DEPARTMENT OF HYGIENE AND EPIDEMIOLOGY

the university of ioannina
THE UNIVERSITY OF IOANNINA

Επιδημιολογικά σφάλματα

Κώστας Τσιλίδης, ktsilidi@cc.uoi.gr
http://users.uoi.gr/ktsilidi/teaching

Ιωαννίδης: κεφάλαιο 7
Ahlbom: κεφάλαιο 8
Guyatt: κεφάλαιο 9

November 28, 2013

Στόχοι της διάλεξης

- Τι είναι ο συγχυτής;
- Τι είναι το συστηματικό σφάλμα επιλογής;
- Τι είναι το συστηματικό σφάλμα πληροφορίας;
- Τι είναι το τυχαίο σφάλμα;
- Πως εξουδετερώνονται;

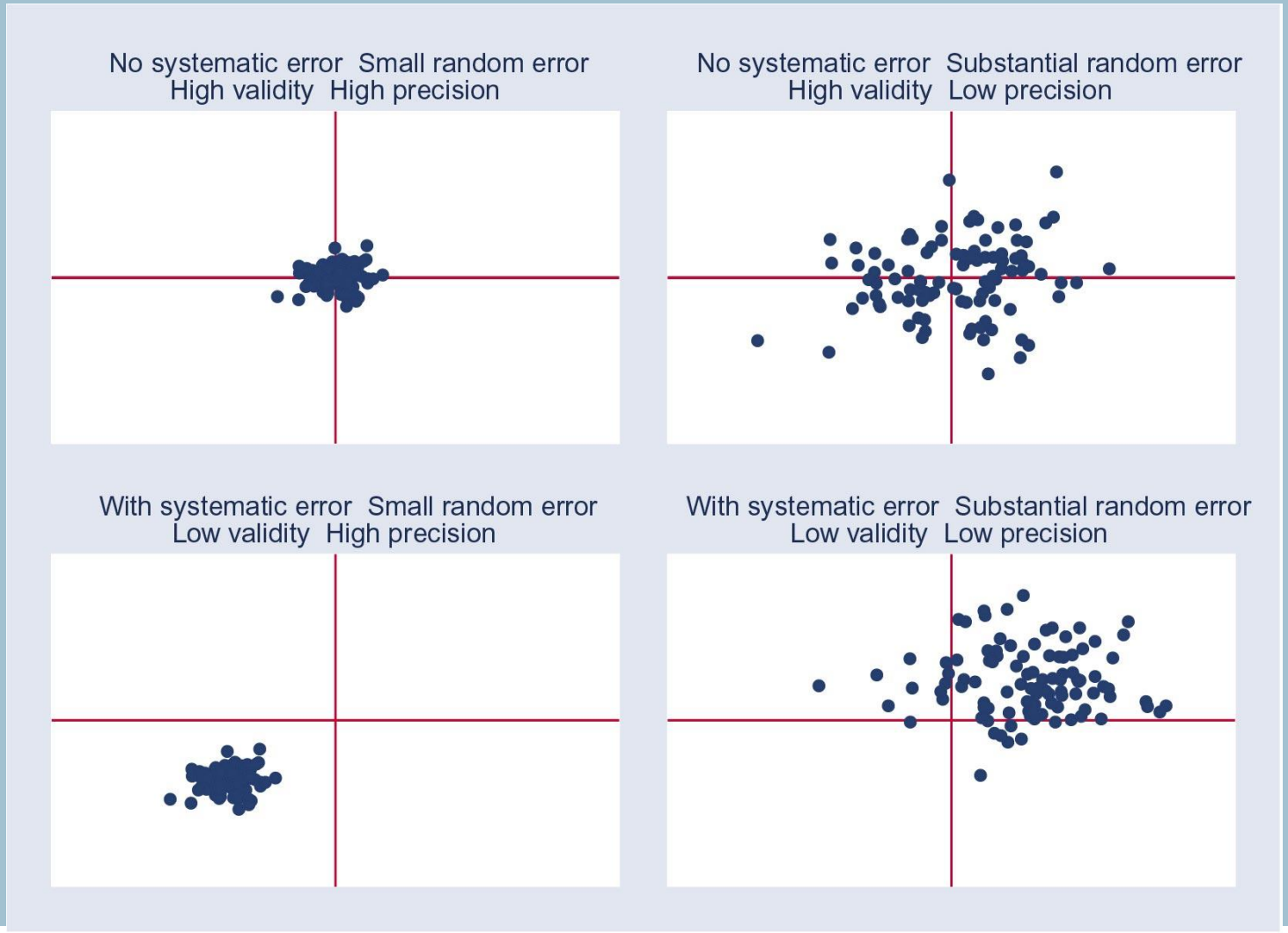
Στόχος επιδημιολογικής μελέτης

- Να βρει μία <u>έγκυρη</u> και <u>ακριβή</u> εκτίμηση (μέτρο σχέσης) της συσχέτισης μεταξύ μίας έκθεσης με μία έκβαση

Εγκυρότητα και Ακρίβεια

- Εγκυρότητα (αλήθεια)
  - Απουσία συστηματικού σφάλματος
  - Η μελέτη μετρά αυτό που διατείνεται πως μετρά
- Ακρίβεια
  - Απουσία τυχαίου σφάλματος
  - Η επαναληψιμότητα του αποτελέσματος μιας μελέτης
- Αυθεντικότητα (απουσία συστηματικού και τυχαίου σφάλματος)

Εγκυρότητα και Ακρίβεια



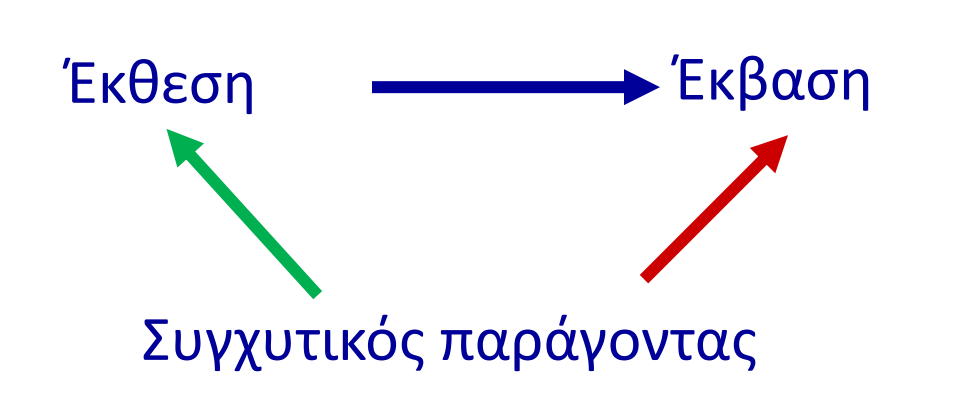
Συστηματικά σφάλματα στην επιδημιολογία

