansedataene. Med andre ord, hva sannsynligheten er for at Sykdomspulsen, eller utbruddsovervåkingssystemer, gir riktige signaler.

Det blir gjennomført beregninger av sensitivitet og spesifisitet basert på sanne positive og sanne negative flaggede uker. I oppgaven har jeg definert disse begrepene slik: En uke flagges som sann

positiv, når et avvik (det vil si at antall tilfeller er høyere enn forventet nivå) oppdages i samme uke og samme kommune som i referansedataene. En sann negativ uke (antall tilfeller er innenfor forventet område) flagges når Sykdomspulsen ikke avgir noe signal, og hvor heller ikke referansedataene indikerer avvik. Sensitivitet og spesifisitet beskriver altså viktige egenskaper ved overvåkingssystemene. Referansedata kan variere.

Sensitivitet er definert som betinget sannsynlighet for at en test gir positivt utslag, gitt at tilstanden faktisk er positiv (Thoresen, 2011). En positiv tilstand vil her si at et utbrudd av mage-tarminfeksjon faktisk forekommer i uken og kommunen det varsles for. Et overvåkingssystem som oppdager alle utbrudd den er utviklet for å finne, sies å ha en sensitivitet lik 1 eller 100 prosent. Sensitivitet kan i en slik sammenheng benyttes som et mål for overvåkingssystemets evne til å oppdage de utbrudd det er ment å oppdage.

Spesifisitet er i studiet benyttet som et mål på overvåkingssystemets evne til å gjenkjenne normal sykdomsforekomst, det vil si situasjoner hvor det ikke forekommer utbrudd, gitt at det ikke er signaler om utbrudd i referansedataene. Spesifisiteten er definert som den betingede sannsynligheten for at en test gir negativt utslag, gitt at tilstanden faktisk er negativ (Thoresen, 2011).

Når Sykdomspulsen gir signal om utbrudd, hvor sannsynlig er det at signalet er korrekt? Dette kan beskrives i form av prediktiv verdi.

Positiv prediktiv verdi (PPV) er sannsynligheten for et at et utbrudd virkelig forkommer, gitt at Sykdomspulsen eller deteksjonsverktøyet gir et positivt signal (Thoresen, 2011).

Negativ prediktiv verdi (NPV), kan beskrives som sannsynligheten for at et sykdomsutbrudd ikke forkommer, dersom Sykdomspulsen eller deteksjonsverktøyet ikke gir signal om utbrudd (Thoresen, 2011).

Når jeg her beskriver sannsynlighet for riktig varsling, er dette betingede sannsynligheter. Det må derfor alltid presiseres, hva man betinger med hensyn på, eller anser som gitt (Lydersen, 2017, s. 1437).

I mine undersøkelser kan fire situasjoner forekomme:

1. Sanne (true) positive (TP), det forekommer et signal om utbrudd i referansedataene, og overvåkingssystemet Sykdomspulsen gir signaler om avvik.
2. Falske (false) negative (FN): det forekommer et signal om utbrudd i referansedataene, men overvåkingssystemet Sykdomspulsen gir ikke signaler om avvik.

3. Falske (false) positive (FP): det forekommer ikke signal om utbrudd i referansedataene, men overvåkingssystemet Sykdomspulsen gir signaler om avvik.
4. Sanne (true) negative (TN): det forekommer ikke signal om utbrudd i referansedataene, og overvåkingssystemet Sykdomspulsen gir ikke signaler om avvik.

Disse fire gruppene kan settes inn i følgende 2x2-tabell:

Tabell 3 - Mulige utfall av en test

		Situasjon i Sykdomspulsen	
		Positiv	Negativ
Situasjon i referansedata	Positiv	TP	FN
	Negativ	FP	TN

Sensitivitet og spesifisitet til en test eller som i denne sammenhengen, et utbruddsovervåkingssystem, kan uttrykkes matematisk som:

$$\text{Sensitivitet} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$\text{Spesifisitet} = \frac{TN}{TN + FP}$$

Videre kan PPV og NPV uttrykkes som:

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP}$$

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN}$$

Sensitivitet og spesifisitet er egenskaper knyttet utbruddsovervåkingssystemet, og vil være uavhengig av sykdommers prevalens i populasjonen. Prediktive verdier avhenger imidlertid sterkt av prevalensen (Lydersen, 2017, s. 1437).

Med **korrelasjon** forstås lineær samvariasjon eller lineært samsvar mellom to variabler (Johannessen et al., 2011). Korrelasjon er et mål på styrken, og noen ganger retningen på denne samvariasjonen (Ringdal, 2018). Korrelasjon kan derfor tallmessig benyttes til å uttrykke samsvar mellom variabler i et utvalg og som mål på reliabilitet (Chen & Popovich, 2002, gjengitt i Ringdal, 2018). Et mye anvendt korrelasjonsmål er Pearsons produktmomentkorrelasjon, også kalt Pearson r^2 , som angir lineær samvariasjon. (Johannessen et al., 2011, s. 302). Dersom korrelasjonen er lik 1, beveger de to variablene som undersøkes seg alltid helt i takt. Hvilken korrelasjon som er akseptabel, avhenger av hva som er hensikten med testen.

Pearson r^2 forutsetter typisk normalfordelte variabler (Thoresen, 2011). Fordeling av forekomster av sykdom innen et gitt område, vil som tidligere nevnt i oppgaven, følge en Poissonfordeling. Studien vil undersøke samvariasjon mellom datasettene, og hvordan de korrelerer med hensyn til antall tilfeller av mage-tarminfeksjon. I sannsynlighetslæren gjelder alltid at summen av et stort antall uavhengige stokastiske variabler er tilnærmet normalfordelt. Dette gjelder uavhengig av hvilken fordeling variablene har i utgangspunktet (Ringdal, 2018). Det besluttes derfor å benytte Pearson r som målemetode for korrelasjon, siden utvalgene som sammenliknes er store.

3.4.5 Programvare

Analyser av dataene utføres ved bruk av programvarene R (R versjon 3.5.1) (R_Development_Core_Team, 2008) og R Studio (versjon 1.1.383) og Excel 2013. Excel benyttes til å gjøre enkel tilrettelegging, kvalitetskontroll og sortering av datasettene. R og R Studio benyttes til kvalitetskontroll og endelige tilrettelegging av dataene, samt til beregninger og analyser. Datamaterialet innhentes som RDS- eller Excel filer, som overføres til analyseprogrammene.

3.5 Forskningsetiske overveielser

En studie er pålagt å underordne seg etiske prinsipper og juridiske retningslinjer (Johannessen et al., 2011, s. 89). Denne studien benytter data fra helseregistre, utbruddsvarsling og sykdomsovervåkingsdata, for å undersøke signaler om utbrudd. Dette innebærer behov for tilgang til opplysninger om årsak til at personer oppsøker lege, og om når og hvor dette skjer.

Helsinkideklarasjonen inneholder etiske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker og menneskelig materiale. Deklarasjonen ligger til grunn for Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) sine etikkvurderinger (REK, 2017), samt er delvis innlemmet i norsk rett gjennom ulike bestemmelser i helselovgivningen, som Helseforskningsloven, Personopplysningsloven, Helseregisterloven og MSIS-forskriften (REK, 2018).

Helseforskningsloven (2008) søker å fremme god og etisk helsefaglig forskning.

Personopplysningsloven (2018) er ment å sikre at personopplysninger, også når de benyttes i forskning, blir behandlet i samsvar med grunnleggende personvern hensyn. Helseregisterloven (2014) legger til rette for innsamling og annen behandling av helseopplysninger, for å fremme helse, forebygge sykdom og skade og gi bedre helse- og omsorgstjenester. MSIS-forskriften (2003) gir føringer for innsamling og behandling av helseopplysninger i registeret, men nevner eksplisitt under formålet at registeret kan benyttes til kvalitetssikring av helse- og omsorgsforvaltning.

Jeg planla i studien å hente ut anonymiserte data fra Sykdomspulsen, basert på antall konsultasjoner hos fastleger og legevakter innenfor et gitt tidsrom. Videre ble det planlagt å søke om indirekte identifiserbare data fra MSIS, som omfattet informasjon om pasientens aldersgruppe, kjønn, bostedskommune, diagnose, diagnosetidspunkt, og smittested, for samme periode. Data om utbrudd i Vesuv er ikke på individnivå, og derfor anonyme.

Det ble innledningsvis i prosjektet søkt Helsedirektoratet om tillatelse til å benytte Sykdomspulsen-data, og søknaden ble godkjent. Dataene er på konsultasjonsnivå og aggregert i aldersgrupper og på kommunenivå. Siden jeg i studien planla å hente ut et større utvalg av variabler i MSIS, som i teorien ga rom for identifisering, ble det besluttet å melde studien til REK. En egen forskningsprotokoll ble utarbeidet for dette formålet. REK vurderte studien til å ligge utenfor helseforskningslovens virkeområde, og ga fritak fra lovpålagt taushetsplikt. De vurderte det imidlertid nødvendig med en tilrådning fra personvernombud (PVO), alternativt konsesjon fra Datatilsynet. I henhold til personopplysningsloven fra 14. april 2000¹, som var gjeldene da søknadsprosessen fant sted, utløses meldeplikt eller konsesjonsplikt dersom et forskningsstudie omfatter behandling av personopplysninger og opplysningene helt eller delvis lagres elektronisk. Meldeskjema ble derfor sendt personvernombudet, men for tilrådning viser det seg at utvalgsstørrelsen ikke kan overstige 5 000 registreringer. For et større antall registreringer, må det søkes konsesjon. Da antall registreringer i MSIS forventes å være på nær 4 000 pr. år, og studien vil omfatte 11 år, ble det derfor besluttet å kun hente ut aggregerte anonyme data fra MSIS. Vesuvdata ble gjort tilgjengelig av FHI.

¹ Den nye personopplysningsloven (2018) med personvernforordning, avskaffet ordningen med meldeplikt og krav til forhåndsgodkjenning (konsesjon) fra Datatilsynet.

4. RESULTATER

I dette kapitlet rapporteres empiriske funn i forhold til forskningsspørsmålene. Først presenteres beskrivende statistikk for de ulike datasettene. Dette blir gjort for å belyse egenskaper ved utvalgene som kan påvirke resultatet. Tilslutt presenteres funn fra analyser og undersøkelser.

4.1 Utvalgsdata

Som tidligere beskrevet benytter de tre datasettene ulike kriterier og definisjoner for variabler (se tabell 2). Ved sammenstilling av antall tilfeller (n) i de tre systemene, er det nødvendig å understreke at Sykdomspulsen og MSIS inkluderer både endemisk og utbruddsrelaterte tilfeller, mens Vesuv kun inkluderer utbruddsrelaterte tilfeller. Tabellen under viser antall tilfeller (n) i henholdsvis Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv pr. år.

Tabell 4 - Antall tilfeller av symptomdiagnoser for mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen, antall meldingspliktige mage-tarminfeksjoner i MSIS, og antall syke i utbrudd varslet i Vesuv pr. år.

År	Antall tilfeller n pr. år		
	Sykdomspulsen	MSIS	Vesuv (antall tilfeller i varslede utbrudd)
2007	176 068	4 840	3 084
2008	207 772	5 151	967
2009	192 560	4 791	743
2010	212 081	4 597	830
2011	203 599	4 784	1 059
2012	213 626	4 816	1 270
2013	206 317	5 145	1 485
2014	212 650	6 247	777
2015	208 321	5 685	599
2016	206 360	6 672	660
2017	215 140	7 032	1 010
Snitt	204 954	5 433	1 135

Gjennomsnittlig antall tilfeller i Sykdomspulsen pr. år er 204 954, mens det årlige gjennomsnittet for MSIS er 5 432 tilfeller og for Vesuv 1 135 tilfeller. Sykdomspulsen datasettet skiller seg ut i forhold til de to andre systemene, med hensyn til størrelsen på antall tilfeller av syke som registreres i systemet pr. år. At det forekommer betydelige forskjeller mellom antall tilfeller (n) i de tre overvåkingssystemene er ikke uventet, i og med hvert enkelt overvåkingssystem registrerer ulike fenomen eller forekomster (jf. tabell 2).

4.2 Utbruddssignaler

Som tidligere beskrevet genereres utbruddssignaler i Sykdomspulsen ved hjelp av algoritmer utviklet av FHI. Vesuv-data består av informasjon fra varsler om utbrudd, hvor hvert varsel i studiet betraktes som ett signal. For MSIS ble signaler om utbrudd konstruert ved hjelp av en tilpasset algoritme som beskrevet i metodekapittelet. Tabell 5 nedenfor, viser fordeling av antall utbruddssignaler som genereres i det enkelte systemet pr. år, samt antall tilfeller (n) som genererer signalene (Sykdomspulsen og MSIS) og antall registrerte ved varslede utbrudd (Vesuv).

