

Megfigyeléses vizsgálatok

Ferenci Tamás
tamas.ferenci@medstat.hu

2018. május 16.

A megfigyeléses vizsgálatok alaptípusai

- Egyedi adatok alapján
 - Kohorsz: Az expozíció szerinti csoportok *később* eltérnek-e a végpontban
 - * A távvezeték közelében élők körében *később* több *lesz* a rákos mint az attól távol élők körében?
 - Eset-kontroll: A végpont szerinti csoportok a *múltban* eltértek-e az expozícióban
 - * A rákosok körében a *múltban* több *volt* a távvezetők közelében élő mint az attól távol élő?
 - Keresztmetszeti vizsgálat: Az expozíció szerinti csoportok *most* eltérnek-e a végpontban
 - * (Itt nehezen értelmezhető, inkább prevalencia-becslésnél jön szóba)
- Aggregált adatok alapján: ecological módszerek
 - A több távvezetékkel rendelkező országban több a rákos?
- Kontroll nélkül: case report, case series
 - „Beszámolunk Andrásról, aki távvezeték közelében élt és rákos lett...”, „Beszámolunk Andrásról, Béláról és Cecíliáról, akik távvezeték közelében éltek és most rákosak lettek...”

Kohorsz vizsgálat

- Homogenitást a csoport hasonlósága adja (ugyanazon születési év, ugyanazon lakhely, ugyanazon iskola stb.)
- A kohorsz időben előremenő
- Lehet utólag összerakni (prospektív vs. retrospektív kohorsz), de az alaplogika akkor is időben előremenő
- Általánosságban véve jobb homogenitás érhető el
- Rizikó közvetlenül becsülhető
- Többféle végpont is vizsgálható
- Ritka végpont? (ebből adódóan szükséges mintanagyság?)
- Szükséges idő?

Eset-kontroll vizsgálat

- Megoldja a ritka végpont és a kivárási ideje problémákat is, viszont...
- Általánosságban véve korlátozottabb homogenitás
- A homogenitást az esetek és a kontrollok hasonlósága adja (matching)...
- ... *néhány* – általunk fontosnak tartott – szempont (→ confounderek) szerint
- Alaplogika időben visszafelé haladó, és szükségképp retrospektív is
- A retrospektivitás miatt kifejezetten sújtja a felidézési torzítás (lásd mindjárt)
- Rizikó nem becsülhető közvetlenül (de: OR számolható, ritka betegségnél jól közelíti az RR-t)
- Egyféle végpont vizsgálható

Felidézési torzítás

- Eset-kontrollnál fel kell idézni az expozíciót
- Egyáltalán nem biztos, hogy ezt *ugyanolyan hatékonysággal* teszik meg az esetek és a kontrollok, *pláne* ha az esetek kifejezetten gyanakodnak is arra, hogy az expozíció a ludas a betegségükben
- (A probléma tehát nem is a tökéletlen memória, hanem a *különbség* a két csoport között)
- Lindefors-Harris (1991): ABC-hipotézis, az esetek 22-szer inkább tévednek a nem is megtörtént abortusz irányába
- Rockenbauer (2001): szülés után mennyire emlékeznek arra a nők, hogy szedtek-e adott gyógyszert, 2-szeres különbség az eredményekben aszerint, hogy mi alapján döntjük el, hogy használtak-e gyógyszert

Lindefors-Harris BM, Eklund G, Adami HO, Meirik O. Response bias in a case-control study: analysis utilizing comparative data concerning legal abortions from two independent Swedish studies. *Am J Epidemiol.* 1991 Nov 1;134(9):1003-8. Rockenbauer M, Olsen J, Czeizel AE, et al. Recall bias in a case-control surveillance system on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology.* 2001 Jul;12(4):461-6.

Információs torzítás

- Az expozíció és/vagy a végpont helytelen rögzítése (mérési hiba) – egyéb okokból is lehet
- Az eseteknél intenzívebben felveszik a kórelőzményt (például kórházi vizsgálat keretében, a kontrollokat csak felhívják telefonon)
- Vagy: ha a kérdező tudja, hogy akit kérdez az eset, akkor jobban kikérdezi
- Vagy: aki maga is érintett, az jobban tudja, hogy a családban előfordult-e korábban hasonló betegség
- stb.