- Το φαινόμενο της σύγχυσης (confounding)
- Συστηματικό σφάλμα επιλογής (selection bias)
- Συστηματικό σφάλμα πληροφορίας (information bias)

Το φαινόμενο της σύγχυσης

- Κάποιος τρίτος (εκτός έκθεσης και έκβασης) παράγοντας δρα «συγχυτικά»
- Ο συγχυτικός παράγοντας ή συγχυτής μπορεί να οδηγήσει σε υπο- ή υπερ-εκτίμηση του αποτελέσματος (μέτρο σχέσης) μιας μελέτης

Χαρακτηριστικά ενός συγχυτικού παράγοντα



Σχετίζεται με την έκθεση

- χωρίς να είναι αποτέλεσμα της έκθεσης

Σχετίζεται με την έκβαση

- ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ από τα επίπεδα της έκθεσης

Παράδειγμα 1: είναι τα Porsche πιο επικίνδυνα από τα Mercedes ;

	Σύνολο	Ατυχήματα	(%)
Porsche	1 000	300	30
Mercedes	1 000	200	20
Σύνολο	2 000	500	25

RR = 1.5 με (95% CI, 1.3 - 1.8)

Οδηγός < 25 ετών

	Σύνολο	Ατυχήματα	(%)
Porsche	550	250	45.5
Mercedes	300	120	40.0

RR = 1.14 (95% CI, 0.9 - 1.3)

Οδηγός ≥25 ετών

	Σύνολο	Ατυχήματα	(%)
Porsche	450	50	11.1
Mercedes	700	90	11.4

RR = 0.97 (95% CI, 0.7 – 1.4)

Αδρό RR = 1.5 (1.3 – 1.8)