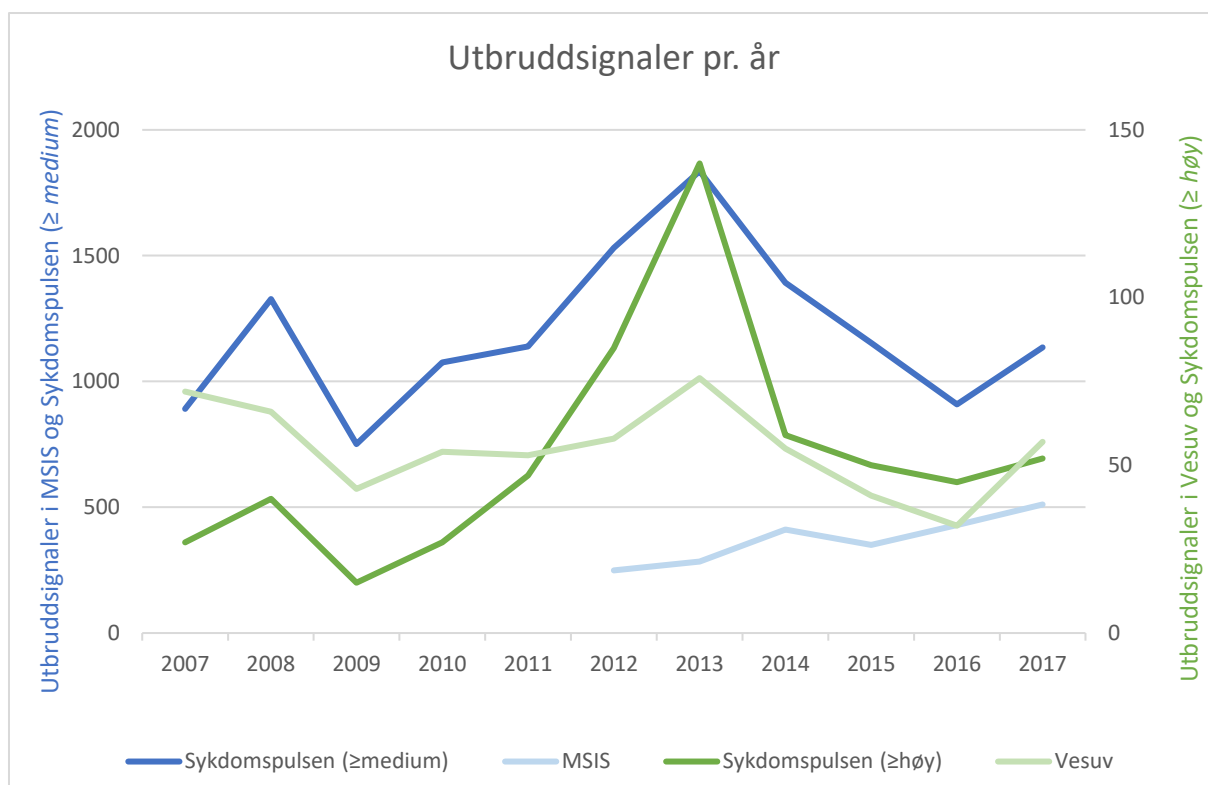
År	Antall utbrudd*			Antall tilfeller**		
	<i>Sykdomspulsen</i>	<i>MSIS</i>	<i>Vesuv</i>	<i>Sykdomspulsen</i>	<i>MSIS</i>	<i>Vesuv</i>
2007	891		72	14 128		3 084
2008	1 327		66	24 722		967
2009	751		43	9 128		743
2010	1 075		54	23 742		830
2011	1 139		53	14 887		1 059
2012	1 531	249	58	29 164	975	1 270
2013	1 836	284	76	32 288	1027	1 485
2014	1 392	411	55	24 994	1921	777
2015	1 153	350	41	18 756	1771	599
2016	909	429	32	15 681	2200	660
2017	1 135	511	57	18 618	2067	1010
Snitt	1194	372	55	20555	1660	1135
Median og variasjon				8 (3 - 971)	2 (2-66)	9 (2 -2 000)

*Antall utbruddssignaler i henholdsvis Sykdomspulsen (signaler \geq *medium* signalstyrke), MSIS og Vesuv pr. år.

** for antall tilfeller n pr. utbruddssignal, for alle utbruddssignaler i systemet pr. år.

*** Median er verdien til det midterste tallet som deler utvalget (antall tilfeller) i to like deler, når tallene er ordnet i stigende rekkefølge (Thoresen, 2011).

I figur 7 nedenfor, fremstilles grafisk samme fordeling av antall utbruddssignaler pr. år.

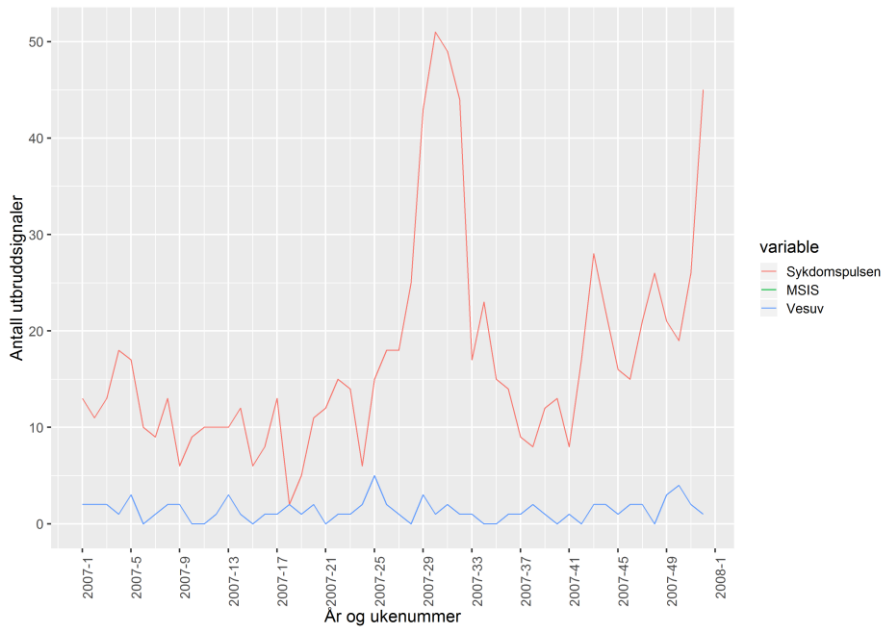


Figur 7 - Antall utbruddssignaler i Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv pr. år.

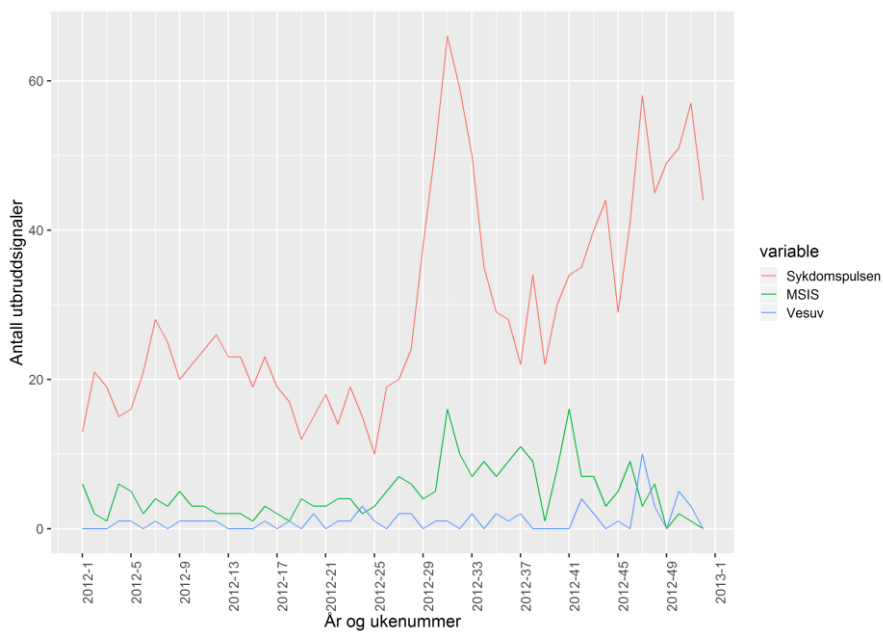
Totalt er det registrert 13 139 utbruddssignaler i Sykdomspulsen i perioden 2007 - 2017, hvorav 587 er utbrudd med signalstyrke *høy* eller sterkere. Med *høy* signalstyrke forstås, som tidligere beskrevet, utbrudd hvor antall tilfeller positivt avviker fra forventet nivå med z-skårer lik 4.

I figurene 8 -11 nedenfor, fremstilles ukentlig antall utbruddssignaler i Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv for hele Norge, for årene 2007, 2012, 2014 og 2017. Dette gjøres for å illustrere omfanget av signaler, og samtidig synliggjøre variasjoner i sykdomsforekomst gjennom året. For Sykdomspulsen vises antall utbruddssignaler med signalstyrke *medium* eller høyere. For MSIS gjengis kun utbruddssignaler for perioden 2012 - 2017. Som tabellene viser, er antall utbrudd som varsles i Vesuv pr. år, betydelig lavere enn antall utbruddssignaler i Sykdomspulsen og MSIS.

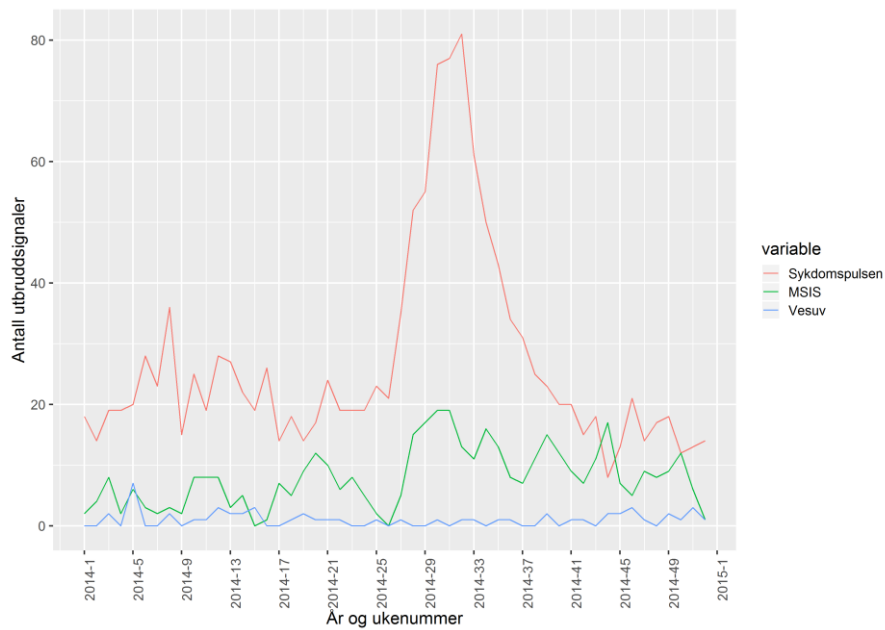
De fire gitte årene er valgt på grunnlag av kjent forekomst av større utbrudd disse årene (se tabell 12) og samtidig bidrar spredning i år til å vise fordeling og utvikling av antall utbruddssignaler i studieperioden.



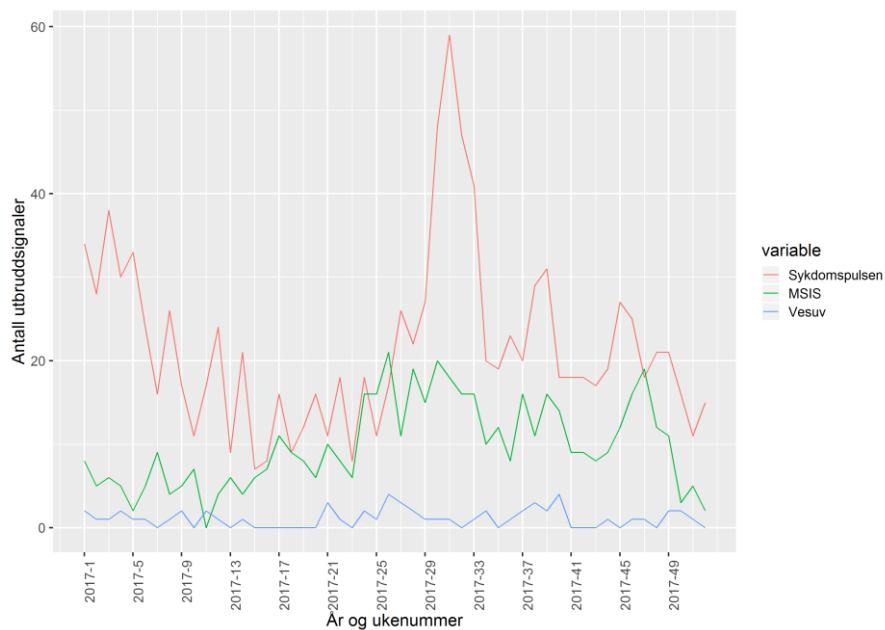
Figur 8 - Ukentlige antall utbruddssignaler for 2007.



Figur 9 - Ukentlige antall utbruddssignaler for 2012.



Figur 10 - Ukentlige antall utbruddssignaler for 2014.



Figur 11 - Ukentlige antall utbruddssignaler for 2017.

Figurene synliggjør fordeling av utbruddssignaler i de tre overvåkingssystemene gjennom året, og muliggjør visuell sammenlikning av antall signaler og trender. Blant annet gir figurene informasjon om hvilke uker eller perioder av året, systemene fanger opp flest signaler.

4.3 Statistiske analyser

4.3.1 Validitet

4.3.1.1 Sammenlikning av utbruddssignaler i Sykdomspulsen og MSIS

Tabellene nedenfor viser kategorisering av utbruddssignaler i Sykdomspulsen i de fire gruppene beskrevet i metodekapittelet (tabell 3), samt de oppsummerende verdiene positiv - og negativ prediktiv verdi, sensitivitet og spesifisitet, når utbruddssignaler i MSIS benyttes som referansedata eller «gullstandard».

Tabell 5 - Kategorisering av utbruddssignaler i Sykdomspulsen, for medium og høy signalstyrke, når utbruddsdata i MSIS benyttes som «gullstandard».

Test	Signalstyrke	Signalstyrke
	≥ medium	≥ høy
Sanne positive (TP)	319	29
Sanne negative (TN)	121 793	129 028
Falske positive (FP)	7 637	402
Falske negative (FN)	1 915	2 205
Positiv prediktiv verdi (PPV)	0,040	0,067
Negativ prediktiv verdi (NPV)	0,985	0,983
Sensitivitet	0,143	0,013
Spesifisitet	0,941	0,997

Ut i fra tabellen over kan man si at dersom MSIS benyttes som «gullstandard», forekommer 4 % av utbruddssignalene i Sykdomspulsen med signalstyrke ≥ *medium*, også i MSIS (319 / (319 + 7 637)).

Tilsvarende verdier for signalstyrke ≥ *høy* i Sykdomspulsen er 7 % (29 / (29 + 402)).

Stratifisering av utvalg

Tabellen nedenfor viser fortsatt kategorisering av utbruddssignaler i Sykdomspulsen med MSIS som «gullstandard», men her stratifisert etter kommunestørrelse (innbyggertall).

Tabell 6 - Kategorisering av utbruddssignaler i Sykdomspulsen, for medium og høy signalstyrke, når utbruddsdata i MSIS benyttes som «gullstandard», og utvalgene stratifiseres etter kommunestørrelse.