Ami általános probléma: szelekciós torzítás

- Minden egyedi adatokon nyugvó megfigyeléses vizsgálatot sújt
- Vajon a minta milyen része a sokaságnak...?
- Kísérletnél is ugyanúgy kérdés, ott fogjuk tárgyalni

Ecological módszerek

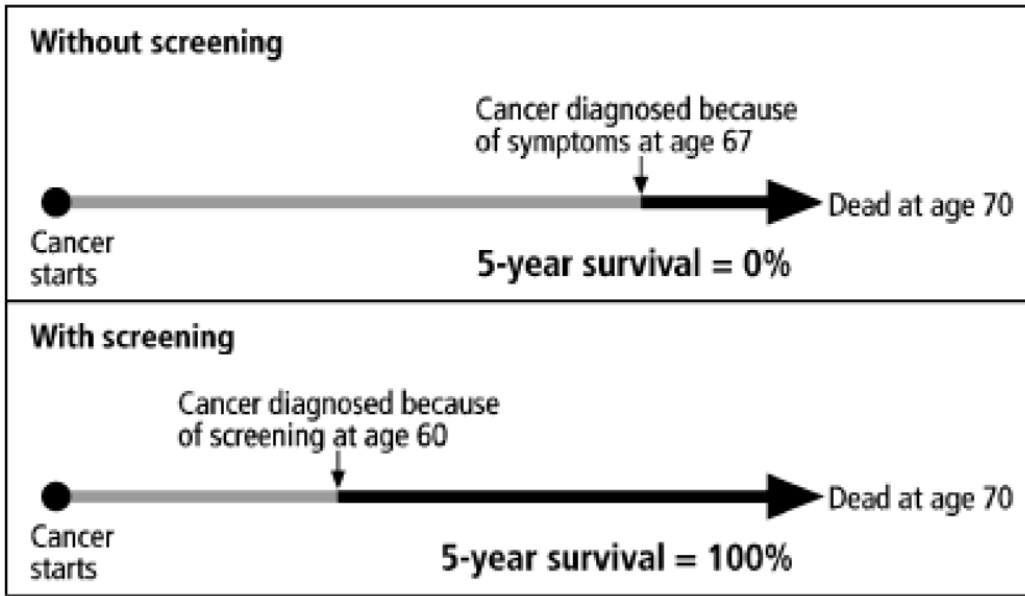
- Az első probléma: minden amit a confounding-ról mondtunk (de a legdurvábban persze)
- Egyik kérdés az aggregáció szintje
- Másik kérdés: longitudinális vagy keresztmetszeti
 - A döntés azon múlik, hogy mi homogénebb: *ugyanaz* az ország (de különböző években), vagy *ugyanaz* az év (de különböző országok); nyilván az adott kérdéstől függ
 - Nagyon nagy általánosságban véve a longitudinális szokott problémásabb lenni (sok idősrnak van – növekvő vagy csökkenő – hosszútávú trendje, ezek épp e trend miatt mind korreláltak lesznek egymással!)
- Ráadásul itt még az ecological fallacy is bejön (lásd mindjárt)

Ecological fallacy

- A második probléma: a korreláció még nem kauzalitás, ezt jól tudjuk, de az ecological adatok még a korrelációt sem feltétlenül bizonyítják!
- Ugyanis érdekes módon az egyéni szinten meglevő korreláció és az aggregátumokon tapasztalt korreláció nem feltétlenül esik egybe
- Matematikailag sem igaz + kontextuális hatások
- Tehát ha korreláltak lennének az is nagyon gyenge bizonyíték lenne, de ráadásul ilyen adatokból még az sem biztos, hogy egyáltalán korreláltak...