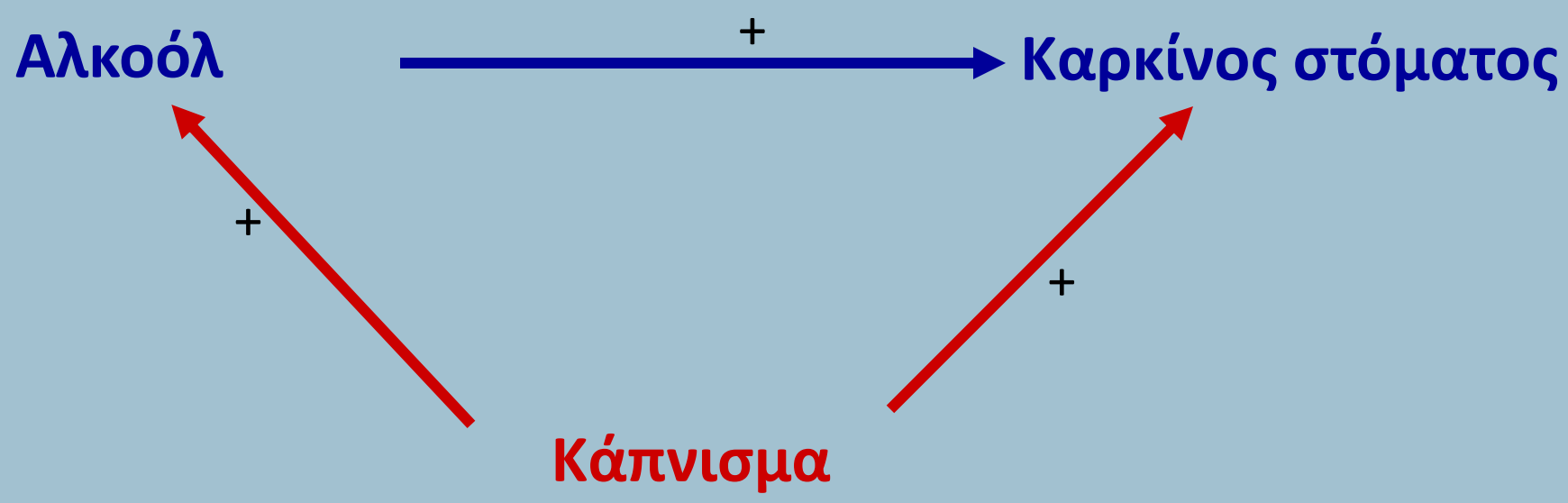
RR που λαμβάνει υπόψιν του την επίδραση της ηλικίας = 1.1 (0.94 - 1.27)

Αυτοκίνητο → Ατύχημα

Συγχυτικός παράγοντας:
Ηλικία του οδηγού

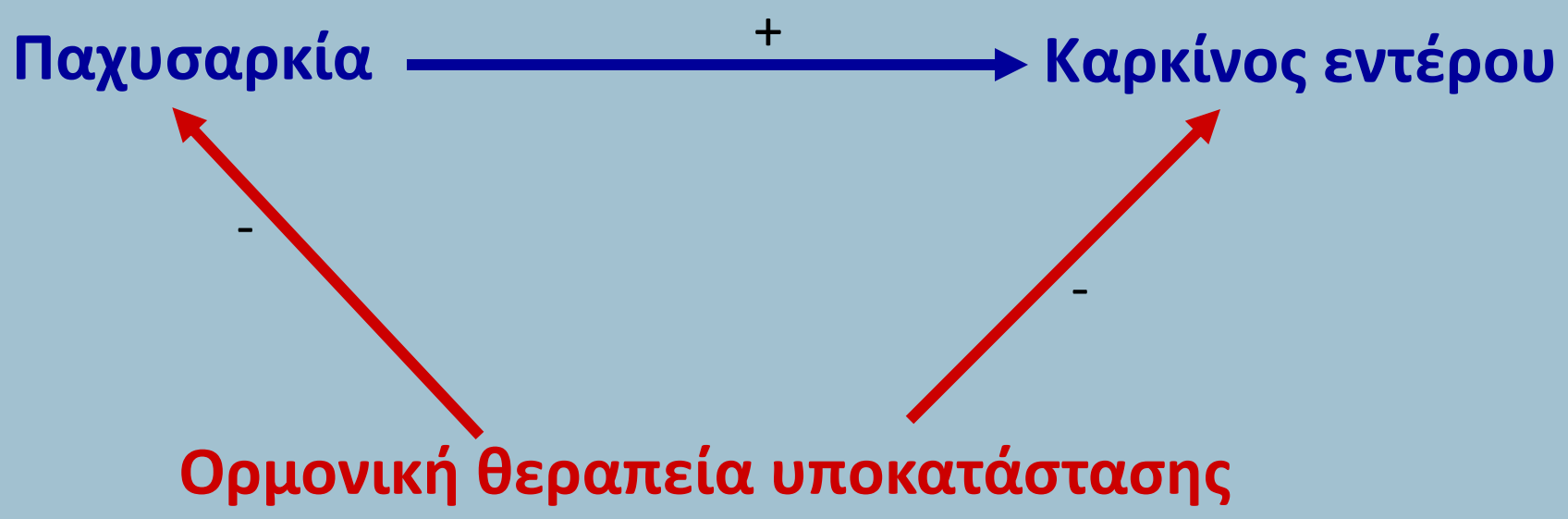
Παράδειγμα 2: Αλκοόλ και καρκίνος στόματος