Kommunestørrelse	Test	Signalstyrke	Signalstyrke
		≥ medium	≥ høy
> 5 000	Sanne positive (TP)	274	21
	Sanne negative (TN)	56 585	60 498
	Falske positive (FP)	4 108	195
	Falske negative (FN)	1 745	1 998
	Positiv prediktiv verdi (PPV)	0,063	0,097
	Negativ prediktiv verdi (NPV)	0,970	0,968
	Sensitivitet	0,136	0,010
	Spesifisitet	0,932	0,997
> 10 000	Sanne positive (TP)	205	17
	Sanne negative (TN)	31 636	33 767
	Falske positive (FP)	2 252	121
	Falske negative (FN)	1 475	1 663
	Positiv prediktiv verdi (PPV)	0,083	0,123
	Negativ prediktiv verdi (NPV)	0,955	0,953
	Sensitivitet	0,122	0,010
	Spesifisitet	0,934	0,996
> 50 000	Sanne positive (TP)	57	4
	Sanne negative (TN)	4 188	4 495
	Falske positive (FP)	317	10
	Falske negative (FN)	430	483
	Positiv prediktiv verdi (PPV)	0,152	0,286
	Negativ prediktiv verdi (NPV)	0,907	0,903
	Sensitivitet	0,117	0,008
	Spesifisitet	0,930	0,998

Med utgangspunkt i tabellen over kan man si at for kommuner med flere enn 5 000 innbyggere, og MSIS benyttes som «gullstandard», er det 6 % sannsynlighet for at et utbrudd forekommer i MSIS,

dersom Sykdomspulsen avgir et signal for utbrudd med *medium* signalstyrke, og 10 % sannsynlighet ved *høy* signalstyrke.

For kommuner med flere enn 10 000 innbyggere og MSIS benyttes som «gullstandard», er det 8 % sannsynlighet for at et utbrudd forekommer i MSIS, dersom Sykdomspulsen avgir et signal for utbrudd med medium signalstyrke, og 12 % sannsynlighet ved høy signalstyrke.

For kommuner med flere enn 50 000 innbyggere og MSIS benyttes som «gullstandard», er 15 % sannsynlighet for at et utbrudd forekommer, dersom Sykdomspulsen avgir et signal for utbrudd med *medium* signalstyrke, og 29 % sannsynlighet ved *høy* signalstyrke.

4.3.1.2 Sammenlikning av utbruddssignaler i Sykdomspulsen og Vesuv

Tabellene nedenfor viser kategorisering av utbruddssignaler i Sykdomspulsen, når utbruddssignaler i Vesuv benyttes som «gullstandard».

Tabell 7 - Kategorisering av utbruddssignaler i Sykdomspulsen for medium og høy signalstyrke, når utbruddsdata i Vesuv benyttes som «gullstandard».

Test	Signalstyrke ≥ <i>medium</i>	Signalstyrke ≥ <i>høy</i>
Sanne positive (TP)	77	9
Sanne negative (TN)	227 715	240 199
Falske positive (FP)	13 062	578
Falske negative (FN)	530	598
Positiv prediktiv verdi (PPV)	0,006	0,015
Negativ prediktiv verdi (NPV)	0,998	0,998
Sensitivitet	0,127	0,015
Spesifisitet	0,946	0,998

Dersom Vesuv benyttes som «gullstandard» er det 0,6 % sannsynlighet for at et utbrudd forekommer i Vesuv, dersom Sykdomspulsen avgir et signal for utbrudd med *medium* signalstyrke, og 1,5 % sannsynlighet ved *høy* signalstyrke.

4.3.1.3 Sammenlikning av utbruddssignaler i MSIS og Vesuv

Tabellene nedenfor viser kategorisering av utbruddssignaler i MSIS, når utbruddssignaler i Vesuv benyttes som «gullstandard». Utbruddssignalene blir kategorisert i de samme gruppene som over.

Tabell 8 - Kategorisering av utbruddssignaler i MSIS, når utbruddsvarsler i Vesuv benyttes som «gullstandard»

Test	Verdi
Sanne positive (TP)	38
Sanne negative (TN)	129 149
Falske positive (FP)	2 196
Falske negative (FN)	281
Positiv prediktiv verdi (PPV)	0,017
Negativ prediktiv verdi (NPV)	0,998
Sensitivitet	0,119
Spesifisitet	0,983

Dersom Vesuv benyttes som «gullstandard» er det 1,7 % sannsynlighet for at et utbruddssignal forekommer i Vesuv, dersom MSIS avgir et signal for utbrudd.

Ytterligere stratifisering

I studien er det også gjort sammenlikning av utbruddssignaler i Sykdomspulsen og Vesuv, og MSIS og Vesuv, stratifisert etter kommunestørrelse basert på innbyggertall. Resultatene ga det samme bildet som undersøkelsene over, nemlig sensitivitet > 12 % og PPV > 9 % for Sykdomspulsen, og sensitivitet > 18% og PPV > 5,1%. Hvor undersøkelser for kommuner med innbyggertall over 50 000, viste tendens til høyere sensitivitet og lavere spesifisitet enn de andre undersøkelsene (data ikke presentert).

4.2.2 Samsvar mellom datasettene fra Sykdomspulsen og MSIS

Korrelasjonen mellom to variabler beskriver graden av lineær samvariasjon, som tidligere gitt i metodekapittelet. Er det slik at høye verdier i en uke i det ene datasettet, svarer til høye verdier for samme uke i det andre datasettet? For å undersøke grad av samvariasjon mellom datasettene fra Sykdomspulsen og MSIS og hvordan disse korrelerer med hensyn til antall tilfeller av

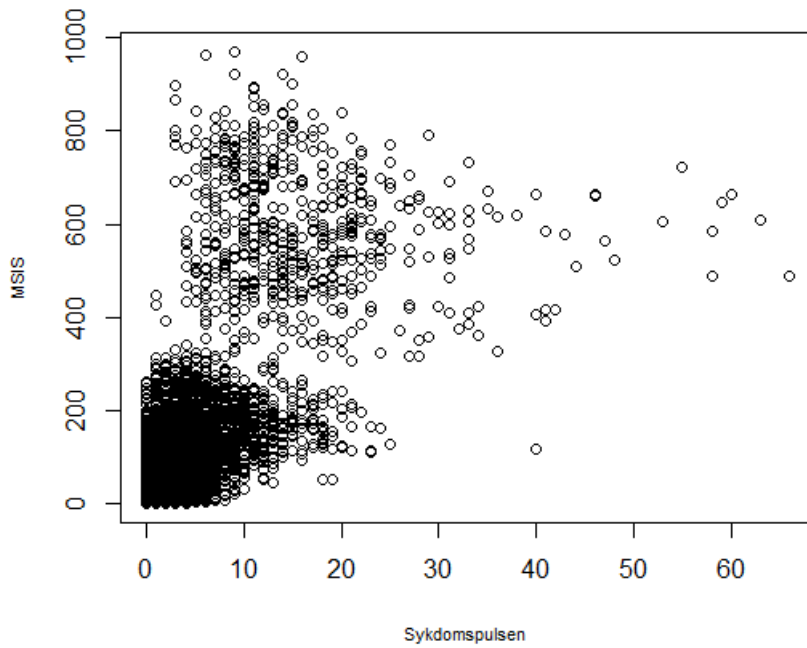
symptomdiagnoser og meldepliktige mage-tarminfeksjon, ble det utført ulike korrelasjonsanalyser. Resultatene gjengis i tabeller og figurer nedenfor. Datasettet fra Vesuv gjengir utelukkende utbruddstall, hvor datasettene fra Sykdomspulsen og MSIS også inneholder endemiske data. Det er derfor ikke funnet hensiktsmessig for studien, å utføre korrelasjonsanalyser for antall tilfeller basert på Vesuvdata.

Tabell 9 - Gjennomsnittlig korrelasjon (Pearson r) mellom antall tilfeller (n) av mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen og MSIS pr. år

År	Korrelasjon mellom n i Sykdomspulsen og MSIS pr. år		
	Kommunenivå	Fylkesnivå	Nasjonalt nivå
2007	,096	,043	,304
2008	,066	-,163	,181
2009	,070	-,097	,397
2010	,059	-,225	-,004
2011	,072	-,188	,181
2012	,064	-,058	,343
2013	,065	-,143	,062
2014	,010	,007	,716
2015	,069	-,148	,627
2016	,086	-,068	,209
2017	,066	-,135	,686

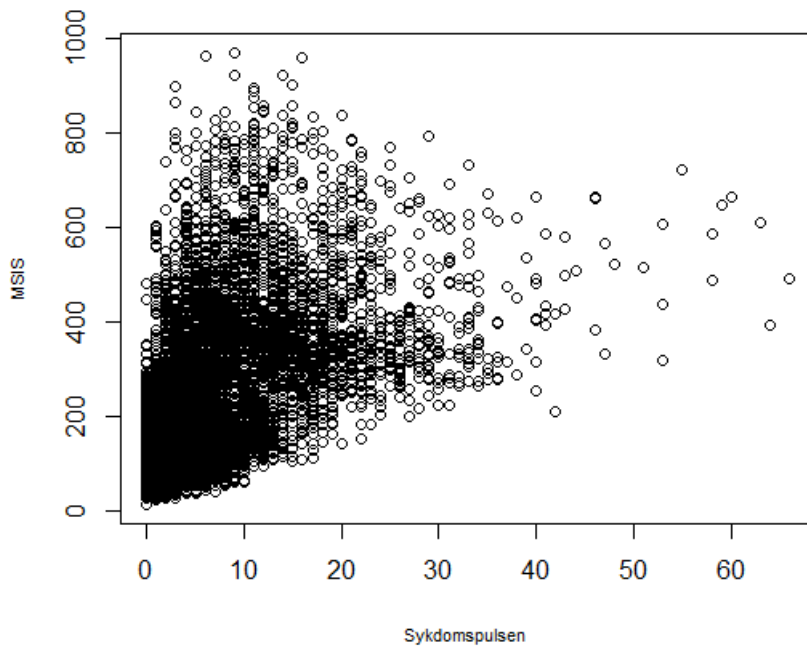
I denne studien vil positive korrelasjon innebære at dersom antall konsultasjoner som rapporteres til Sykdomspulsen med symptomdiagnoser for mage-tarminfeksjon øker, vil man kunne se økning også i antall registreringer av meldingspliktige mage-tarminfeksjoner i MSIS. Tabellen over viser lav, og til dels negativ samvariasjon mellom antall tilfeller i Sykdomspulsen og MSIS. Kun på nasjonalt nivå, hvor man ser alle tilfeller under ett, registreres det en liten økning i korrelasjonen. Ytterligere testing av p -verdi og signifikans er derfor ikke funnet relevant å utføre. Figurene under viser spredningsdiagram for korrelasjon på de tre geografiske nivåene.

Korrelasjon mellom antall tilfeller av mage-tarminfeksjon på kommunenivå

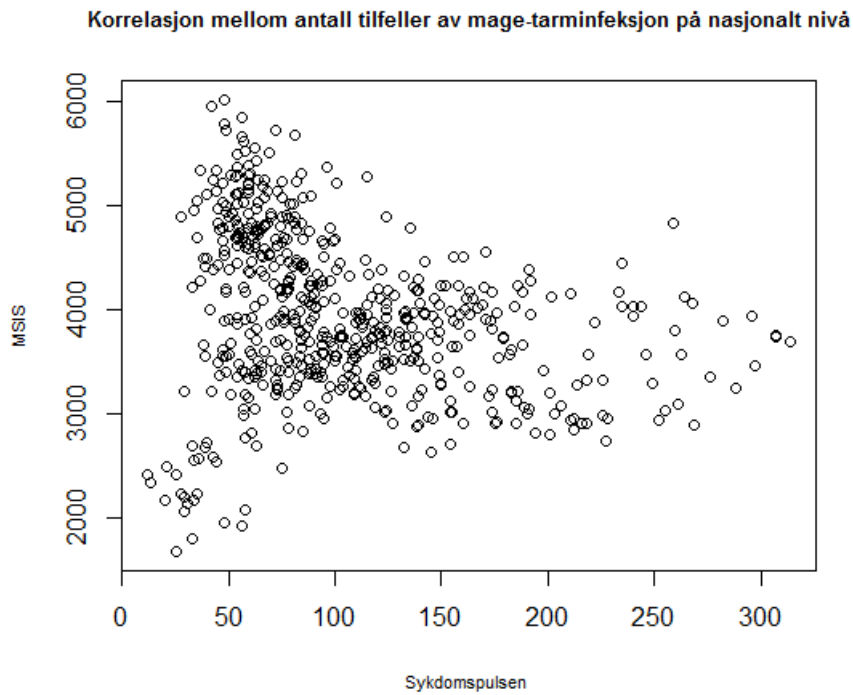


Figur 12 - Korrelasjon (Pearson r) mellom antall tilfeller (n) av mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen og MSIS på kommunenivå ($r = -0,253$).

Korrelasjon mellom antall tilfeller av mage-tarminfeksjon på fylkesnivå



Figur 13 - Korrelasjon (Pearson r) mellom antall tilfeller (n) av mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen og MSIS på fylkesnivå



Figur 14 - Korrelasjon (Pearson r) mellom antall tilfeller (n) av mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen og MSIS på nasjonalt nivå

I tillegg til analyser på geografisk nivå, ble det også utført korrelasjonsanalyser basert på sykdomssesonger, og mulige tidsforskjeller i Sykdomspulsen og MSIS med hensyn til når rapporteringen foregår (lagging), som vist i tabellen nedenfor.

Tabell 10 - Gjennomsnittlig korrelasjon (Pearson r) mellom antall tilfeller (n) av mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen og MSIS pr. basert på sykdomssesonger og lagging.

Sesong*	Korrelasjon av n på kommunenivå	Korrelasjon av n på kommunenivå, dersom registrering i MSIS flyttes en uke frem/tilbake i tid	
		En uke frem	En uke tilbake
2007 / 2008	,059	,039	,025
2008 / 2009	,077	,028	,046
2009 / 2010	,056	,032	,016
2010 / 2011	,065	,040	,031
2011 / 2012	,078	,019	,036
2012 / 2013	,057	,030	,036
2013 / 2014	,088	,018	,065
2014 / 2015	,100	,013	,051
2015 / 2016	,095	,009	,062
2016 / 2017	,059	,038	,005

* En sesong beregnes fra uke 27 ett år, t.o.m. uke 26 påfølgende år

Også i disse analysene er korrelasjonen lav, og de kan derfor heller ikke benyttes til å si noe om det forekommer forsinkelser eller ikke.

4.3.3 Undersøkelse av større kjente utbrudd og utbrudd med høy signalstyrke

Det ble til slutt vurdert interessant for studien, å undersøke hva som skjer i datasettene (overvåkingssystemene) i ulike situasjoner.