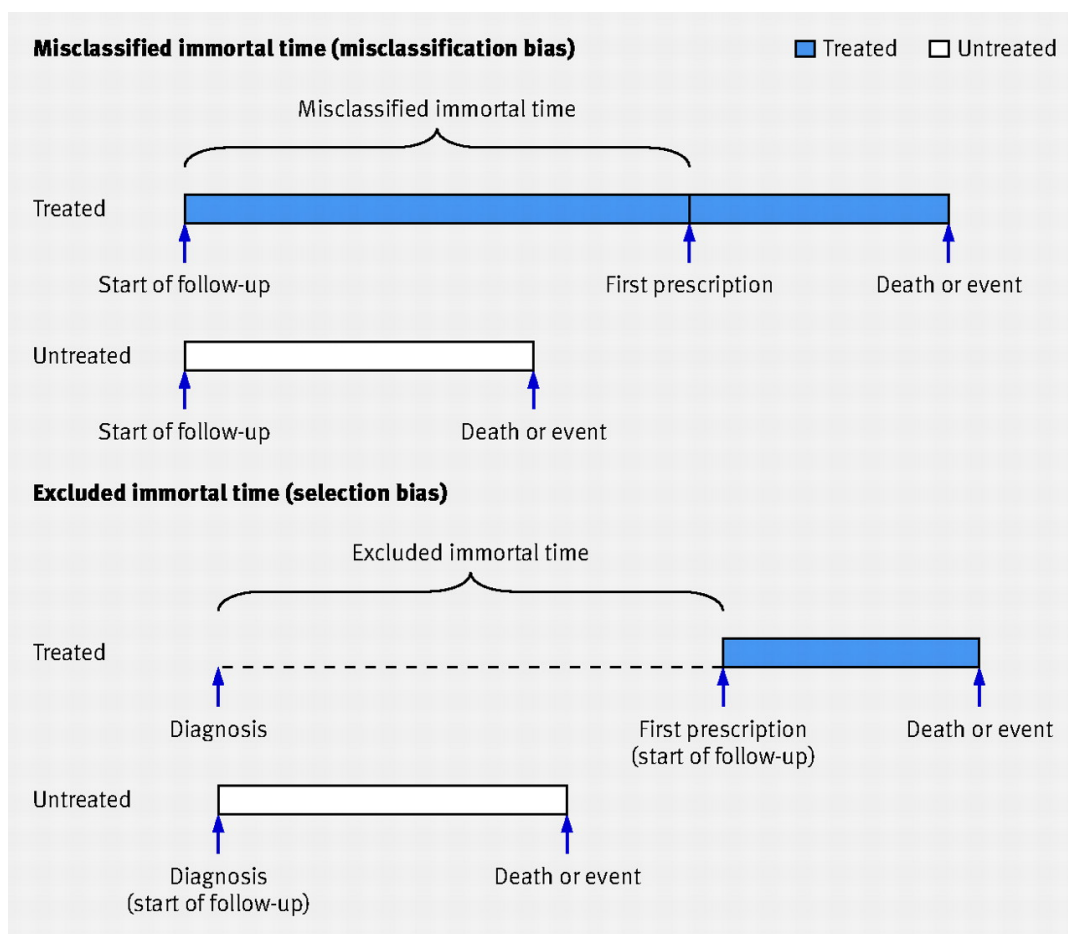
Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health*. 1995;16:61-81.

Lead time bias



Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, et al. Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics. *Psychol Sci Public Interest*. 2007 Nov;8(2):53-96.

Immortal time bias



Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ*. 2010 Mar 12;340:b5087. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):492-9. Kiri VA, Mackenzie G. Re: "Immortal time bias in pharmacoepidemiology". *Am J Epidemiol*. 2009 Sep 1;170(5):667-8; author reply 668-9. Ho AM, Dion PW, Ng CS, Karmakar MK. Understanding immortal time bias in observational cohort studies. *Anaesthesia*. 2013 Feb;68(2):126-30.

Case report és case series

- Ha a kontrollnélküliség miatt lényegében nulla a bizonyítóerejük, akkor miért alkalmazzuk egyáltalán?
- Azért, mert a gyanú felvetésére, tippadásra, hogy mit érdemes egyáltalán – korrekt módszerekkel – megvizsgálni, alkalmas
- Nem hipotézist vizsgáló, hanem hipotézisgeneráló módszerek!
- Sajnos néha nem könnyű megítélni, hogy mi minősül „gyanús”-nak
 - Például gyanús-e, ha 74 csecsemő hal meg egy adott védőoltás beadását követő egy-két héten belül? Elégge annak hangzik!

- A világ élvonalába tartozó (de ilyen oltást nem is használó) országok csecsemőhalandósága 2-4, újszülötthalandóságuk 0,5-3 per 1000 körüli
- Konstans rátájú halálózással számolva 1 hónapos és 1 éves kor között kb. $3 \cdot 10^{-6}$ a napi halálózási valószínűség
- Az oltásból kb. 70 milliót adtak be, az oltás és a halálózás *függetlensége* esetén várt egybeesések száma *egy* nap alatt $70 \cdot 10^6 \cdot 3 \cdot 10^{-6}$, azaz kb. 210!