- Εάν αγνοήσουμε τη σύγχυση από το κάπνισμα, θα <u>υπερ-εκτιμήσουμε</u> τη θετική σχέση μεταξύ αλκοόλ και καρκίνου στόματος



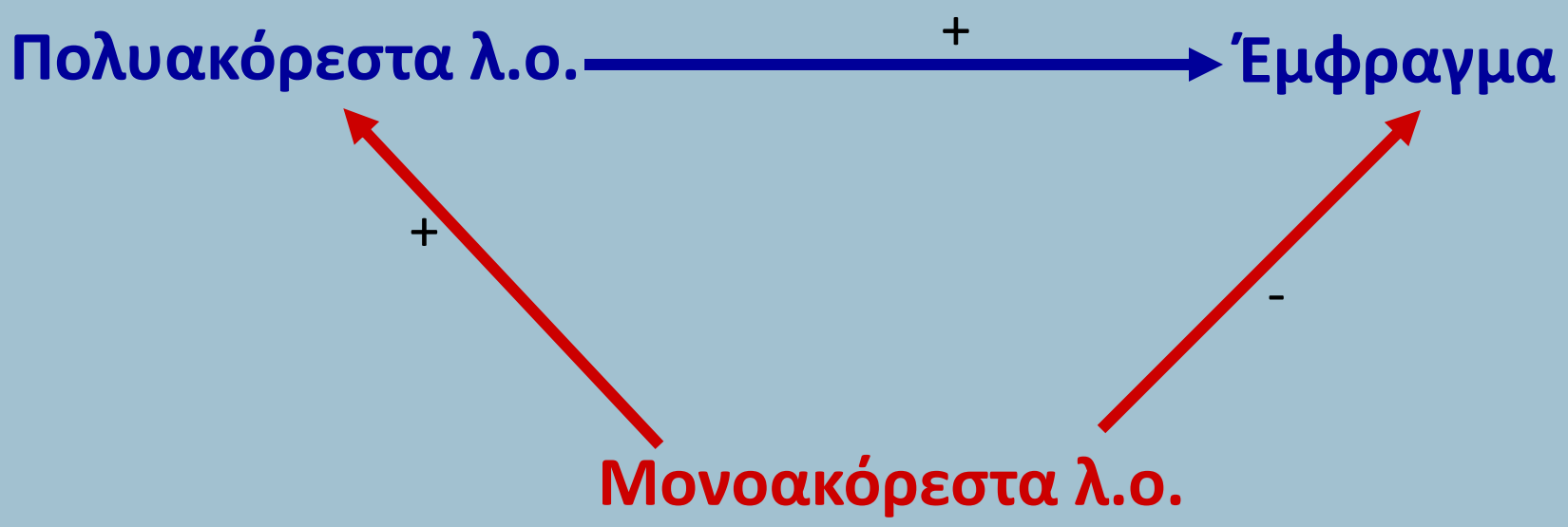
Παράδειγμα 3: Παχυσαρκία και καρκίνος παχέος εντέρου

- Εάν αγνοήσουμε τη σύγχυση από τις ορμόνες, θα υπερ-εκτιμήσουμε τη θετική σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου παχέος εντέρου