Første undersøkelsen gikk ut på å identifisere de største utbruddene i Vesuv, og deretter studere hva som skjer i Sykdomspulsen og MSIS i samme uke og kommune. Det ble funnet hensiktsmessig å trekke frem utbrudd i Vesuv, hvor antall syke er lik eller mer enn hundre. Resultatene gjengis i tabellen under.

Tabell 11 - Varsling om utbrudd Vesuv, hvor antall syke i Vesuv ($n \geq 100$).

År	Uke	Kommune	Pop.	Antall tilfeller			Utbruddssignaler		
				Vesuv	Sykdomspulsen	MSIS	Vesuv	Sykdomspulsen	MSIS
2007	20	Røros	5 663	2000	51	18	1	Høy	NA
2007	50	Stavanger	133 140	108	170	2	1	Normal	NA
2008	39	Ullensaker	36 576	200	45	0	1	Medium	NA
2008	36	Hamar	30 930	150	37	1	1	Normal	NA
2012	50	Ringerike	30 238	300	54	1	1	Medium	Normalt
2013	9	Ålesund	47 510	109	58	0	1	Medium	Normalt
2014	19	Målselv	6 798	133	8	1	1	Normal	Normalt
2015	9	Målselv	6 798	100	6	9	1	Normal	Normalt
2017	11	Ringerike	30 283	230	21	1	1	Normal	Normalt

Totalt ble ni uker med varsel om utbrudd, hentet ut fra Vesuv. Fire av disse utbruddssignalene ble funnet igjen i Sykdomspulsen. Det største utbruddet i Vesuv med hensyn til antall syke, utbruddet i Røros i mai 2007, ble funnet igjen med høy signalstyrke i Sykdomspulsen. Ingen av utbruddene ga signaler i MSIS.

Videre var det ønskelig å identifisere utbrudd i Sykdomspulsen, med særlig høy signalstyrke. Signalstyrken i Sykdomspulsen, avhenger som tidligere nevnt av størrelsen på avviket fra definert normalnivå eller gjennomsnitt. Standardskår (z-skår) benyttes, som beskrevet i metodekapittelet, i beregninger av terskelverdier og dermed signalstyrke.

Sykdomspulsen benytter henholdsvis 2 og 4 standardskårer i beregning av terskelverdier for utbrudd med signalstyrke *medium* og *høy*. For å hente ut utbrudd med særlig høy signalstyrke, ble 6 og 7 standardskårer benyttet. Det ble satt et tilleggskriterium for $n > 5$ (minst seks sykdomstilfeller), for å ekskludere utbrudd i de aller minste kommunene. Resultatene vises i tabellene nedenfor.

Tabell 12 - Signaler om utbrudd i Sykdomspulsen, når z-skår > 6 og n > 5

År	Uke	Kommune	Pop	Antall tilfeller			Utbruddssignaler		
				Sykdomspulsen	Vesuv	MSIS	Sykdomspulsen	Vesuv	MSIS
2007	37	Gloppen	5 874	15		1	Høy	0	
2007	52	Gratangen	1 117	12		0	Høy	0	
2007	19	Røros	5 663	40		8	Høy	0	
2007	20	Røros	5 663	51	2000	18	Høy	1	
2007	21	Røros	5 663	58		5	Høy	0	
2007	22	Røros	5 663	45		0	Høy	0	
2011	25	Kongsvinger	17 934	56		3	Høy	0	
2011	25	Folldal	1 569	8		4	Høy	0	
2011	10	Sirdal	1 842	10		0	Høy	0	
2011	33	Aurland	1 778	12		6	Høy	0	
2011	34	Aurland	1 778	38		0	Høy	0	
2011	35	Aurland	1 778	26		0	Høy	0	
2011	44	Aurland	1 778	10		0	Høy	0	
2011	5	Værøy	746	9		0	Høy	0	
2011	41	Tromsø	75 638	196		4	Høy	1	
2012	7	Vegårshei	2 087	6		0	Høy	0	Normalt
2012	41	Vennesla	14 532	54		12	Høy	0	Utbrudd
2012	42	Vennesla	14 532	116	15	40	Høy	1	Utbrudd
2012	34	Narvik	18 638	51		0	Høy	0	Normalt
2012	23	Gildeskål	1 998	12		1	Høy	0	Normalt
2012	24	Gildeskål	1 998	22	40	1	Høy	1	Normalt
2013	15	Evenes	1 387	11		0	Høy	0	Normalt
2013	40	Salangen	2 226	13		0	Høy	0	Normalt
2014	31	Grue	4 740	9		2	Høy	0	Utbrudd
2014	50	Røst	517	6		0	Høy	0	Normalt
2014	34	Flatanger	1 105	7		0	Høy	0	Normalt
2015	14	Elverum	21 123	28		0	Høy	0	Normalt
2015	10	Lierne	1 379	15		0	Høy	0	Normalt
2016	22	Vevelstad	506	12		0	Høy	0	Normalt
2016	9	Røros	5 663	23		0	Høy	0	Normalt

2017	30	Balestrand	1 262	8	0	Høy	0	Normalt
2017	11	Vevelstad	506	9	0	Høy	0	Normalt

Når det ble brukt z-skårer > 6 og $n > 5$, ble det hentet ut 32 uker med utbruddssignaler fra Sykdomspulsen-datasettet. Av disse fant man at ved fire tilfeller, ble det gitt signaler om utbrudd for samme kommune flere uker på rad. I Vesuv vil utbrudd som i tid strekker seg over flere uker, normalt rapporteres inn én gang, og derav kun genere ett signal for én uke. Det kan derfor være hensiktsmessig å tolke disse ukene som ett utbrudd, for den enkelte kommune. Tabellen kan derfor sies å vise 24 signaler om utbrudd. Av disse ble fire av utbruddssignalene funnet igjen i Vesuv, og to i MSIS (tre signaler om utbrudd ble gjenfunnet, hvor to utbruddssignaler ble tolket som ett signal). Åtte signaler om utbrudd (15 signaler tolket som 8 utbruddssignaler) funnet i Sykdomspulsen skjedde før 2012, og studien mangler sammenlikningsgrunnlag i MSIS.

Tabell 13 - Signaler om utbrudd i Sykdomspulsen, når z-skår > 7 og $n > 5$.

År	Uke	Kommune	Pop.	Antall tilfeller			Utbruddssignaler		
				Sykdomspulsen	Vesuv	MSIS	Sykdomspulsen	Vesuv	MSIS
2007	19	Røros	5 663	40		8	Høy	0	
2007	20	Røros	5 663	51	2000	18	Høy	1	
2007	21	Røros	5 663	58		5	Høy	0	
2007	22	Røros	5 663	45		0	Høy	0	
2011	25	Kongsvinger	17 934	56		3	Høy	0	
2011	33	Aurland	1 778	12		6	Høy	0	
2011	34	Aurland	1 778	38		0	Høy	0	
2011	35	Aurland	1 778	26		0	Høy	0	
2011	41	Tromsø	75 638	196		4	Høy	1	
2012	41	Vennesla	14 532	54		12	Høy	0	Utbrudd
2012	42	Vennesla	14 532	116	15	40	Høy	1	Utbrudd
2012	34	Narvik	18 638	51		0	Høy	0	Normalt
2012	24	Gildeskål	1 998	22	40	1	Høy	1	Normalt
2013	40	Salangen	2 226	13		0	Høy	0	Normalt

Når det ble brukt z-skårer >7 og $n>5$, ble det hentet ut 14 uker med utbruddssignaler fra Sykdomspulsen-datasettet. Igjen ble det gitt signaler om utbrudd for samme kommune flere uker på rad, og det er mulig å tolke disse som utbrudd som strekker ut i tid. Det ble derfor definert åtte signaler om utbrudd. Ni av utbruddssignalene forekom før 2012, og mangler sammenlikningsgrunnlag i MSIS. Fire utbruddssignaler ble gjenfunnet i Vesuv, og to uker med utbruddssignaler ble gjenfunnet i MSIS. De to ukene med utbruddssignal i MSIS gjaldt én kommune, med utbruddssignaler to uker på rad.

5. DRØFTING

5.1 Oppsummering av funnene i studien

I denne studien har jeg sammenliknet utbruddsdata for mage-tarminfeksjoner i overvåkingssystemet Sykdomspulsen, med utbruddsdata fra meldesystemet MSIS og utbruddsvarslingssystemet Vesuv. Videre har jeg undersøkt korrelasjon mellom de to datasettene fra Sykdomspulsen og MSIS. Resultatene viste et betydelig høyere antall utbruddssignaler i Sykdomspulsen, sammenliknet med antall utbruddssignaler i MSIS og Vesuv. Videre ble kjente forekomster i Vesuv eller sterke utbruddssignaler i Sykdomspulsen, kun i begrenset grad gjenfunnet i de to andre datasettene. Sannsynlighetsberegninger tilkjennega lav sensitivitet for utbruddssignaler i Sykdomspulsen, både ved bruk av henholdsvis MSIS ($> 15\%$) og Vesuv ($>12,7\%$) som «gullstandard». Også sensitivitetsberegninger for utbruddssignaler i MSIS, med Vesuv som referansedata, ga tilsvarende lav verdier ($>11,9\%$). Korrelasjonsanalysene viste gjennomgående lav samvariasjon mellom datasettene Sykdomspulsen og MSIS, samtidig var korrelasjonen noe høyere på nasjonalt nivå enn på fylkes- og kommunalt nivå. I undersøkelser av korrelasjonen, hvor det ble tatt hensyn til sykdomssesonger og mulige forsinkelser i rapportering, viste også resultatene liten grad av samvariasjon.

5.2 Egenskaper ved Sykdomspulsen

Syndrombasert overvåking utfyller eller komplementerer tradisjonell sykdomsovervåking, ved å samle og analysere helseindikatorer i nær sanntid. Argumentet for å benytte syndrombasert overvåking, er en raskere avdekking av potensielle helsetrusler. Effekten av syndrombasert

overvåking avhenger allikevel av hvilke metoder som benyttes. Nedenfor beskrives derfor enkelte egenskaper ved Sykdomspulsen som fremkom i studien, og som jeg mener har betydning for hovedfunnene.

Som tidligere beskrevet anses Sykdomspulsen-dataenes **kompletthet** å være høy, gitt godt innarbeidede rutiner for å rapportere KUHR-data, samt at rapporteringen inkluderer så godt som alle landets legekontorer og legevakter. Høy dekningsgrad forutsetter allikevel at en høy andel av personer i Norge som oppsøker lege eller legevakt med symptomer på mage-tarminfeksjon, blir registrert og dermed inkludert i datasettet for Sykdomspulsen. Hvor høy den reelle dekningsgraden for mage-tarminfeksjoner i Sykdomspulsen er, er derfor noe usikker. Forskning tilsier at mange med mage-tarminfeksjoner ikke går til lege, fordi symptomene ofte er kortvarige og av mindre alvorlig karakter (Nygård et al., 2006; Yih et al., 2010). Det er derfor rimelig å anta betydelige mørketall.

For å undersøke gyldigheten eller **validiteten** av et system for utbruddsovervåking, kreves innledningsvis en operasjonell definisjon av hva et utbrudd faktisk er (Buehler et al., 2004). Sykdomspulsen benytter avviksmålinger til å definere utbruddssignaler, men et utbrudd bekreftes kun etter nærmere undersøkelser. Det er heller ikke alle utbruddssignaler i Sykdomspulsen som fører til ytterligere undersøkelser. En slik fremgangsmåte forsvares i litteraturen (Buehler et al., 2004). En tolkning og bekreftelse av utbrudd avhenger av flere faktorer, blant annet erfaringer med tilsvarende utbrudd, sykdommens alvorlighetsgrad og smitteevne, og ikke minst evne og ressurser til å forebygge og kontrollere utbruddet (Buehler et al., 2004). Gyldighet er derfor ingen absolutt egenskap, men vil variere avhengig av utbruddsscenario (Berger, Shiao & Weintraub, 2006; Buehler et al., 2004; Guasticchi et al., 2009). Sensitivitet- og spesifisitetsberegninger for Sykdomspulsen, vil også måtte sees i sammenheng med forhold utenfor sykdomsovervåkingssystemets som vurderes.

Sammenlikning med en «gullstandard» regnes innen medisinsk forskning som den foretrukne metoden for å teste nye analyse – og diagnoseverktøy (Parikh, Mathai, Parikh, Chandra Sekhar & Thomas, 2008). Hva som er "gullstandard" vil variere fra sykdom til sykdom (Parikh et al., 2008).

I denne studien har jeg benyttet gullstandardmetodikken for å undersøke Sykdomspulsens **sensitivitet og spesifisitet**. Det kan diskuteres hva som er «gullstandard» for utbruddsovervåking i Norge, og om en «gullstandard» for utbrudd av mage-tarminfeksjoner i det hele tatt finnes. Ideelt skulle en slik «gullstandard» tilkjennegi alle utbrudd, små og store, slik de forekommer i Norge, med nøyaktig beskrivelse av antall syke, tidsrom for utbruddet og hvilket område utbruddet forekom i. En slik oversikt eksisterer av naturlig årsaker ikke. I de statistiske analysene i studien benyttet jeg henholdsvis MSIS og Vesuv som «gullstandard», eller referansedata, vel innforstått med at ingen av

de to nevnte systemene fanger opp alle utbrudd av mage-tarminfeksjon. Et utbrudd er, som tidligere nevnt, heller ikke det samme som et utbruddssignal.

Det foreligger ingen oversikt over hvor stor andel av reelle utbrudd av mage-tarminfeksjoner som fanges opp av henholdsvis MSIS og Vesuv. Samtidig er systemene avhengig av diagnostiske data og/eller manuell varsling, og som tidligere beskrevet, antas det å være en betydelig underrapporteringen (MacDonald et al., 2018; Nygård et al., 2006; Venkatarao et al., 2012). MSIS- og Vesuv-datasettene forventes derfor ikke å være komplette, med hensyn til opphopning og forekomst av mage-tarminfeksjon. Ved å benytte MSIS og Vesuv som referansedata, testes allikevel utbruddssignaler i Sykdomspulsen opp imot to av de mest anvendte og relevante sykdomsovervåkingssystemene som benyttes i Norge i dag.

Resultatene fra de statistiske analysene viste gjennomgående lav sensitivitet (mindre enn 15 %) og høy spesifisitet for utbruddssignaler i Sykdomspulsen. Dette gjaldt både med MSIS og Vesuv som referansedata. Når jeg stratifiserte på kommunestørrelse, ble resultatene de samme. Måling av sensitivitet for MSIS, gitt utbruddssignal i Vesuv, ga tilsvarende verdier (mindre enn 12 %). Datasettet for MSIS i denne studien inneholdt ingen informasjon om alder. Jeg hadde derfor ikke mulighet for å stratifiserer på alder. Det er mulig en slik utvelgning, kunne gitt andre resultater.

Utbruddsovervåking med sensitivitet og spesifisitet på 100 %, vil i teorien være det perfekte. For et syndrombasert overvåkingssystem, og for Sykdomspulsen, er i utgangspunktet høy sensitivitet ønskelig og forventet (Guasticchi et al., 2009). Høy sensitivitet og at signaler avgis tidlige i smitteforløpet (jf. figur 3), legger til rette for rask avdekking av utbrudd som jo er formålet med syndrombasert overvåking. Er sensitiviteten derimot lav, slik jeg fant i denne studien, er faren til stede for at utbrudd overses eller oppdages sent.

Hva er så årsaken til de lave målingene for sensitivitet i denne studien? Forskning viser, at jo bredere man definerer et syndrom- eller symptomdiagnosegruppen i syndrombasert overvåking, dess høyere blir sensitiviteten og omvendt (Mandl et al., 2004). Dette skulle tilsi at symptomdiagnosegruppen for mage-tarminfeksjon som benyttes i Sykdomspulsen, er definert u hensiktsmessig smal. Imidlertid samsvarer symptomene som utgjør inkluderingsgrunnlaget for Sykdomspulsen, med inkluderingskriterier for tilsvarende syndrombaserte overvåkingssystemer undersøkt i andre studier (Anderson et al., 2014; Balter et al., 2005; Berger et al., 2006). Så dette er derfor ikke den mest åpenbare forklaringen. Det må allikevel nevnes at oppkast ikke er med i diagnosegruppen for mage-tarminfeksjon i Sykdomspulsen, i motsetning til utvalgskriterier for Vesuv, og det er uvisst i hvilken grad dette påvirker resultatet.

Hvis årsaken ikke kan tilskrives inkluderingskriteriene, er det da nærliggende å anta at forklaringen har å gjøre med hvilke data som benyttes som sammenlikningsgrunnlag, nemlig datasettene fra MSIS og Vesuv. Dersom referansedata i betydelig grad inneholder færre utbruddssignaler enn Sykdomspulsen, vil dette, gitt formelen for sensitivitet, nødvendigvis påvirke sensitiviteten i negativ retning. Et større antall utbruddssignaler i Sykdomspulsen vil måtte kategoriseres som falske, samtidig som det er nærliggende å forvente at færre utbruddssignaler kategoriseres som gyldige (sanne positive). Samme forhold kan forklare hvorfor sensitivetsberegninger for MSIS også gir lav verdi. I studien fant jeg betydelige ulikheter i antall utbruddssignaler som bekrefter disse antakelsene (jf. tabell 5). Sykdomspulsen ga gjennomsnittlig 1 104 signaler om utbrudd pr. år, hvorpå det årlige gjennomsnittet for utbruddssignaler i MSIS og Vesuv var henholdsvis 372 og 55.

Når et overvåkingssystem for utbrudd avgir signal om utbrudd, er det fordelaktig at signalet er til å stole på. Beregninger av **positiv prediktiv verdi (PPV)** for Sykdomspulsen, angir den betingede prosentvise andelen av utbruddssignaler, som gjenspeiler utbruddssignaler i referansedataene, det vil si «sanne» utbruddssignaler. I mine undersøkelser fant jeg gjennomgående lave verdier for PPV (mindre enn 4 %), både med MSIS og Vesuv som referansedata. Dette gjaldt også både for *medium* og *høy* signalstyrke i Sykdomspulsen. Det ble registrert en økning i PPV ved stratifisering på kommunestørrelse, ved kommuner med mer enn 50 000 innbyggere, men økningen ble vurdert ikke signifikant. Også ved kategorisering av utbruddssignaler i MSIS, med Vesuv som referansedata, var PPV svært lav (1,7 %).

Erfaringer fra andre studier indikerer utfordringer med syndrombaser overvåking av mage-tarminfeksjoner, særlig ved milde symptomer (Balter et al., 2005). Hvorpå tidligere studier beskriver erfaringer med syndrombasert overvåking av sesonginfluensa, rotavirus og novovirus, er det heller få studier som undersøker i hvilken grad syndrombasert overvåking evner å fange opp mindre, mer lokaliserte utbrudd av mage-tarminfeksjon, eller utbrudd som ikke fanges opp av tradisjonell sykdomsovervåking (Anderson et al., 2014; Balter et al., 2005). Enkelte studier foreslår allikevel at positiv prediktiv verdi mellom 12 – 44 %, og hvor spesifisiteten er over 90 %, i minst halvparten av tilfellene vil gjenkjenne presentasjon av relevante syndromer (Ivanov, Wagner, Chapman & Olszewski, 2002).

Jeg vet ikke hvilken betydning MSIS og Vesuv som referanse (gullstandard) har på disse resultatene. Det vil derfor vært ideelt å kjenne til den reelle forekomsten av utbrudd. Hensikten er jo å kunne si noe om hvor nøyaktige signalene i Sykdomspulsen er. Lave positive prediktive verdier, og et betydelig antall falske utbruddssignaler i denne studien, betyr allikevel ikke at målingene i Sykdomspulsen gir et uriktig bilde av virkeligheten. En lav PPV forteller oss kun at Sykdomspulsen ikke i særlig grad gjenspeiler situasjonen i MSIS eller Vesuv.

5.3 Ulikheter i utbruddssignaler

I studien undersøkte jeg i hvilken grad større kjente utbrudd varslet i Vesuv, lot seg gjenfinne i Sykdomspulsen- og MSIS-datasettene. For studieperioden fant jeg at fire av ni utbruddssignaler i Vesuv, ga signaler om utbrudd i Sykdomspulsen. Det største utbruddet med hensyn til antall syke, utbruddet i Røros i mai 2007, var det eneste som ble gjenfunnet med høy signalstyrke i Sykdomspulsen. Ingen av utbruddene førte til utbruddssignaler i MSIS. I undersøkelsen benyttet jeg antall rapporterte syke i Vesuv til å definere størrelsen på utbruddet, vel vitende om at antall syke alene ikke definerer utbruddets smittsomhet og alvorlighetsgrad.

Videre identifiserte jeg utbruddssignaler i Sykdomspulsen med særlig høy signalstyrke, for så å undersøke om jeg i samme periode og kommune gjenfant utbruddssignaler i MSIS og Vesuv. Avvik på mer enn seks z-skårer (og $n > 5$) ga 32 signaler om utbrudd i Sykdomspulsen, hvorav 25 separate utbruddssignaler ble definert. Ni av signalene forekom før 2012, og mangler sammenlikningsgrunnlag i MSIS. Fire utbruddssignaler ble gjenfunnet i Vesuv, og fem uker med utbruddssignaler ble gjenfunnet i MSIS. Fire av utbruddssignalene i MSIS gjaldt to kommuner, med utbruddssignaler to uker på rad. Tilsvarende fant jeg for avvik på mer enn syv z-skårer, 14 utbruddssignaler som indikerte åtte uavhengige avvik. Fire av signalene ble gjenfunnet i Vesuv, og tre i MSIS. To av utbruddssignalene i MSIS gjaldt samme kommune, to uker på rad. Fire av utbruddssignalene i Sykdomspulsen fant sted før 2012.

Undersøkelsene tilkjennega også, som beskrevet i forrige delkapittel, store ulikheter i antall utbruddssignaler mellom de tre sykdomsovervåkingssystemene Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv.

At antallet utbruddssignaler i Sykdomspulsen-datasettet avviker fra de to andre datasettene, var ikke uventet. Tidligere studier viser at syndrombasert overvåking i større grad feiltolker naturlig variasjoner i sykdomsforekomst (støy) som signaler enn tradisjonell overvåking, og derav avgir flere utbruddssignaler som risikerer å kategoriseres som «falske (Jung, Kulldorff, Kleinman, Yih & Platt, 2009). Dette kan muligens forklare det høye antallet «falske» signaler jeg fant i Sykdomspulsen i denne studien. Imidlertid betyr ikke kategorisering av et signal om utbrudd i Sykdomspulsen som «falsk», at utbrudd ikke forekommer, som poengtert i forgående delkapittel. Samtidig baseres signalene i Sykdomspulsen seg på antall konsultasjoner og ikke på antall syke. Tidligere studier har vist at bruk av konsultasjoner i syndromovervåking kan bidra til at enkelte signaler om utbrudd glipper. Dette kan skje når trendbrudd eller uregelmessigheter i reell sykdomsforekomst, kamufleres av antall konsultasjoner (Jung et al., 2009). Sannsynlig underrapportering, i form av manglende prøvetaking og rapportering i MSIS og Vesuv, kan bidra til ytterligere ulikheter i utbruddssignaler

mellom de tre systemene. Norovirus, som sannsynligvis er den vanligste årsaken til mage-tarminfeksjon i Norge, er heller ikke meldingspliktig til MSIS (FHI, 2018a; MacDonald et al., 2018; Yih et al., 2010). Også tidligere har man, i sammenlikning av syndrombasert- og tradisjonell sykdomsovervåking, funnet at ulike former for sykdomsovervåking ikke nødvendigvis fanger opp og tolker avvik og sykdomsforekomst likt (Mandl et al., 2004; Yih et al., 2010; A. Ziemann, 2015).

Hvordan et utbrudd defineres, er som tidligere nevnt, også avgjørende for om et sykdomsovervåkingssystem avgir signal om utbrudd eller ikke. Sykdomspulsen benytter i sin definisjon av utbrudd den numeriske størrelsen på avviket, det vil si hvor mange z-skårer signalet avviker fra gitt normalområde. Avviket definerer også styrken på utbruddssignalet. Algoritmen som benyttes i Sykdomspulsen er avansert, og tar blant annet hensyn til sesong- og helligdagsvariasjoner. Algoritmen som jeg konstruerte for å generere utbruddssignaler i MSIS, til bruk i studien, er betydelig enklere, og tar heller ikke i samme grad innover seg naturlige endringer i sykdomsforekomst gjennom året. Vesuv inneholder kun utbruddssignaler eller -data i form av innrapporterte utbruddshendelser.

Et annet spørsmål er i hvilken grad registrert symptomdiagnose i Sykdomspulsen, eller diagnoser meldt i MSIS, samsvarer med hovedsymptomer som definerer kriteriet for utvalget til Vesuv-datasettet. Forskning har vist betydelig variasjon mellom ulike syndromgrupper, og hvordan innledende symptomer eller plager samsvarer med laboratoriebekreftet diagnose (Begier et al., 2003; Fleischauer et al., 2005). Syndrombasert overvåking er derfor ikke nødvendigvis like egnet til å oppdage alle typer smittsomme sykdommer. Derimot har symptomer benyttet i syndrombasert overvåking av mage-tarminfeksjoner vist seg å samsvare godt med endelig bekreftet diagnose (Begier et al., 2003; Fleischauer et al., 2005).

Dataene som ligger til grunn for de tre systemene Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv, er vesentlig forskjellige fra hverandre. Alle tre overvåkingssystemer krever en form for rapportering fra undersøkende lege, men metoden som benyttes for rapportering og informasjonen som rapporteres er ikke sammenliknbar. Datagrunnlaget for sykdomsovervåking, og dermed utbruddssignaler, påvirkes også av flere faktorer enn kun sykdomsforekomst i befolkningen og egenskaper ved selve systemet. For Sykdomspulsen er det kjent at antallet konsultasjoner hos lege og legevakt blant annet varierer med skoleferier, da det erfaringsmessig er færre som oppsøker lege i ferier og på helligdager (FHI, 2018b). Slike avvik tar algoritmen i Sykdomspulsen hensyn til. Derimot ble det i 2016 innført nye fraværsregler for skoleungdom, med strengere krav til dokumentasjon av fravær. Dette førte til en umiddelbar økning i mage-tarminfeksjoner i aldersgruppen 16-18 år (Bakken et al., 2017; FHI, 2018b). Avvik av denne typen er mer krevende å identifisere som «støy». I denne studiene har jeg undersøkt alle aldersgrupper under ett, og ikke differensiert på aldersgrupper. En markant økning i antall

konsultasjoner for én aldersgruppe på grunn av utenforliggende forhold, vil dermed kunne forstyrre det totale bilde og være vanskelig å identifisere.

Også sykdommers smittemønster og alvorlighetsgrad, er av betydning for deteksjon av utbrudd i sykdomsovervåking (Mandl et al., 2004; Yih et al., 2010). Jo mindre alvorlig sykdommen eller utbruddet er, jo lavere er sannsynligheten for at utbruddet fanges opp (Nygård et al., 2006; Yih et al., 2010). Både Sykdomspulsen og MSIS benytter informasjon som baserer seg på at de som er syke oppsøker helsetjenester. Ved små utbrudd eller mindre alvorlige symptomer, er det naturlig å anta at færre oppsøker lege (Nygård et al., 2006; Yih et al., 2010). Det er heller ikke alltid legen tar prøver for å stille endelig diagnose, og det vil da ikke bli registrert i MSIS (Nygård et al., 2006; Yih et al., 2010). Vesuv-data angir antall syke i utbruddene, men dette antallet gjenspeiler ikke nødvendigvis de som oppsøker lege, men heller det antallet syke i utbruddet rapporterende lege er gjort kjent med i sine undersøkelser. Det er også slik at ikke alle kjente utbrudd varsles (MacDonald et al., 2018).

Både ytre forhold og metodiske faktorer påvirke dermed hvorvidt et sykdomsovervåkingssystem avgir signaler om utbrudd eller ikke, ved avvik eller opphopning av sykdom. Avvik som skyldes ytre forhold er det ikke alltid vi kan sikre oss mot. Samtidig hviler et myndighetsansvar, både ut i fra et rettslig, samfunnsøkonomisk og medmenneskelig perspektiv, å arbeide for en best mulig utnyttelse av tilgjengelige helseressurser. I dette ligger også et ansvar for å sikre at metodene som benyttes i sykdoms- og utbruddsovervåking, frembringer den informasjonen vi trenger og til riktig tid.