Παράδειγμα 4: Λιπαρά οξέα και έμφραγμα μυοκαρδίου

- Εάν αγνοήσουμε τη σύγχυση από τα μονοακόρεστα λ.ο., θα υπο-εκτιμήσουμε τη θετική σχέση μεταξύ πολυακόρεστων λ.ο. και εμφράγματος μυοκαρδίου



Ενδιάμεσοι παράγοντες vs. συγχυτικοί παράγοντες

Έκθεση → **Έκβαση**

Αυξημένη LDL

Έμφραγμα μυοκαρδίου

Ενδιάμεσος παράγοντας

Αθηρωμάτωση

Παράγοντες που είναι απαραίτητα ενδιάμεσα βήματα σε μια αιτιολογική σχέση <u>δεν</u> είναι συγχυτικοί παράγοντες!!!

Εξουδετέρωση συγχυτών

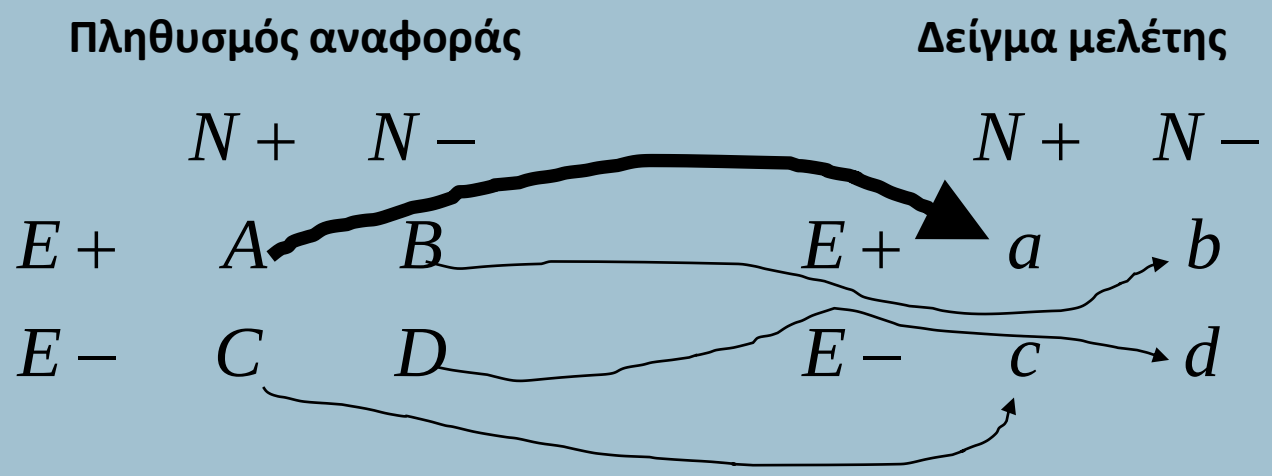
- Κατά το σχεδιασμό μιας μελέτης (δειγματοληψία)
  - Τυχαιοποίηση (randomization)
  - Περιορισμός (restriction)
  - Εξομείωση (matching)
  - Προτύπωση (standardization)
- Κατά τη στατιστική ανάλυση (με την προυπόθεση πως έχουμε μετρήσει τους συγχυτές κατά τη δειγματοληψία)
  - Διαστρωμάτωση (stratification)
  - Πολυμεταβλητή ανάλυση (multivariate analysis)

Συστηματικό σφάλμα επιλογής

- Σφάλμα που προκαλείται κατά την επιλογή των συμμετεχόντων σε μια μελέτη (π.χ. από δειγματοληπτικές διαδικασίες ή από παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμετοχή σε μια μελέτη)
- Το αποτέλεσμα είναι πως η σχέση μεταξύ έκθεσης και έκβασης είναι διαφορετική σε αυτούς που συμμετέχουν στη μελέτη σε σχέση με αυτούς που δεν συμμετέχουν

Συστηματικό σφάλμα επιλογής

- Μία ομάδα του πληθυσμού (π.χ. εκτεθειμένοι ασθενείς) έχει μεγαλύτερη πιθανότητα συμμετοχής στη μελέτη



Παράδειγμα 1: το «φαινόμενο του υγιούς εργάτη» σε μελέτες κοορτών

- Άτομα που δουλεύουν είναι κατά μέσο όρο υγιέστερα από άτομα που δεν δουλεύουν
- Κάποια άτομα επιλέγονται για συγκεκριμένες εργασίες με βάση χαρακτηριστικά της υγείας τους
- Εργαζόμενοι που συνεχίζουν να εργάζονται είναι συνήθως υγιέστεροι από εκείνους που σταματούν

Παράδειγμα 1: το «φαινόμενο του υγιούς εργάτη» σε μελέτες κοορτών

Circulation. 1982 May;65(5):943-6.

Fire fighting and coronary heart disease.

Dibbs E, Thomas HE JrU, Weiss ST, Sparrow D.

Abstract

Some studies suggest that fire fighters are at a higher risk of developing coronary heart disease than are males in the general population. We followed 1646 men for 10 years to determine the incidence of coronary heart disease. Subjects were participants of the Normative Aging Study, a longitudinal study of aging. **Comparison of fire fighters (n = 171) and non-fire fighters (n = 1475)** showed no significant difference in the incidence rates of coronary heart disease. Comparison of the groups regarding baseline risk factors revealed no material difference. These data suggest that fire fighters do not have an excess risk of coronary heart disease.

Παράδειγμα 1: το «φαινόμενο του υγιούς εργάτη» σε μελέτες κοορτών

Br J Ind Med. 1990 Dec;47(12):805-9.

A cohort study on the mortality of firefighters.

Hansen ES.

Abstract

This study was set up to investigate the effect of exposure to combustion effluents on the chronic health of firefighters. A cohort of firefighters was followed up through 10 years with regard to cause specific mortality. **Comparisons were made with another cohort of civil servants and salaried employees in physically demanding jobs**. After a latency of five years, an excess mortality from cancer was seen for persons aged 30 to 74 (standardised mortality ratio (SMR) 173, 95% confidence interval (95% CI) 104-270). A significant increase in lung cancer was seen in the group aged 60 to 74 (SMR 317, 95% CI 117-691), whereas non-pulmonary cancer was significantly increased in the group aged 30 to 49 (SMR 575, 95% CI 187-1341). It is concluded that inhalation of carcinogenic and toxic compounds during firefighting may constitute an occupational cancer risk. An extended use of respiratory protective equipment is advocated.

Παράδειγμα 2: Διαφορική απώλεια παρακολούθησης των εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων σε μελέτη κοόρτης

- Πόσοι συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν έως το τέλος της μελέτης;
- Το ποσοστό απώλειας παρακολούθησης ήταν ίδιο για τους εκτεθειμένους και μη εκτεθειμένους;
- Ποιοι ήταν οι λόγοι για την απώλεια παρακολούθησης;
- Για να υπάρχει συστηματικό σφάλμα πρέπει οι λόγοι για την απώλεια παρακολούθησης να σχετίζονται τόσο με την έκθεση όσο και με την έκβαση

Παράδειγμα 2: Διαφορική απώλεια παρακολούθησης των εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων σε μελέτη κοόρτης

N Engl J Med. 2003 May 22;348(21):2074-81.

A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity.

Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L.

BACKGROUND: The effects of a carbohydrate-restricted diet on weight loss and risk factors for atherosclerosis have been incompletely assessed.

METHODS: We randomly assigned 132 severely obese subjects (including 77 blacks and 23 women) with a mean body-mass index of 43 and a high prevalence of diabetes (39 percent) or the metabolic syndrome (43 percent) to a carbohydrate-restricted (low-carbohydrate) diet or a calorie- and fat-restricted (low-fat) diet.

RESULTS: Seventy-nine subjects completed the six-month study. An analysis including all subjects, with the last observation carried forward for those who dropped out, showed that subjects on the low-carbohydrate diet lost more weight than those on the low-fat diet (mean [+/-SD], -5.8+/-8.6 kg vs. -1.9+/-4.2 kg; P=0.002) and had greater decreases in triglyceride levels (mean, -20+/-43 percent vs. -4+/-31 percent; P=0.001), irrespective of the use or nonuse of hypoglycemic or lipid-lowering medications. Insulin sensitivity, measured only in subjects without diabetes, also improved more among subjects on the low-carbohydrate diet (6+/-9 percent vs. -3+/-8 percent, P=0.01). The amount of weight lost (P<0.001) and assignment to the low-carbohydrate diet (P=0.01) were independent predictors of improvement in triglyceride levels and insulin sensitivity.

CONCLUSIONS: Severely obese subjects with a high prevalence of diabetes or the metabolic syndrome lost more weight during six months on a carbohydrate-restricted diet than on a calorie- and fat-restricted diet, with a relative improvement in insulin sensitivity and triglyceride levels, even after adjustment for the amount of weight lost. This finding should be interpreted with caution, given the small magnitude of overall and between-group differences in weight loss in these markedly obese subjects and the short duration of the study. Future studies evaluating long-term cardiovascular outcomes are needed before a carbohydrate-restricted diet can be endorsed.

Παράδειγμα 2: Διαφορική απώλεια παρακολούθησης των εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων σε μελέτη κοόρτης

attrition

The cumulative percentage of subjects who dropped out of the study by months 1, 3, and 6 were 38, 44, and 47 percent, respectively, in the low-fat group and 25, 27, and 33 percent, respectively, in the low carbohydrate group. Differences in attrition between groups were statistically significant by the third month (P=0.03) but were not significant at six months (P=0.10). There were no significant differences between the groups in the characteristics of the subjects who dropped out of the study (Table 2). Subjects on the low-carbohydrate diet attended more dietary counseling sessions than did the subjects on the low-fat diet (mean, 5.7±2.7 vs. 4.3±2.7;P=0.006).

Παράδειγμα 2: Διαφορική απώλεια παρακολούθησης των εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων σε μελέτη κοόρτης

Table 2. Comparison of Base-Line Characteristics between Subjects Who Completed the Study and Those Who Dropped Out of the Study.*

Characteristic	Completed Study		Dropped Out of Study	
	Low-Carbo-hydrate Diet (N=43)	Low-Fat Diet (N=36)	Low-Carbo-hydrate Diet (N=21)	Low-Fat Diet (N=32)
Body-mass index	44±7	43±7	40±5	43±9
Age (yr)	54±9	54±10	49±9	53±9
Female sex (%)	19	19	24	9
Black race (%)	54	62	70	65
Diabetes (%)	40	33	43	44
Metabolic syndrome (%)	72	81	81	66
Antihypertensive therapy (%)	67	56	57	63
Lipid-lowering therapy (%)	44	47	38	25
Sleep apnea (%)	30	28	19	13
Current cigarette smoking (%)	16	19	29	25

* Plus–minus values are means ±SD. There were no significant differences between groups.

Παράδειγμα 3: Λαθεμένη επιλογή ομάδας μαρτύρων σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων

- Οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε συστηματικά σφάλματα επιλογής
- Οι μάρτυρες σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων πρέπει να προέρχονται από τον ίδιο υποκείμενο πληθυσμό από τον οποίο προέρχονται και οι ασθενείς
- Συστηματικό σφάλμα υπάρχει όταν οι επιλεγμένοι μάρτυρες δεν εκπροσωπούν τον επιπολασμό της έκθεσης στον υποκείμενο πληθυσμό
- π.χ. Μελέτη ασθενών-μαρτύρων για κάπνισμα και καρκίνο πνεύμονος, όπου οι μάρτυρες είναι ασθενείς με εμφύσημα

Συστηματικό σφάλμα πληροφορίας

- Σφάλμα που προκύπτει από τη συλλογή λανθασμένων πληροφοριών που χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό του αποτελέσματος
- Μπορεί να αφορούν λανθασμένες μετρήσεις της έκθεσης, της έκβασης ή των συγχυτών

Τύποι συστηματικών σφάλματων πληροφορίας

- Συστηματικό σφάλμα ανάκλησης
- Συστηματικό σφάλμα συνεντευκτή
- Συστηματικό σφάλμα παρατηρητή

Δυσταξινόμηση

- Σφάλμα μέτρησης διακριτών μεταβλητών
  - Διαφορική δυσταξινόμηση
  - Μη διαφορική δυσταξινόμηση

Διαφορική δυσταξινόμηση

- Η δυσταξινόμηση της νόσου είναι διαφορική για τους εκτεθέντες και μη εκτεθέντες ή η δυσταξινόμηση της έκθεσης είναι διαφορική για τους ασθενείς και μη ασθενείς.
- Αποτέλεσμα: υπερ ή υπο-εκτίμηση της παρατηρηθείσας σχέσης

Διαφορική δυσταξινόμηση

	Ασθενείς	Μάρτυρες	Σύνολο
Έκθεση	100	50	150
Μη έκθεση	50	50	100
	150	100	250

OR=ad/bc=2; RR=a(a+b)/c(c+d)=1.3

Διαφορική δυσταξινόμηση: Υπερεκτίμηση της έκθεσης για 10 ασθενείς

	Ασθενείς	Μάρτυρες	
Έκθεση	110	50	160
Μη έκθεση	40	50	90
	150	100	250

OR=ad/bc=2.8; RR=a(a+b)/c(c+d)=1.6

Μη διαφορική δυσταξινόμηση

- Η δυσταξινόμηση της νόσου είναι παρόμοια (σε ευαισθησία και ειδικότητα) για τους εκτεθέντες και μη εκτεθέντες ή η δυσταξινόμηση της έκθεσης είναι παρόμοια (σε ευαισθησία και ειδικότητα) για τους ασθενείς και μη ασθενείς.
- Αποτέλεσμα: Συνήθως υπο-εκτίμηση της παρατηρηθείσας σχέσης

Μη διαφορική δυσταξινόμηση

	Ασθενείς	Μάρτυρες	Σύνολο
Έκθεση	100	50	150
Μη έκθεση	50	50	100
	150	100	250

OR=ad/bc=2; RR=a(a+b)/c(c+d)=1.3

Μη-διαφορική δυσταξινόμηση: υπερεκτίμηση της έκθεσης σε 10 ασθενείς και 10 μάρτυρες

	Ασθενείς	Μάρτυρες	
Έκθεση	110	60	160
Μη έκθεση	50	40	90
	150	100	250

OR=ad/bc=1.8; RR=a(a+b)/c(c+d)=1.3

Εξουδετέρωση συστηματικών σφαλμάτων

- Αναλυτικό πρωτόκολο μελέτης (σχεδιασμός, επιλογή ερευνητικών ομάδων)
- Αναλυτική αναφορά της ερευνητικής υπόθεσης (καθορισμός με λεπτομέρεια της έκθεσης και έκβασης)
- Περιγραφή των δυνητικών συγχυτών
- Επιλογή των μεθόδων συλλογής πληροφορίας
- Εκπαίδευση (και περιοδική επανεκπαίδευση) ερευνητών/προσωπικού
- Διενέργεια πιλοτικής μελέτης
- Κατά τη διάρκεια της μελέτης, συνεχής επιτήρηση των μετρήσεων, επιβεβαίωση της υψηλής επαναληπτότητάς τους
- Σωστή στατιστική ανάλυση, αναλύσεις ευαισθησίας, εξουδετέρωση κάποιων συστηματικών σφαλμάτων κατά τη στατιστική ανάλυση

Συμφωνία μεταξύ δύο βαθμολογητών για διακριτές εκβάσεις

Πολλές φορές ενδιαφερόμαστε για το πόσο καλά συμφωνούν δύο βαθμολογητές όταν κατηγοριοποιούν αποτελέσματα.

Δύο ακτινολόγοι, ο Α και ο Β ταξινομούν 100 ακτινογραφίες θώρακα ως φυσιολογικές ή παθολογικές.

Συμφωνούν στο 80% + 16% = 96% των περιπτώσεων

			Ακτινολόγος Β	
			-	+
			83	17
Ακτινολόγος Α	-	81	80	1
	+	19	3	16

Εσωτερική vs. Εξωτερική εγκυρότητα

- Εσωτερική εγκυρότητα
  - Απουσία συστηματικών σφαλμάτων
- Εξωτερική εγκυρότητα
  - Η μελέτη δεν έχει συστηματικά σφάλματα
  - Δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων μιας μελέτης σε άλλους πληθυσμούς

Τυχαία σφάλματα στην επιδημιολογία

- Ακρίβεια
  - Απουσία τυχαίων σφαλμάτων
- Ο κύριος τρόπος για να αυξήσει κανείς την ακρίβεια είναι να αυξήσει το μέγεθος της μελέτης
- Συνίσταται η εκτίμηση της στατιστικής ισχύος κάθε μελέτης κατά το σχεδιασμό της και πάντα η αναφορά των διαστημάτων εμπιστοσύνης των υπολογιζόμενων μέτρων σχέσης