I utbruddsovervåking benyttes et vidt spekter av algoritmer og kriterier for utbruddssignaler, med ulik evne til å oppdage utbrudd (Buckeridge et al., 2008; Mandl et al., 2004; Yih et al., 2010). Allikevel har kun et fåtall studier evaluert algoritmene og metodene som brukes i utbruddsovervåking (Buckeridge et al., 2008). For å undersøke effekten av og prestasjonsevnen til ulike metoder for utbruddsdeteksjon, anbefaler nettopp Det amerikanske Senteret for kontroll og forebygging av sykdommer (CDC), å sammenlikne data fra ulike sykdomsovervåkingssystemer (Buehler et al., 2004). Sammenlikning av ulike metoder for utbruddsovervåking synliggjør betydningen av utbruddskriterier og datagrunnlag for sykdomsovervåkingssystemers evne til å gjenkjenne utbrudd og opphoping (Anderson et al., 2014; Balter et al., 2005; Jung et al., 2009; Mandl et al., 2004; Yih et al., 2010). Ved å sammenlikne utbruddsdata i Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv, som jeg har gjort i denne studien, legges betydelige ulikheter i datagrunnlaget og mengde signaler mellom de tre systemene for dagen. Det er videre nærliggende å anta at forskjeller i utbruddssignaler mellom Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv, i stor grad skyldes ulike kriterier for utbruddssignaler, men også ulikheter i kvalitet og innhold i dataene som ligger til grunn.

5.4 Er datasettene sammenliknbare?

Et sentralt spørsmål i dataanalysen, er hvorvidt informasjonen i de tre datasettene fanger opp de samme hendelsene. Det vil si om målbare størrelser i datasettene på en eller annen måte påvirkes av hverandre eller av felles faktorer.

Som tidligere beskrevet gir korrelasjoner oss informasjon om hvorvidt det er samvariasjon mellom to variabler, og styrken i denne samvariasjonen. Korrelasjon gir allikevel kun et numerisk mål på om to datasett varierer i takt, og sier ingen ting om årsakssammenhenger.

I studien vurderte jeg det hensiktsmessig å kun utføre analyser av samvariasjon mellom antall tilfeller (n) i Sykdomspulsen og MSIS, på grunn av muligheten til inkludere data om enkelttilfeller i analysene. Både Sykdomspulsen og MSIS består av data om enkelttilfeller, både endemiske- og utbruddstilfeller, mens Vesuv som tidligere nevnt kun inneholder data om utbrudd. Analyser av enkelttilfeller og endemiske data ga større rom for å undersøke og si noe om datagrunnlaget generelt, og ble vurdert mer hensiktsmessig.

Ved sammenlikning av variablene (n) 1) antall konsultasjoner som rapporteres til Sykdomspulsen med symptomdiagnoser for mage-tarminfeksjon og 2) antall registreringer av meldingspliktige mage-tarminfeksjoner i MSIS, fant jeg ingen signifikant korrelasjon. Ved målinger på kommunenivå er korrelasjonskoeffisienten tilnærmet lik 0, noe som innebærer at det ikke finnes noen lineær sammenheng mellom variablene. At det ble funnet en liten økning i korrelasjon for datasettene på nasjonalt nivå, kan skyldes at årlige utbruddssignaler her sammenliknes under ett, og at betydelige ulikheter i datasettene derfor kamufleres. Funnet ble allikevel ikke vurdert signifikant. Også undersøkelser av korrelasjon, hvor rapporteringstidspunkt i MSIS ble forsøkt skjøvet en uke frem eller tilbake i tid, ga ingen korrelasjon av betydning.

Hva betyr så dette, og hvilken betydning har det for Sykdomspulsens validitet? Er det slik at systemene tar feil, at de ikke klarer å registrere de opphopninger eller avvik de er konstruert for? Ikke nødvendigvis. Det betyr kun at kjennskap til verdier i Sykdomspulsen, ikke gjør oss i stand til å forutsi verdier i MSIS bedre en ren gjetning (Thrane, 2018, s. 163). Analysene gir heller ikke grunnlag for å si at forsinkelser i rapportering i MSIS kan forklare ulikheter i utbruddssignaler mellom Sykdomspulsen og MSIS-datasettene.

I lys av de andre funnene i studien, er det derfor rom for å anta at systemene til syvende og sist måler ulike fenomen. Dette gir en indikasjon på at syndrombasert overvåking ikke kan erstatte tradisjonell sykdomsovervåking, men heller komplementere og styrke eksisterende systemer (J. Choi et al., 2016; May, Chretien & Pavlin, 2009; Alexandra Ziemann et al., 2015). Dersom det er slik at

Sykdomspulsen, Vesuv og MSIS overvåker og fanger opp ulike opphopninger og indikasjoner på utbrudd, er kanskje ikke en slik sammenlikning alene, et egnet utgangspunkt for å evaluere Sykdomspulsens evne til å nøyaktig og tidsriktig avdekke utbrudd. Ei heller til å si noe om hvor vidt antall falske utbruddssignaler er uforholdsmessig høyt. Dette motsier på ingen måte anbefalinger om å sammenlikne overvåkingsdata for beredskapsformål og i evalueringsarbeid, men stiller tydelige krav til samsvar av data og avklart bruk av definisjoner og begreper (Buehler et al., 2004; Alexandra Ziemann et al., 2015).

5.5 Ytterligere metodiske betraktninger

Enkelte metodiske betraktninger er allerede løftet underveis i drøftingskapittelet. Jeg vil derfor videre belyse metodiske grep og utfordringer som ikke tidligere har fremkommet i oppgaven, men som jeg mener kan være av betydning for resultater og slutninger.

I metodekapittelet beskrev jeg hvilke forskningsdesign og metoder som lå til grunn for oppgaven. Jeg fant innledningsvis aldri ett design, som helt svarte ut behovene jeg så for studien. Et komparativt design hjalp meg godt på vei, men jeg har tidvis i arbeidet kjent på usikkerheten ved at forskningsspørsmålene ikke helt og fullt traff noen av de tradisjonelle designene innen epidemiologisk forskning. Imidlertid valgte jeg en kvantitativ tilnærming, med de styrker og begrensinger dette innebærer. Kvantitativ forskningsmetode er sagt å beskrive virkeligheten ved hjelp av tall og tabeller, men selv dette er ikke selvforklarende, og fortolkning står derfor sentralt også i kvantitativ forskning (Johannessen et al., 2011; Ringdal, 2018). Der det hos meg rådet noe usikkerhet rundt valg av design, var valg av metodisk tilnærming betydelig enklere. Både formålet med studien og forskningsspørsmål pekte i retning av kvantitative metoder.

Mine ambisjoner med studien var ikke å evaluere Sykdomspulsen, da et slikt evalueringsarbeid nødvendigvis vil være mer omfattende enn en hva som inngår i en 30 studiepoengs masteroppgave. I oppgaven har jeg allikevel undersøkt effektmål og egenskaper ved henholdsvis Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv, som grunnlag for besvarelsen av forskningsspørsmålene. Flere av kvalitetsdimensjonene som beskrives, er egenskaper eller kvaliteter som også kan benyttes for å argumenter gyldigheten av selve studien, og hvilke slutninger jeg kan trekke fra denne. Det er viktig for meg å fremheve skille mellom egenskaper ved sykdomsovervåkingssystemene og studien som sådan. Kvaliteter og egenskaper ved sykdomsovervåkingssystemene som undersøkes, er uavhengig av min evne til å oppfylle studiens målsetning.

Statistisk validitet beskriver mulighet for generalisering fra utvalg til populasjon (Johannessen et al., 2011). I denne studien hadde jeg tilgang til store datasett med informasjon fra alle landets fastleger og legevakter, og over en lang tidsperiode på 11 år. Svakheterne lå derfor ikke i størrelsen på utvalgene som så, men heller i hvilken informasjon Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv innhenter og mulige skjevheter i disse. Videre medført behovet for å konstruere terskelverdi for utbruddssignaler i MSIS til at jeg kun satt igjen med seks år ved sammenlikning av utbruddssignaler. I korrelasjonsanalysene derimot, lå alle data fra alle 11 årene til grunn.

Andre faktorer som kan ha påvirket resultatene, er valg av symptomer og diagnoser som inkluderingskriterium for de ulike utvalgene. For Vesuv ble det tidlig i prosessen besluttet å benytte oppkast som ett inkluderende hovedsymptom. Senere er jeg av ansatte i Folkehelseinstituttet blitt gjort kjent med at nettopp dette symptomet tidligere har ført til faglige diskusjoner ved instituttet. Resultatet den gang ble utelukkelse av oppkast som inkluderingskriterium i symptomdiagnosegruppe for mage-tarm infeksjon i Sykdomspulsen. Meldingspliktige diagnoser for mage-tarminfeksjon benyttet som inkluderingskriterium for MSIS, er heller ikke uttømmende. Her gjordet jeg innledningsvis, i samråd med Folkehelseinstituttet, et utvalg av de mest relevante og hyppigst forekommende diagnosene, med hensyn til mage-tarminfeksjon. Videre inneholder ikke Sykdomspulsen data fra helseinstitusjoner, og utbruddshendelser varslet i Vesuv for institusjoner ble derfor ekskludert. For MSIS-dataen hadde jeg ikke tilgang til informasjon om dataene kom fra institusjoner eller ikke, og det må derfor antas at institusjonsdata derfor er inkludert i utvalget.

Avslutningsvis, om funnene i studien kan overføres i tid og rom, og sies gjeldene for tilsvarende sammenlikninger av andre sykdomsovervåkingssystemer er ikke gitt. Trolig vil metodeutfordringer og enkelt funn avspeile situasjoner i tilsvarende studier. Imidlertid avhenger resultatene i så stor grad av særskilte egenskaper ved det enkelte system, at hvilke sykdomsovervåkingssystem som sammenliknes vil påvirke grad av mulighet for generalisering.

6. KONKLUSJON

Formålet med Syndrombasert overvåking og Sykdomspulsen, er å oppdage utbrudd av smittsomme sykdommer så tidlig som mulig, slik at smitteverntiltak raskt kan iverksettes. Vurdering av utbrudd og beslutning om tiltak, vil alltid innebære en viss grad usikkerhet og risiko. Tidsriktige og pålitelige utbruddsdata fra sykdomsovervåking kan bidra til å redusere denne usikkerheten, og sikre informerte beslutninger og effektiv ressursforvaltning.

Flere syndrombaserte overvåkingssystemer og rammeverk for evaluering er beskrevet i litteraturen, allikevel er det få studier som evaluerer metodene som benyttes. Formålet med denne studien har således vært, å berede grunnen for en fremtidig evaluering av Sykdomspulsens egenskaper og prestasjonsevne. I studien sammenliknet jeg utbruddsdata fra tre ulike systemer for sykdomsovervåking, Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv. Av undersøkelsene fremkom det et betydelig høyere antall utbruddssignaler i Sykdomspulsen, enn i MSIS og Vesuv. Derav fant jeg også et betydelig antall "falske" utbruddssignaler i Sykdomspulsen. Beregninger for Sykdomspulsen, basert på MSIS og Vesuv som referansedata, tilkjennega lave verdier for sensitivitet og positiv prediktiv verdi. Sentralt er allikevel spørsmålet om datagrunnlagene de tre sykdomsovervåkingssystemene, Sykdomspulsen, MSIS og Vesuv, baseres på, i det hele tatt samsvarer i en slik grad at analyser basert på sammenlikning av datasettene, gir gyldige resultater.

I studien fant jeg ingen signifikant korrelasjon mellom variablene; antall konsultasjoner som rapporteres til Sykdomspulsen med symptomdiagnoser for mage-tarminfeksjon og antall registreringer av meldingspliktige mage-tarminfeksjoner i MSIS. Dessverre lot det seg ikke gjøre å gjennomføre tilsvarende analyser for Vesuv. Funnene i studien gir dermed ikke indikasjoner på at MSIS og Vesuv er egnede sammenlikningsgrunnlag for en evaluering av Sykdomspulsen.

Store mørketall og manglende "gullstandard" for overvåking av mage-tarminfeksjoner, gjør det utfordrende å finne eksisterende oversikter og datagrunnlag, for sammenlikning og evaluering av Sykdomspulsen. Imidlertid indikerer enkelte studier av liknende syndrombasert overvåkingssystemer i andre land, eksempler på hvordan alternative metoder som epidemiologiske simuleringsmodeller og kan benyttes til evalueringsformål. Fremtidige studier bør utforske eksisterende og nye systemer for syndrombasert utbruddsovervåking av mage-tarminfeksjon, og identifisere beste praksiser for evaluering av slike systemer. Imidlertid må en slik anbefaling vurderes i lys av denne studiens begrensninger. Tilrettelegging for evaluering vil bidra til å optimalisere effekten av syndrombasert overvåking, og er nødvendig for å rettferdiggjøre prioritering av ressurser til denne type folkehelseverktøy.

LITTERATURLISTE

- Aamodt, G. (2003). Noen statistiske modeller innen romlig epidemiologi. *Norsk Epidemiologi*, 13(2), 223-228. <https://doi.org/https://doi.org/10.5324/nje.v13i2.289>
- Abat, C., Chaudet, H., Rolain, J. M., Colson, P. & Raoult, D. (2016). Traditional and syndromic surveillance of infectious diseases and pathogens. *International Journal of Infectious Diseases*, 48, 22 - 28. Hentet fra [https://www.ijdonline.com/article/S1201-9712\(16\)31038-4/pdf](https://www.ijdonline.com/article/S1201-9712(16)31038-4/pdf)
- Anderson, T., Bjelkman, P., Hulth, A., Lindh, J., Stenmark, S. & Widerström, M. (2014). Syndromic surveillance for local outbreak detection and awareness: Evaluating outbreak signals of acute gastroenteritis in telephone triage, web-based queries and over-the-counter pharmacy sales. *Epidemiology and Infection*, 142(2), 303-313. <https://doi.org/doi:10.1017/S0950268813001088>
- Arnesen, T. M., Nygård, K., Blystad, H. H., Vold, L., Kløvstad, H. & Hauge, S. H. (2014). Infeksjoner. Folkehelse rapporten (nettutgave). Hentet 7. november 2018 fra <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/infeksjoner-i-norge---folkehelse-#infeksjonssykdommer-i-norge-i-dag-og-utvikling-over-tid>
- Bakken, I. J., Wensaas, K. A., Furu, K., Grøneng, G. M., Stoltenberg, C., Øverland, S. & Eldevik Håberg, S. (2017). Legesøkning og legemiddeluttak etter innføring av nye fraværsregler. *Tidsskrift for Norsk Legeforening*, 137(16), 1178-1183. <https://doi.org/doi:10.4045/tidsskr.17.0427>
- Balter, S., Weiss, D., Hanso, H., Reddy, V., Das, D. & Heffernan, R. (2005). Three Years of Emergency Department Gastrointestinal Syndromic Surveillance in New York City: What Have we Found? *MMWR Supplement*, 26(54), 175-180. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177711>
- Begier, E. M., Sockwell, D., Branch, L. M., Davies-Cole, J. O., Jones, L. H., Edwards, L., ... Blythe, D. (2003). The National Capitol Region's Emergency Department syndromic surveillance system: do chief complaint and discharge diagnosis yield different results? *Emerging infectious diseases*, 9(3), 393-396. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958546/>
- Berger, M., Shiau, R. & Weintraub, J. M. (2006). Review of syndromic surveillance: implications for waterborne disease detection. *Journal of epidemiology and community health*, 60(6), 543-550. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2563943/>
- Bjørndal, A. & Hofoss, D. (2012). *Statistikk for helse- og sosialfagene* (2. utg.). Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Bolann, B. J. & Sandberg, S. (2003). Evaluering av nye laboratorieanalyser. *Tidsskrift Den Norsk Legeforening*, 123, 337-339. Hentet fra Evaluering av nye laboratorieanalyser
- Briand, S., Mounts, A. & Chamberland, M. (2011). Challenges of global surveillance during an influenza pandemic. Hentet 8. november 2018 fra 8. november 2018: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/Challenges_global_surveillance.pdf?ua=1
- Buckeridge, D. L., Okhmatovskaia, A., Tu, S., O'Connor, M., Nyulas, C. & Musen, M. A. (2008). Predicting outbreak detection in public health surveillance: quantitative analysis to enable evidence-based method selection. *AMIA Annual Symposium proceedings. AMIA Symposium, 2008*(76 - 80). Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2656053/pdf/amia-0076-s2008.pdf>
- Buehler, J. W., Hopkins, R. S., Overhage, J. M., Sosin, D. M. & Tong, V. (2004). Framework for Evaluating Public Health Surveillance Systems for Early Detection of Outbreaks. Recommendations from the CDC Working Group. *MMWR*, 53 (RR-5.). Hentet fra <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5305a1.htm>

- CDC. (u.å.-a). Global Emergency Preparedness: Disease Knows No Borders. Hentet 15. oktober 2018 fra <https://www.cdc.gov/cpr/whatwedo/global.htm>
- CDC. (u.å.-b). Global Health Security. Hentet 11. oktober 2018 fra <https://www.cdc.gov/globalhealth/newsroom/topics/ghs/index.html>
- Choi, B. C. K. (2012). The Past, Present, and Future of Public Health Surveillance. *Scientifica*, 2012, Article ID 875253, 26 sider. Hentet fra <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2012/875253/abs/>
- Choi, J., Cho, Y., Shim, E. & Woo, H. (2016). Web-based infectious disease surveillance systems and public health perspectives: a systematic review. *BMC Public Health*, 16(1238). <https://doi.org/DOI> 10.1186/s12889-016-3893-0
- Dawood, F. S., Iuliano, A. D., Reed, C., Meltzer, M. I., Shay, D. K., Cheng, P. Y., ... Widdowson, M. A. (2012). Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(9), 687-695. Hentet fra <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309912701214>
- ECDC. (2014). Data quality monitoring and surveillance system evaluation - A handbook of methods and applications. ECDC technical document. Hentet 22. oktober 2018 fra <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Data-quality-monitoring-surveillance-system-evaluation-Sept-2014.pdf>
- Egenandelsregisterforskriften. (2009). Forskrift om behandling av helseopplysninger i Egenandelsregisteret (FOR-2009-12-18-1639). Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1639?q=egenandelsregisterforskriften>
- Everett, E. L. & Furseth, I. (2012). *Masteroppgaven. Hvordan begynne og fullføre*. (2. utg.). Oslo: Universitetsforlaget.
- FHI. (2011). Hva er pandemi. Hentet 10. november 2018 fra <https://www.fhi.no/sv/influensa/influensapandemier/hva-er-en-pandemi/#spanskesyken>
- FHI. (2014). *Utbruddsveilederen. Innledning*. Hentet fra <https://www.fhi.no/nettpub/utbruddsveilederen/innledning/innledning/?term=st%C3%B8rrer%20omfang&h=1>
- FHI. (2015a). 01 Kortversjon av utbruddsveilederen. *Utbruddsveilederen*. . Hentet 15. oktober 2018 fra <https://www.fhi.no/nettpub/utbruddsveilederen/metode/01-kortversjon-av-utbruddsveileder/>
- FHI. (2015b). 24. Smittevernberedskap og biologiske trusler - veileder for helsepersonell. *Smittevernveilederen*. . Hentet fra <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/temakapitler/24.-smittevernberedskap---veileder-/>
- FHI. (2015c). MSIS - formål, historikk og rett til innsyn. Hentet fra <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/msis/msis---meldingssystem-for-smittsomm/>
- FHI. (2016a). Hva er helseregistre, og hvorfor er de opprettet? Hentet 17.oktober 2018 fra <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/dodsarsaksregisteret/om-helseregistre2/>
- FHI. (2016b). Meldingspliktige sykdommer i MSIS. Hentet 14. august 2018 fra <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/msis/meldingspliktige-sykdommer-i-msis/>
- FHI. (2016c). Slik varsler du om utbrudd gjennom Vesuv-CIM Hentet 14. august 2018 fra <https://www.fhi.no/sv/utbrudd/hvordan-varsle-om-utbrudd---vesuv/>
- FHI. (2017a). Hva blir registrert i meldingssystemet for smittsomme sykdommer, MSIS? . Hentet 14. august 2018 fra <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/msis/hva-blir-registrert-i-msis/>
- FHI. (2017b). Mage-tarminfeksjoner, Troms. Sykdomspulsen. Hentet 19. oktober 2018 fra https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/data-fra-helseregistre/troms_magetarm.pdf

- FHI. (2017c). Om Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Hentet 14. august 2018 fra <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/msis/meldesystemet-for-smittsomme-sykdommer/>
- FHI. (2018a). 06. Utbrudd av smittsomme sykdommer - veileder for helsepersonell. Smittevernveilederen. Hentet 15. oktober 2018 fra <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/temakapitler/06.-utbrudd-av-smittsomme-sykdommer/#varsling-av-utbrudd>
- FHI. (2018b). Overvåking av mage-tarminfeksjoner. Hentet 8. oktober 2018 fra <https://www.fhi.no/hn/statistikk/sykdomspulsen/mage-tarm/>
- FHI. (u.å.). MSIS-statistikk. Hentet 14. oktober 2018 fra www.msis.no
- Fleischauer, A. T., Silk, B. J., Schumacher, M., Komatsu, K., Santana, S., Vaz, V., ... Treadwell, T. (2005). The validity of chief complaint and discharge diagnosis in emergency department-based syndromic surveillance. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 11(12), 1262-1267. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576514>
- Folkehelseloven. (2011). Lov om folkehelsearbeid Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2011-06-24-29?q=folkehelseloven>
- Giesecke, J. (u.å.). 8. International Health Regulations and Epidemic Control. Hentet 22. oktober 2018 fra http://www.who.int/trade/distance_learning/gpgh/gpgh8/en/index7.html
- Green, D. M. & Swets, J. A. (1966). *Signal Detection Theory and Psychophysics*. New York: Wiley.
- Grøneng, G. M. (2017a). Om Sykdomspulsen. Hentet 2. august 2018 fra <https://www.fhi.no/hn/statistikk/sykdomspulsen/sykdomspulsen/>
- Grøneng, G. M. (2017b). Årsstatistikk for Sykdomspulsen. Hentet 8. august 2018 fra <https://www.fhi.no/hn/statistikk/sykdomspulsen/arsstatistikk/>
- Guasticchi, G., Giorgi Rossi, P., Lori, G., Genio, S., Biagetti, F., Gabriele, S., ... Borgia, P. (2009). Syndromic surveillance: Sensitivity and positive predictive value of the case definitions. *Epidemiology and Infection*, 137(5), 662-671. Hentet fra <https://www.jstor.org/stable/pdf/30221662.pdf>
- Guzman-Herrador, B., Vold, L., Berg, T., Berglund, T. M., Heier, B., Kapperud, G. & Nygård, K. (2016). The national web-based outbreak rapid alert system in Norway: eight years of experience, 2006–2013. *Epidemiology and Infection*, 144(1), 215-224. <https://doi.org/10.1017/S095026881500093X>
- Haugen, P. K. (2006). En kloakkhistorie. *Aftenposten*. Hentet fra <https://www.aftenposten.no/kultur/i/rP6oR/En-kloakkhistorie>
- Helseberedskapsloven. (2000). Lov om helsemessig og sosial beredskap (LOV-2000-06-23-56). Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2000-06-23-56>
- Helsedirektoratet. (2017). KUHR-databasen. Hentet 8. oktober 2018 fra <https://helsedirektoratet.no/kuhr-databasen>
- Helseforskningsloven. (2008). Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) (LOV-2008-06-20-44). Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44>
- Helseregisterloven. (2014). Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven) (LOV-2014-06-20-43). Hentet fra https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2014-06-20-43#KAPITTEL_2
- Henning, K. J. (2004). Overview of Syndromic Surveillance. What is Syndromic Surveillance? . *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 53(Suppl), 5-11. Hentet fra <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/su5301a3.htm>
- HOD. (2018). *Nasjonal helseberedskapsplan. Å verne om liv og helse*. Hentet fra <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/a-verne-om-liv-og-helse/id2583172/>
- IHR-forskriften. (2007). Forskrift om varsling av og tiltak ved alvorlige hendelser av betydning for internasjonal folkehelse mv. (FOR-2007-12-21-1573). Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2007-12-21-1573>

- Ivanov, O., Wagner, M. M., Chapman, W. W. & Olszewski, R. T. (2002). Accuracy of three classifiers of acute gastrointestinal syndrome for syndromic surveillance. . *Proceedings. AMIA Symposium*, 345-349. . Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2244375/>
- Johannessen, A., Tufte, P. A. & Christoffersen, L. (2011). *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode* (4. utg.). Oslo: Abstrakt forlag.
- Jung, I., Kulldorff, M., Kleinman, K. P., Yih, W. K. & Platt, R. (2009). Using encounters versus episodes in syndromic surveillance. *Journal of Public Health Management Practice*, 32(4), 566-572. <https://doi.org/doi:10.1093/pubmed/fdp040>
- Laake, P., Hjartåker, A., Thelle, D. S. & Veierød, M. B. (2007). *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder* (1. utg.). Oslo: Gyldendal Akademiske.
- Lilienfeld, D. E. (2007). Celebration: William Farr (1807–1883)—an appreciation on the 200th anniversary of his birth. *International Journal of Epidemiology*, 36(5), 985-987. <https://doi.org/10.1093/ije/dym132>
- Lindahl, J. F. & Grace, D. (2015). The consequences of human actions on risks for infectious diseases: a review. *Infection ecology & epidemiology*, 5, 10.3402/iee.v3405.30048. <https://doi.org/10.3402/iee.v5.30048>
- Lydersen, S. (2017). Hva er sannsynligheten for riktig resultat av en diagnostisk test? *Tidsskrift Den Norsk Legeforening*, 137(18), 1437. <https://doi.org/> DOI: 10.4045/tidsskr.17.0409
- MacDonald, E., Berg, T. C., Brandal, L., Kacelnik, O., Kapperud, G., Lange, H., ... Nygård, K. (2018). *Årsrapport. Utbrudd av smittsomme sykdommer i Norge i 2017. Vevbasert system for utbruddsvarsling (Vesuv)*. Hentet fra https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/arsrapport-utbrudd_2017_med-omslag.pdf
- MacMillan, N. A. & Creelman, C. D. (2005). *Detection Theory : A User's Guide*. (2. utg.). Mahwah, New Jersey: Psychology Press.
- Magnus, P. & Bakketeig, L. S. (2013). *Epidemiolog* (4. utg.). Oslo: Gyldendal Akademiske.
- Mandl, K. D., Overhage, J. M., Wagner, M. M., Lober, W. B., Sebastiani, P., Mostashari, F., ... Grannis, S. (2004). Implementing syndromic surveillance: a practical guide informed by the early experience. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*, 11(2), 141-150. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC353021/>
- Marcum, J. I. (1947). *Statistical Theory of Target Detection by Pulsed Radar: Mathematical Appendix*. Hentet fra https://www.rand.org/pubs/research_memoranda/RM753.html
- May, L., Chretien, J. P. & Pavlin, J. A. (2009). Beyond traditional surveillance: applying syndromic surveillance to developing settings - opportunities and challenges. *BMC Public Health*, 9(242). <https://doi.org/doi:10.1186/1471-2458-9-242>
- McFall, R. M. & Treat, T. A. (1999). Quantifying the information value of clinical assessments with signal detection theory. *Annual Review of Psychology*, 50, 215-241. Hentet fra <https://search.proquest.com/docview/205846835?accountid=28244>
- Moore, M., Dausey, D. J., Bounlay Phommasack, B., Sok Touch, L. G., L., N. S., Ungchusak, K., ... Oo, M. K. (2012). Sustainability of Sub-Regional Disease Surveillance Networks. *Global Health Governance*, V(2). Hentet fra http://blogs.shu.edu/gghg/files/2012/06/Moore-et-al_sustainability-of-Sub-Regional-Disease-Surveillance-Networks.pdf
- MSIS-forskriften. (2003). Forskrift om Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS-forskriften) (FOR-2003-06-20-740). Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-06-20-740>
- Nevin, J. A. (1969). Signal Detection Theory and Operant Behavior: A Review of David M. Green and John A. Swets' Signal Detection Theory and Psychophysics. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 12(3), 475-480. <https://doi.org/><https://doi.org/10.1901/jeab.1969.12-475>
- Nygård, K., Schimmer, B., Søbstad, Ø., Walde, A., Tveit, I., Langeland, N., ... Aavitsland, P. (2006). A large community outbreak of waterborne giardiasis- delayed detection in a non-endemic urban area. *BMC Public Health*, 6(1), 141. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-141>

- Parikh, R., Mathai, A., Parikh, S., Chandra Sekhar, G. & Thomas, R. (2008). Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian journal of ophthalmology*, 56(1), 45-50. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2636062/>
- Personopplysningsloven. (2018). Lov om behandling av personopplysninger (personopplysningsloven) Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2018-06-15-38?q=personopplysningsloven>
- R_Development_Core_Team. (2008). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>
- REK. (2017). Annet vurderingsgrunnlag Hentet 7. oktober 2018 fra https://helseforskning.etikkom.no/reglerogrutiner/loverogregler/annetgrunnlag?p_dim=3471&_ikbLanguageCode=n
- REK. (2018). Lover. Hentet 7.oktober 2018 fra https://helseforskning.etikkom.no/reglerogrutiner/loverogregler?p_dim=34770&_ikbLanguageCode=n
- Ringdal, K. (2018). *Enhet og mangfold. Samfunnsvitenskapelig forskning og metode* (4. utg.). Bergen: Fagbokforlaget.
- Rittel, H. W. J. & Webber, M. M. (1973). Dilemmas in a General Theory of Planning. *Policy Sciences*, 4(2), 155 - 169. <https://doi.org/DOI:10.1007/BF01405730>
- Senter for Klinisk Dokumentasjon og Evaluering (u.å.). Valideringshåndboken. Hentet 4. oktober 2018 fra <https://www.kvalitetsregistre.no>
- Smittevernloven. (1994). Lov om vern mot smittsomme sykdommer (LOV-1994-08-05-55). Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1994-08-05-55>
- Solberg, C. O. (2001). Mikroorganismene slår tilbake – infeksjonssykdommene i de siste 50 år. *Tidsskriftet Den Norske Legeforening*, 121(30), 3538-3543. Hentet fra <https://tidsskriftet.no/2001/12/aktuelt-problem/mikroorganismene-slar-tilbake-infeksjonssykdommene-i-de-siste-50-ar>
- Thoresen, T. S. (2011). *Statistikk for laboratoriet* (2. utg.). Tromsø: Lundblad Media AS.
- Thrane, C. (2018). *Kvantitativ metode. En praktisk tilnærming*. Oslo: Cappelen Damm Akademiske.
- van Woezik, A. F. G., Braakman-Jansen, L. M. A., Kulyk, O., Siemons, L. & van Gemert-Pijnen, J. E. W. C. (2016). Tackling wicked problems in infection prevention and control: a guideline for co-creation with stakeholders. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 5(20). <https://doi.org/DOI10.1186/s13756-016-0119-2>
- Venkatarao, E., Patil, R. R., Prasad, D., Anasuya, A. & Samuel, R. (2012). Monitoring Data Quality in Syndromic Surveillance: Learnings from a Resource Limited Setting. *Journal of global infectious diseases*, 4(2), 120-127. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3385202/>
- Wagner, M. M., Tsui, F. C., Espino, J. U., Dato, V. M., Sittig, D. F., Caruana, R. A., ... Fridsma, D. B. (2001). The Emerging Science of Very Early Detection of Disease Outbreaks. *Journal of Public Health Management Practice*, 7(6), 51 - 59. Hentet fra <https://www.pitt.edu/~druzdzdel/psfiles/jphmp01.pdf>
- Wensaas, K. A., Langeland, N. & Rortveit, G. (2009). Prevalence of recurring symptoms after infection with *Giardia lamblia* in a non-endemic area. *Scandinavia Journal of Primary Health Care*, 27(1), 12-17. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19085428>
- Wensaas, K. A., Langeland, N. & Rortveit, G. (2010). Post-infectious gastrointestinal symptoms after acute Giardiasis. A 1-year follow-up in general practice. *Family Practice Journal*, 27(3), 255-259. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308244>
- WHO. (1946). *Constitution of the World Health Organization*. Hentet fra <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd48/basic-documents-48th-edition-en.pdf?page=7>
- WHO. (2006). Communicable disease surveillance and response systems - Guide to monitoring and evaluating. Hentet 12. november 2018 fra

http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_CDS_EPR_LYO_2006_2.pdf

- WHO. (2007). *The world health report 2007 : a safer future : global public health security in the 21st century*. Geneve. Hentet fra <https://www.who.int/whr/2007/en/>
- WHO. (2013). *Health 2020. A European policy framework and strategy for the 21st century*. Hentet fra http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/199532/Health2020-Long.pdf?ua=1
- WHO. (2016). *International Health Regulations (2005)*. Third edition. Hentet fra <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246107/9789241580496-eng.pdf?sequence=1>
- Woolhouse, M. E., Rambaut, A. & Kellam, P. (2015). Lessons from Ebola: Improving infectious disease surveillance to inform outbreak management. . *Science translational medicine*, 7(307), 307rv305. <https://doi.org/doi:10.1126/scitranslmed.aab0191>
- Yih, W. K., Deshpande, S., Fuller, C., Heisey-Grove, D., Hsu, J., Kruskal, B. A., ... Platt, R. (2010). Evaluating real-time syndromic surveillance signals from ambulatory care data in four states. *Public health reports*, 125(1), 111-120. Hentet fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2789823/>
- Ziemann, A. (2015). *Syndromic Surveillance Made in Europe* The Maastricht University. Hentet fra Hentet 13. november 2018 fra: <https://cris.maastrichtuniversity.nl/portal/files/1097956/guid-7aad3588-a435-44b2-9919-5269cbb4cd41-ASSET1.0>
- Ziemann, A., Rosenkötter, N., Riesgo, L. G.-C., Fischer, M., Krämer, A., Lippert, F. K., ... Krafft, T. (2015). Meeting the International Health Regulations (2005) surveillance core capacity requirements at the subnational level in Europe: the added value of syndromic surveillance. *BMC Public Health*, 15(1), 107. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1421-2>

Vedlegg 1: Informasjon om vedtak fra Regional komité for medisinsk forskning (REK)



REGIONALE KOMITEER FOR MEDISINSK OG HELSEFAGLIG FORSKNINGSETTIK

Region: REK sør-øst	Saksbehandler: Claus Henning Thorsen	Telefon: 22945515	Vår dato: 20.12.2017	Vår referanse: 2017/2222/REK sør-øst C
			Dens dato: 31.10.2017	Dens referanse:
Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser				

Karin Nygård
Folkehelseinstituttet

2017/2222 Syndrombasert overvåking og beredskap mot utbrudd

Forskningsansvarlig: Folkehelseinstituttet
Prosjektleder: Karin Nygård

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst) i møtet 30.11.2017. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10.

Prosjektomtale

Formålet med studien vil være å evaluere Folkehelseinstituttets overvåkingsystem Sykdomspulsen, med hensyn til avdekking av utbrudd av magetarminfeksjoner i Norge. Studien vil sammenligne utbruddsdata fra Sykdomspulsen med data fra helseregistret MSIS og utbruddsvarslingssystemet Vesuv, for å avdekke fordeler og ulemper med systemene med hensyn til tidlig og pålitelig avdekking av utbrudd. Studien vil undersøke hvordan syndrombasert overvåking ivaretar krav til tidlighet, validitet, datakvalitet og sensitivitet og spesifisitet, i tidlig avdekking av utbrudd, ved å bruke erfaringene fra Sykdomspulsen som eksempel. Vi vil også evaluere hvilke geografisk nivå som er best egnet for overvåking.

Vurdering

Helseforskningsloven gjelder for medisinsk og helsefaglig forskning, det vil si «virksomhet som utføres med vitenskapelig metodikk for å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom», jf. helseforskningsloven § 2, jf. § 4.

I prosjektet vil man sammenligne kvantitative utbruddsdata om magetarminfeksjoner fra tre ulike overvåkingsystemer, henholdsvis Sykdomspulsen, MSIS-registret og Vesuv (ikke individdata). Formålet er å foreta en målevaluering av Sykdomspulsen som overvåkingsystem for tidlig avdekking av sykdomsutbrudd. Komiteen mener, basert på den fremlagte dokumentasjon, at studien således ikke har til formål å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom, slik dette forstås i helseforskningsloven § 4.

Prosjektets gjennomføring er imidlertid avhengig av en dispensasjon fra taushetsplikt.

Prosjektet vil ifølge søknad hente ut anonymiserte data fra Sykdomspulsen, basert på antall konsultasjoner hos landets fastleger og legevakter innenfor et gitt tidsrom (2007-2017), som blir registrert med diagnosekodene (ICPC-2) D11-Diare, D70-Tarminfeksjon og D73-Gastroenteritt antatt infeksjos. Fra MSIS søkes det om å hente ut data om pasientens aldersgruppe, kjønn og bostedskommune, diagnose, diagnostidspunkt, smittested (innland/utland) for samme periode.

I henhold til Forskrift 2009-07-02-989: Delegering av myndighet til den regionale komiteen for medisinsk

Besøksadresse:
Gulhaugsvæien 1-3, 0464 Oslo

Telefon: 22040511
E-post: post@helseforskning.etikkom.no
Web: http://helseforskning.etikkom.no/

All post og e-post som inngår i
saksbehandlingen, bør adressert til REK
sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to
the Regional Ethics Committee, REK
sør-øst, not to individual staff

og helsefaglig forskningsetikk etter helsepersonelloven § 29 første ledd og forvaltningsloven § 13d første ledd, er REK gitt kompetanse til å vurdere om det skal gis dispensasjon fra taushetsplikt for opplysninger som er underlagt taushetsplikt etter helseregisterloven § 15, jf. forvaltningsloven § 13 til bruk i forskning.

Komiteen finner det rimelig å legge til grunn at vilkårene i helseforskningsloven § 35 og praksisen knyttet til disse, bør være veiledende i forhold til vilkårene for å dispensere fra taushetsplikt etter ovennevnte bestemmelser. Dette innebærer at REK kan godkjenne at helseopplysninger gis til bruk i forskning uten hinder av taushetsplikt dersom slik forskning er av «vesentlig interesse for samfunnet» og «hensynet til deltakernes velferd og integritet er ivarett».

Komiteen har etter en helhetsvurdering kommet til at vilkårene for å gi fritak fra taushetsplikten foreligger for så vidt gjelder tilgang til omsøkte registerdata. Komiteen mener dette er nyttig forskning, og at studiens håndtering av personopplysninger ivaretar de registrertes velferd og integritet på en tilfredsstillende måte.

I forskningsprosjekter som ikke er underlagt forhåndsgodkjenningsplikten etter helseforskningsloven § 9, jf. § 2, tar REK kun stilling til spørsmålet om tilgang og utlevering av opplysningene som skal benyttes i forskningsprosjektet. Søker må avklare med personvernombud (PVO)/NSD om prosjektets behandlingsgrunnlag kan gis i form av meldeplikt etter personopplysningsloven § 31 eller konsesjonsplikt etter personopplysningsloven § 33. Komiteen forutsetter at gyldig behandlingsgrunnlag blir innhentet for opplysningene gjøres tilgjengelig for forskergruppen.

Vedtak

1. Etter søknaden fremstår prosjektet ikke som medisinsk og helsefaglig forskning, og det faller derfor utenfor helseforskningslovens virkeområde, jf. helseforskningsloven § 2.

2. Med hjemmel i *Forskrift av 2.7.2009 nr. 989, Delegering av myndighet til den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk etter helsepersonelloven § 29 første ledd og forvaltningsloven § 13d første ledd*, har komiteen besluttet å gi fritak fra lovpålagt taushetsplikt slik at prosjektet kan få utlevert data fra MSIS.

Dispensasjon er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknad og vedlegg.

Dispensasjon fra taushetsplikten gjelder til 31.12.2018.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jf. helseforskningsloven § 10, tredje ledd og forvaltningsloven § 28. En eventuell klage sendes til REK sør-øst C. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet, jf. forvaltningsloven § 29.

Sluttmelding og søknad om prosjektendring

Prosjektleder skal sende sluttmelding til REK sør-øst på eget skjema senest 30.06.2019, jf. hfl. § 12. Prosjektleder skal sende søknad om prosjektendring til REK sør-øst dersom det skal gjøres vesentlige endringer i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, jf. hfl. § 11.

Med vennlig hilsen

Børje Bjelke
Prof., M.D., Ph.D
Nestleder REK sør-øst C

Claus Henning Thorsen
Rådgiver

Vedlegg 2: Svar fra H-dir på søknad om tilgang til Sykdomspulsen-data

Mail - hannebirgitte@hotmail.com

Page 1 of 2

SV: Søknad om tilgang til og bruk av Sykdomspulsen data.

Håvik, Vegard <Vegard.Havik@nav.no>

Fri 10/6/2017 12:39 PM

To: 'Hanne Eriksen' <hannebirgitte@hotmail.com>;

Cc: GryMarysol.Groneng@fhi.no <GryMarysol.Groneng@fhi.no>; Anne Cecilie Holter-Sørensen <Anne.Cecilie.Holter-Sorensen@helsedir.no>;

Hei!

I og med at dette er å anse som anonymiserte data har vi ingen motforestillinger til at dataene gjenbrukes til dette formålet.

Vennlig hilsen

Vegard Håvik
Helsedirektoratet
Seniorrådgiver
Divisjon for helseøkonomi og finansiering
Avd. behandlingsrefusjon
mobil 90540910
vegard.havik@helsedir.no
vegard.havik@nav.no

Fra: Hanne Eriksen [mailto:hannebirgitte@hotmail.com]

Sendt: 6. oktober 2017 12:30

Til: Håvik, Vegard

Kopi: GryMarysol.Groneng@fhi.no

Emne: Søknad om tilgang til og bruk av Sykdomspulsen data.

Hei!

Jeg planlegger for tiden et masterprosjekt om syndrombaser overvåking, som en del av et gradsstudie ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, NMBU.

I dette prosjektet skal jeg se på Folkehelseinstituttets overvåkingssystem Sykdomspulsen, med hensyn til overvåking av antall tilfeller av magetarminfeksjoner i Norge, og tidlig avdekking av utbrudd.

En av mine tilleggsveileder i FHI for prosjektet vil være Gry Grøneng.

Jeg lurer på om jeg kan få tillatelse til å få disse dataene direkte fra Sykdomspulsen. Disse dataene finnes på Folkehelseinstituttet, og vil altså ikke generere noe ekstra arbeid (knyttet til datautlevering) for dere.

På forhånd takk – og bare spør om noe er uklart.

<https://outlook.live.com/owa/?path=/mail/AQMkADAwATExADVjNy00YzM2LWJk...> 06.10.2017



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway