

Ограничения данных РКП и подходы к их преодолению





Вообще-то...

- Данные реальной клинической практики (RWD) в виде наблюдационных исследований стали использоваться в медицине примерно тогда же, когда начали применять рандомизированный эксперимент
 - 1943-44 первое двойное слепое исследование
 - 1947 – первое РКИ (стрептомицин в терапии туберкулеза)
- Первое крупное эпидемиологическое исследование в кардиологии – Framingham Heart Study – началось в 1948.
 - В это время считалось, что нормальное САД равно $100 + \text{возраст пациента}$



Поэтому

- Понимание угроз валидности заключений, полученных в наблюдательных (обсервационных) исследованиях, достаточно распространено среди исследователей



Постепенно...

- Стало понятно, что клинический эксперимент является более валидным инструментом изучения действенности
- Обсервационные исследования отошли на второй план
 - Высокая вероятность систематических ошибок(смещений)



Преимущества РКИ

- В идеале подходящие пациенты должны быть распределены в группы лечения случайным образом. Ключевым преимуществом такого рандомизированного исследования является то, что обе группы должны быть сопоставимы, и поэтому любые различия в исходах могут быть связаны с ИП, а не с прогностическими различиями между группами.
- Существуют дополнительные причины, по которым рандомизированные испытания подтверждают причинно-следственные связи. В рандомизированном исследовании четко указывается начало наблюдения (нулевое время) для каждого участника (время рандомизации), как и назначенная группа лечения. Эта ясность в отношении нулевого времени и назначения лечения часто принимается как должное при обсуждении преимуществ рандомизированных исследований.



Задача эксперимента

- Найти причинно-следственные связи
 - Манипулируя одной переменной
выяснить, будет ли меняться вторая
 - Но что может мешать?
 - Ошибка измерения (шум)
 - Random error
 - Систематическое смещение результата
 - Bias

Случайная и систематическая ошибки



Небольшой шум, значительное смещение



Большой шум, незначительное смещение

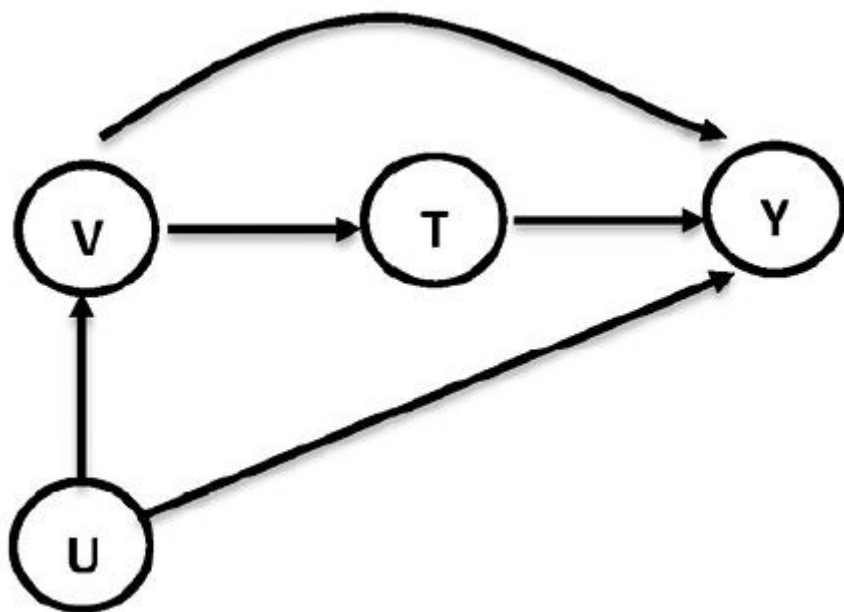


Большой шум, значительное смещение

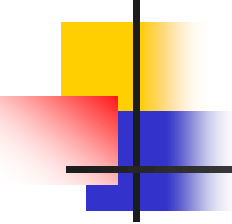


Небольшой шум, незначительное смещение

Направленные ациклические графы для изучения возможности возникновения смещений



- V – измеренные смещения/ конфаундеры
- U – не измеренные смещения/ конфаундеры
- T – вмешательство
- Y - исход



Систематические ошибки и модификация эффекта

- Систематические ошибки
 - Ошибки отбора
 - Информационные ошибки
 - Влияние третьих переменных (конфаундинг)
- Модификация эффекта (взаимодействие)



Систематические ошибки

- Любые характеристики сбора, анализа, интерпретации, публикации или рецензирования данных, которые могут привести к выводам, которые систематически отличаются от истины. (Last, 2001)
- Процесс на любой стадии исследования, который приводит к систематическим отклонениям от истинного значения (Fletcher et al., 1988)
- Систематическая ошибка в организации или исполнении исследования (Szklo et al., 2000)



Систематические ошибки

- Ошибки (bias) могут быть дифференциальными (систематическими) или недифференциальными (случайными)
 - Случайные ошибки – например, использование неадекватного измерительного инструмента, который с равной вероятностью неправильно классифицирует случаи и контроли
 - Дифференциальные ошибки – например, использование неадекватного измерительного инструмента, который классифицирует случаи иначе, чем контроли



Систематические ошибки

- Под ними не понимают...
 - Случайные ошибки
 - Предубеждения, нечестность, и т.д.
- Устранение систематических ошибок в наблюдательных исследованиях?
 - Маловероятно
 - Требуется такого контроля, которого у нас обычно нет
- Контроль систематических ошибок?
 - Путем хорошо продуманного дизайна, тщательного его воплощения и анализа



Систематические ошибки

- Угроза внутренней валидности
- Отсутствие → Внутренняя валидность
- Есть → внутренней валидности нет
 - Может быть очень серьезным, в зависимости от типа и тяжести ошибок



Ошибки отбора

- Нарушения, которые возникают вследствие
 - Процедур отбора участников
 - Факторов, воздействующие на участников исследования
 - Факторы, воздействующие на ответы участников
- Систематические ошибки идентификации и отбора участников
 - Примеры...



Ошибки отбора

- Исследования случай-контроль
 - Например, контроли менее вероятно подвергаются воздействию
 - Результат = опухоли мозга; воздействие = высоковольтные ЛЭП
 - Случаи отобраны из ракового регистра со всей провинции Альберта
 - Контроль – сельские районы Альберты
 - Систематические различия между случаями и контролем



Ошибки отбора

- Различная потеря при наблюдении
 - Особенно проблематично в когортных исследованиях
 - Пациенты в проспективном исследовании рассеянного склероза по разному прекращают участие в исследовании вследствие разной тяжести заболевания
 - **Различное участие** → ошибка отбора



Ошибки отбора

- Ошибки самоотбора
 - Самоотбор может быть связан с измеряемым результатом исследования
 - Добровольцы могут чаще страдать от интересующего нас заболевания
 - Например, изучение распространенности тревожного расстройства
 - Опубликуйте призыв участвовать в исследовании
 - Нужны добровольцы с тревожным расстройством и без него
 - Скорее всего количество лиц с тревожным расстройством будет выше, чем в популяции в целом
 - В других ситуациях добровольцы могут оказаться здоровее



Ошибки отбора

- Другие формы ошибок самоотбора
 - “эффект здорового работника”
 - “самоскрининг” – больные сами удаляют себя из числа активно-работающей популяции



Ошибки отбора

- **Диагностические ошибки**
 - Возникают до того, как люди были включены в исследование
 - Диагностика может определяться тем, знает ли врач, ставящий диагноз о возможном воздействии
 - Например, в исследовании по типу случай-контроль изучающем заболевания легких, если рентгенолог знает, что человек курит, он может более внимательно искать признаки заболевания
 - Обосновано в клинике, проблемы для ученого



Ошибки отбора

- Ошибки исключения
 - Различные критерии исключения используются для случаев и контролей
 - Например, при изучении легкого сотрясения мозга
 - Случаи – пациенты, с легкой степенью сотрясения мозга, но без других травм или психических заболеваний
 - Контроль – здоровые люди без психических расстройств



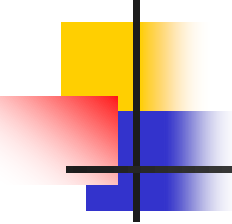
Ошибки отбора

- Ошибки отклика
 - Различная потеря при наблюдении
 - Различная частота согласия участия в исследовании
 - Особенно важны в проспективных когортных исследованиях
 - Некоторые реже соглашаются участвовать, выходы из исследования редко случайны



Ошибочная выборка и ошибка выборки

- Ошибочная выборка
 - Использование в качестве выборки госпитализированных - исследование может иметь высокую внутреннюю надежность, но не быть применимым для амбулаторных пациентов больных
 - Проблема внешней валидности
- Ошибка выборки или ошибка отбора
 - Систематические различия между случаями и контролем, влияющие на связь между воздействием и результатом



Ошибка отбора и селективной отбор

■ Ошибка отбора

- Систематические различия между группами, которые оказывают влияние на взаимосвязи между результатом и воздействием
- Угроза внутренней валидности

■ Селективный отбор

- Жесткие критерии включения / исключения или отбор из субпопуляции
- Не репрезентативна по отношению к популяции в целом
- Может способствовать достижению высокой внутренней валидности
- *Потенциальная угроза внешней валидности*



Информационная ошибка

- Метод сбора информации приводит в измерения систематическую ошибку
- Использование “неадекватных” показателей
 - Базы данных без соответствующей проверки
 - Источник ли они информационной ошибки?
 - Да, если информация более справедлива для одной группы, нежели для другой
 - Нет, если ошибки распределены случайно
 - Валидность может быть скомпрометирована



Информационная ошибка

- Неправильная классификация воздействия
 - Дифференциальная
 - Пропорция лиц, классифицированных неправильно зависит от того, подвергались ли они воздействию
 - Не-дифференциальная
 - Ошибки классификации не зависят от воздействия
 - Воздействие = контакт с заболевшим простудой
 - Те, кто сами заболели легче вспоминают, что были в контакте
 - Случай "Да, на меня чихали", Контроль - «Нет, я не могу припомнить, чтобы на меня чихали»



Информационная ошибка

- Неправильная классификация исходов
 - Снова, существует дифференциальная (смещающая) и не-дифференциальная (ошибка распределена случайно)
 - Исход = гиперактивность, воздействие = травма головы
 - Детей или родителей спрашивают о наличии гиперактивности
 - Детей с травмой головы в анамнезе будут чаще называть гиперактивными



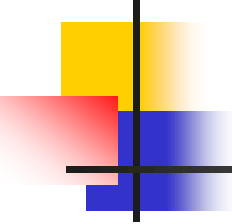
Информационная ошибка

- Неправильная классификация третьих переменных (confounders)
 - Ограниченная возможность контролировать влияние третьих
 - Воздействие = потребление алкоголя, исход = рак гортани, потенциальная третья переменная = курение
 - Если статус курильщика измеряется с ошибкой, эффект от курения не может быть адекватно определен
 - Пациенты могут скрывать свое отношение к курению из страха быть обвиненными в своей собственной болезни



Информационная ошибка

- Не-дифференциальная неправильная классификация
 - обычно неспособность найти существующие различия
- Дифференциальная неправильная классификация
 - Ошибочные заключения обоих типов



Ошибки отбора и информационные

- Обычно устраняются адекватным дизайном исследования и тщательным его выполнением
- Всегда надо помнить о потенциальных источниках ошибки



Влияние третьих переменных (Confounding)

- Третий фактор, связанный с воздействием и исходами и отвечающий за некоторую часть или все отмеченные связи
 - Связь между порядком рождения и синдромом Дауна - третья переменная возраст матери?
 - Связь между возрастом матери и синдромом Дауна - третья переменная порядок рождения?

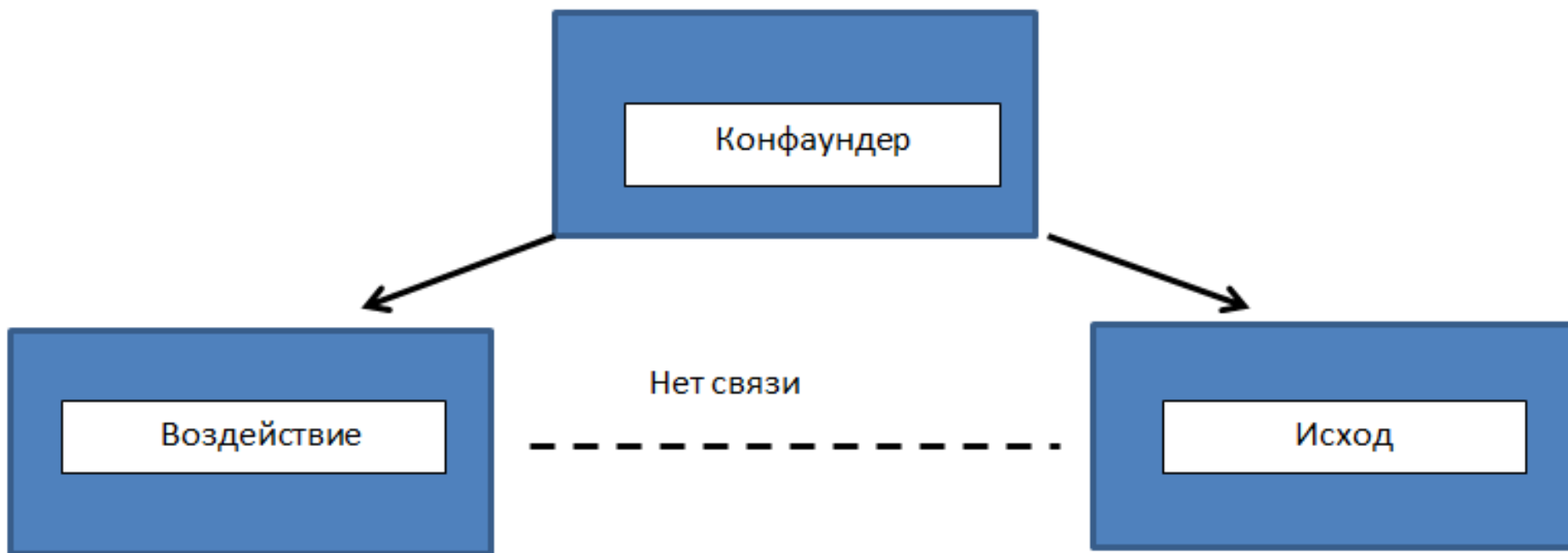


Влияние третьих переменных (Confounding)

- В РКИ рандомизация позволяет контролировать влияние третьих
- В других исследования для контроля применяются
 - Исключение
 - Не всегда эффективно
 - Формирование пар
 - Пары по третьей переменной
 - Подбор пар по индексу соответствия
 - Регрессионный анализ (ДА)

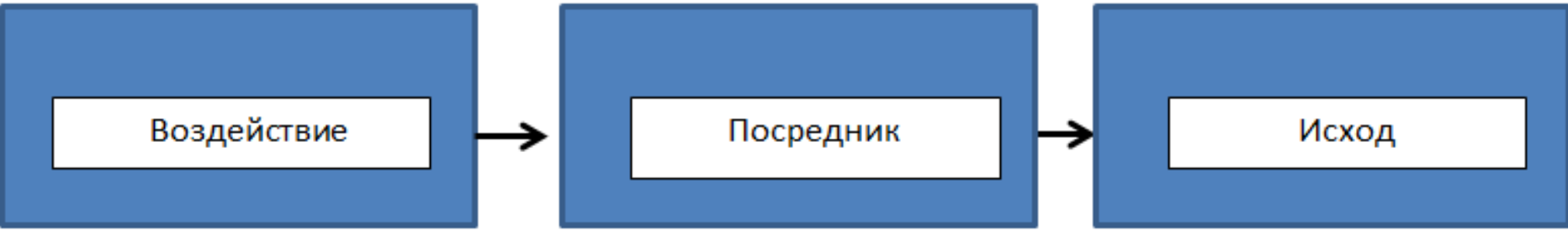


Конфаундинг





Посредник (медиатор)



```
graph LR; A[Воздействие] --> B[Посредник]; B --> C[Исход]
```

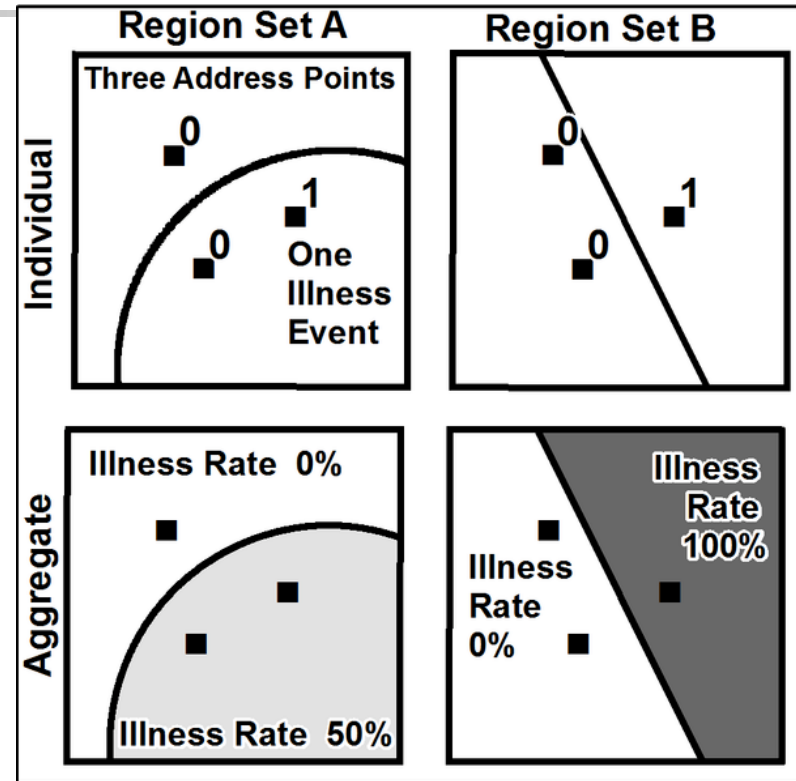
Воздействие

Посредник

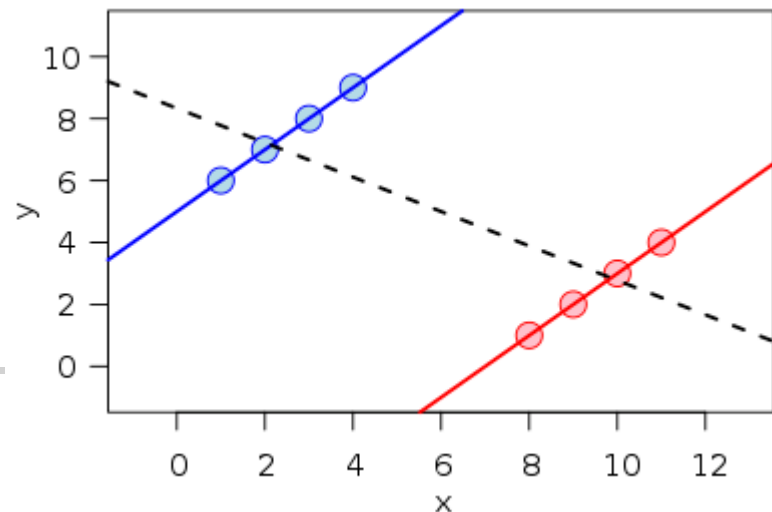
Исход

Проблема модифицируемой единицы площади

- Смещение, возникающее при использовании агрегирования данных. На результирующие сводные значения (доли, частоты, плотности) влияют как форма, так и масштаб единицы агрегирования. [



Парадокс Симпсона



- Парадокс Симпсона — это явление, при котором тенденция проявляется в нескольких группах данных, но исчезает или меняется на противоположную при объединении групп. Этот результат часто встречается в статистике социальных и медицинских наук и особенно проблематичен, когда данные о частоте неправильно интерпретируются как причинно-следственные связи. Парадокс может быть разрешен, если смешанные переменные и причинно-следственные связи должным образом учтены в статистическом моделировании.



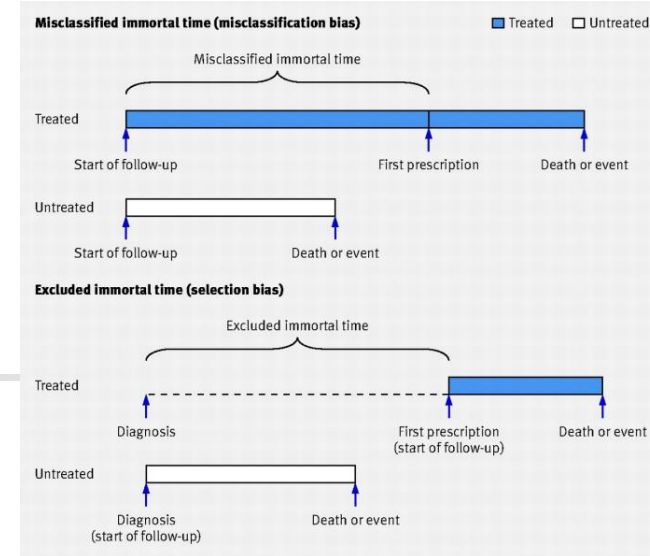
Ошибка прокурора

- Образец ДНК с места преступления сравнивается с базой данных 20'000 мужчин. Совпадение найдено, этого человека обвиняют, и на суде засвидетельствовано, что вероятность случайного совпадения двух профилей ДНК составляет всего 1 из 10'000. Однако это не означает, что вероятность того, что подозреваемый невиновен, составляет 1 к 10'000. Поскольку было протестировано 20'000 мужчин, было 20'000 возможностей случайно найти пару. Истинная вероятность невиновности $1 - (1 - 1/10000)^{20000} = 86\%$
- Проблема множественного статистического тестирования

Экологическая ошибка (парадокс Робинсона)

- Применение групповых значений к индивидам
- В статье Уильяма С. Робинсона 1950 года были рассчитаны уровень неграмотности и доля населения, родившегося за пределами США, для каждого штата и округа Колумбия по данным переписи 1930 года. Он показал, что эти две цифры связаны с отрицательной корреляцией - 0,53; другими словами, чем больше доля иммигрантов в штате, тем ниже его средний уровень неграмотности (или, что то же самое, выше его средний уровень грамотности). Однако, если рассматривать отдельных лиц, корреляция между неграмотностью и уроженцами составила +0,12 (иммигранты в среднем были более неграмотными, чем коренные жители). Робинсон показал, что отрицательная корреляция на уровне населения штата была вызвана тем, что иммигранты, как правило, селились в штатах, где коренное население было более грамотным.

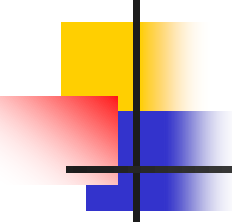
Другие систематические ошибки



- Смещение «затягивания» (lead-time bias)
 - Оценка влияния скрининга – пациент не живет дольше, дольше знает о наличии у него заболевания
- Игнорирование левого усечения (immortal time bias, survivorship bias)
 - Игнорирование левого усечения приводит к завышению общей выживаемости: нескорректированные медианные оценки выживаемости среди пациентов с немелкоклеточным раком легкого IV стадии или колоректальным раком IV стадии были завышены более чем на 1 год.

Профессора живут дольше обычных врачей: смещение бессмертия

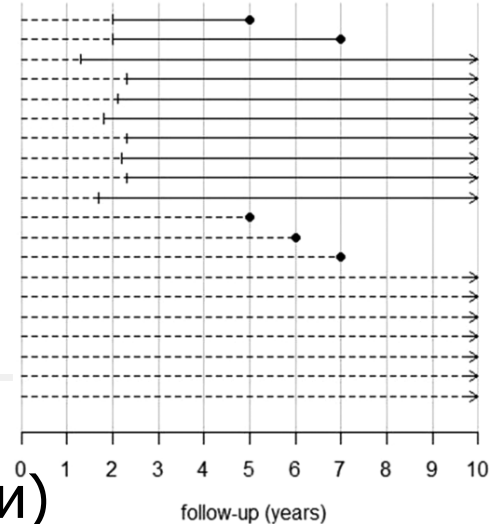
- Обладатели «Оскара» живут почти на 4 года дольше, чем менее успешные кинозвезды.
- В 2001 году была опубликована статья на основе анализа данных 235 лауреатов премии «Оскар», 527 номинантов (не победителей) и 887 исполнителей, которые никогда не были номинированы (контрольная группа). Контрольная группа была отобрана из исполнителей, которые снимались в том же фильме, что и номинанты, а также были того же пола и примерно того же возраста, что и номинанты. В первичном анализе выживаемость измерялась по дате рождения исполнителей. Каждый исполнитель был классифицирован как победитель или не победитель с самого начала.
- Очевидно, что надо дожить до события («Оскар» или звание профессора), чтобы находиться в группе события, а вот в контроле вероятность умереть появляется раньше (начал сниматься или закончил вуз). Это дает группе воздействия «года бессмертия»



Смещение бессмертия (ошибка выживших)

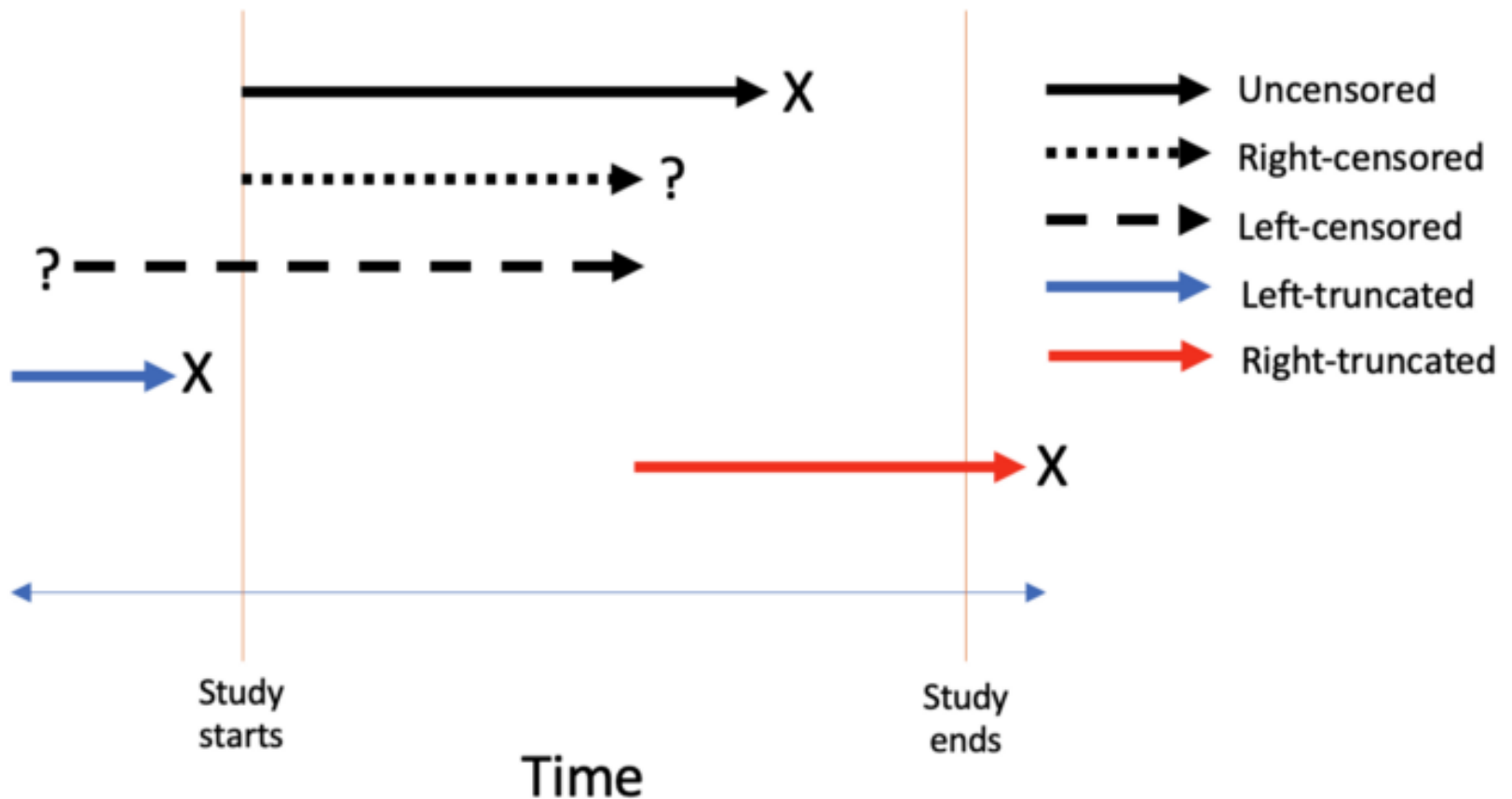
- Исследование 1987 года показало, что кошки падавшие с большой высоты имели меньше травм, чем падавшие с более низкой. Объясняли парадокс «терминальной скоростью»
- Через 10 лет пришло понимание того, что кошки, падавшие с большой высоты чаще разбивались насмерть и хозяева не везли их к ветеринару...

Возможные решения для «смещения бессмертия»



- Анализ человеко-время (анализ выживаемости) вместо сравнения долей с учетом времени до начала воздействия как время без воздействия
 - На рисунке пока ЛТ не начата считаем это временем без воздействия и добавляем в группу без воздействия
- Модель Кокса с время-зависимыми ковариатами
- Точка 0
 - У всех устанавливается одна точка начала наблюдения и любые изменения статуса воздействия после этой точки игнорируются
- Сопоставление по времени
 - Каждому участнику с воздействием подбирается контроль, который находился под наблюдением такой же промежуток времени

Разница между цензурированием и усечением





Другие ошибки - смещения цензурирования

- В КМ смерть от других причин и окончание исследования равнозначны
 - Результат: оценка Каплана-Мейера кумулятивной заболеваемости смещена вверх, поскольку цензурирование предполагает, что интересующее событие все еще произойдет после момента цензурирования, что приводит к положительной вероятности события (согласно алгоритму перераспределения), которая должна быть равна нулю после конкурирующего события.
 - Смещение (вверх) в оценке Каплана-Мейера не только всегда увеличивается со временем, но и увеличивается с частотой конкурирующего события.
- Решения
 - Использовать вместо КМ методику Аалена-Йохансена
 - Метод Аалена-Йохансена оценивает кумулятивную частоту интересующего события, но преднамеренно учитывает конкурирующие события, признавая, что после наступления конкурирующего события (смерть от других причин) интересующее событие больше не может произойти (что противоположно механизму цензурирования).
 - Использовать вместо модели Кокса модель Fine и Gray (модель пропорционального суб-распределения рисков)



Конкурентные причины смерти

- Важно, чтобы исследователи продемонстрировали в качестве обычной практики сравнительное влияние лечения на конкурирующую смертность, чтобы избежать вводящих в заблуждение выводов. Часто можно обнаружить, что различия в выживаемости объясняются влиянием на конкурирующую смертность из-за остаточного смещения, которое невозможно полностью устранить с помощью индекса соответствия; однако использование методов коррекции может частично смягчить эту проблему, если она присутствует.

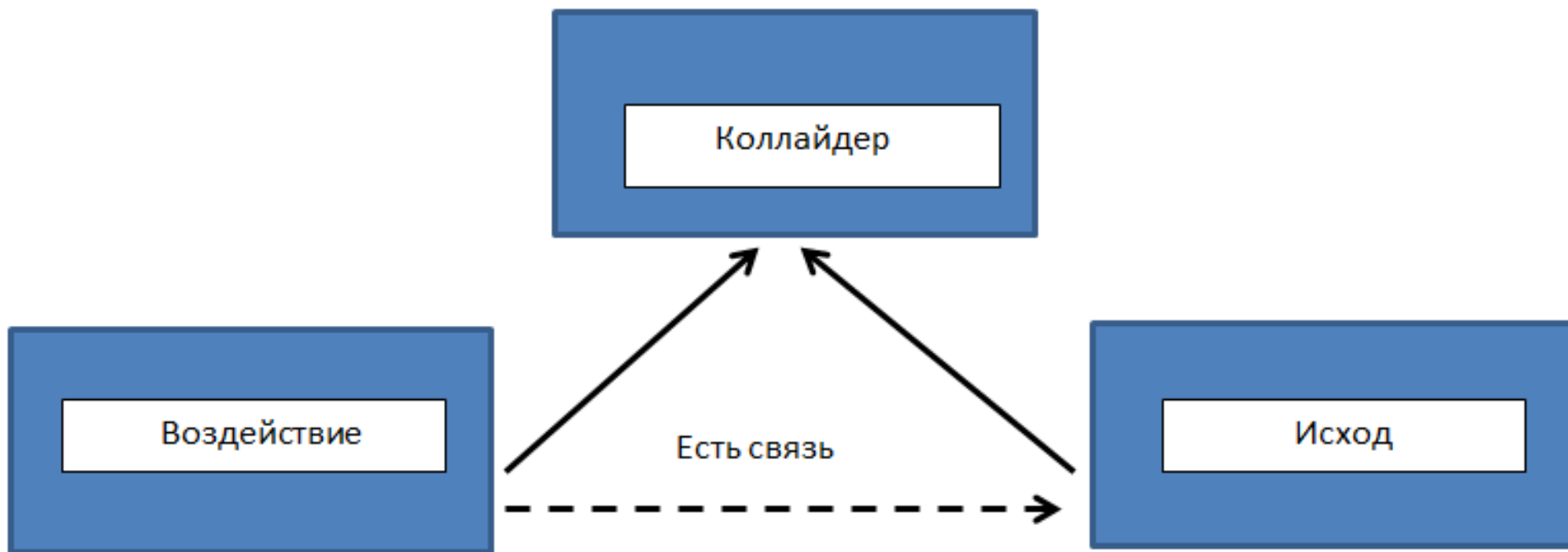


Не стоит забывать...

- Иногда статистическая коррекция приводит к маскированию реально существующих связей
 - Collider bias (смещение Берксона)



Смещение Берксона





Смещение Берксона

- Проводится ретроспективное исследование, изучающее фактор риска заболевания в выборке госпитализированных пациентов. Поскольку в выборке участвуют только госпитализированные пациенты, а не население в целом, это может привести к ложной отрицательной связи между заболеванием и фактором риска.
- Например, если фактором риска является диабет, а заболеванием является холецистит, больной без диабета с большей вероятностью будет иметь холецистит, чем представитель населения в целом, поскольку у пациента должны быть некоторая недиабетическая (возможно, вызывающая холецистит) причина, чтобы попасть в больницу.



Лимонад из лимонов - целевое испытание

- Один из способов гарантировать, что ННИ сохранит желательные черты рандомизированных испытаний, состоит в том, чтобы спроектировать их таким образом, чтобы они явно имитировали гипотетическое рандомизированное испытание, которое ответило бы на поставленный вопрос: целевое испытание



Целевое испытание

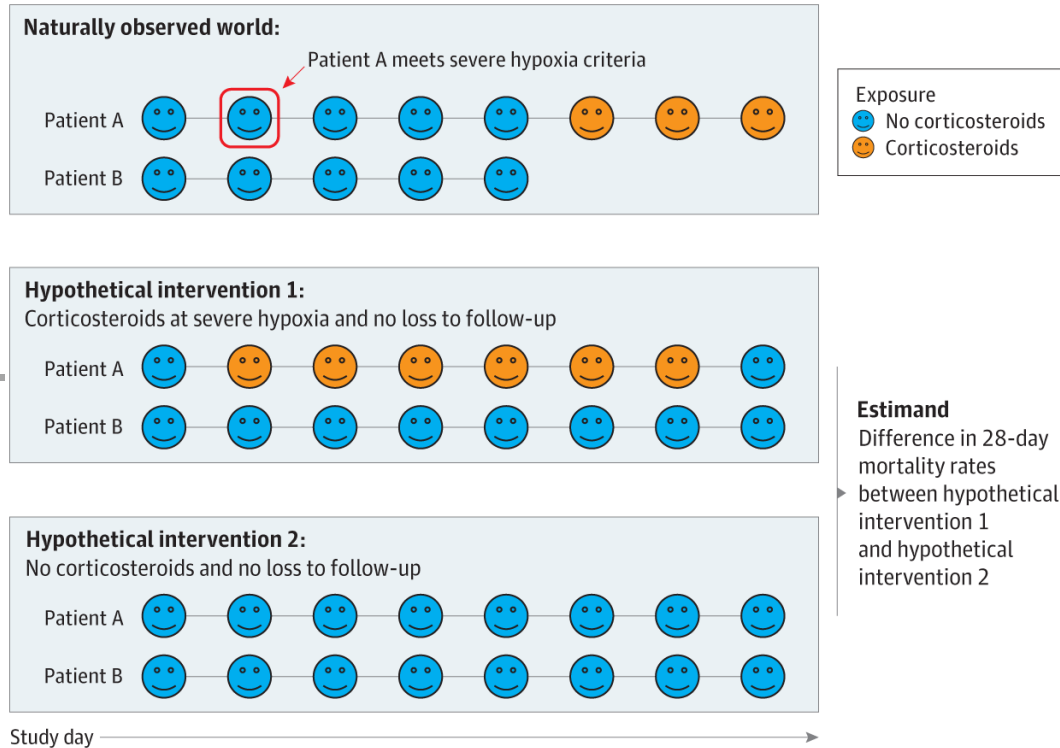
- Эмуляция целевого испытания — это двухэтапный процесс.
- Первый шаг — сформулировать причинный вопрос в форме протокола гипотетического рандомизированного исследования, которое даст ответ. В протоколе должны быть указаны некоторые ключевые элементы, определяющие причинно-следственные связи (критерии включения/ невключения, стратегии лечения, назначение лечения, начало и окончание наблюдения, исходы, причинно-следственные связи) и план анализа данных. Рандомизированное исследование, описанное в протоколе, становится целевым испытанием для установления причинной связи.



Целевое испытание

- Второй шаг — это явная имитация компонентов этого протокола с использованием наблюдательных данных: поиск подходящих лиц, назначение им стратегии лечения, совместимой с их данными, отслеживание их от назначения (нулевой момент времени) до исхода или окончания наблюдения и проведение того же анализа, что и в соответствующем целевом испытании, за исключением того, что проводится корректировка исходных искажающих факторов в попытке имитировать случайное назначение лечения.

Целевое испытание



Comparison of a Target Trial Emulation Framework vs Cox Regression to Estimate the Association of Corticosteroids With COVID-19 Mortality JAMA Netw Open. 2022;5(10):e2234425. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.34425

- Пример 2 пациентов, получавших 2 гипотетических схемы лечения в рамках целевого испытания. Пациент А достиг критерия тяжелой гипоксии на 2-й день исследования и находился под наблюдением в течение всего периода исследования. Пациент В никогда не достигал критериев тяжелой гипоксии и был потерян для последующего наблюдения через 5 дней исследования. При динамическом режиме кортикостероидов (вмешательство 1) пациент А получал кортикостероиды в течение 6 дней, а при вмешательстве 2 кортикостероиды не получали. Пациент В не получал кортикостероиды ни по одному из режимов лечения; однако в обоих гипотетических мирах они наблюдались на протяжении всего исследования.



Целевое испытание

- Цель имитации целевого испытания состоит в том, чтобы избежать фундаментальных ошибок, которые могут привести к ошибочным выводам о причинно-следственных связях.
- Например, рандомизированное испытание выявило повышенный риск ишемической болезни сердца среди женщин в постменопаузе, которым назначена гормональная терапия эстрогенами и прогестинами, по сравнению с плацебо, но наблюдательные данные не выявили этот повышенный риск.



Целевое испытание

- Вполне вероятно, что наблюдательная оценка была необъективной, поскольку у пациентов, получавших и не получавших гормональную терапию, были разные прогностические факторы. Однако в данном случае систематическая ошибка была вызвана главным образом сравнением женщин, которые использовали гормональную терапию в течение некоторого времени (текущие пользователи), с теми, кто не принимал ее, — сравнения, которого можно было бы избежать как в рандомизированном исследовании, так и в анализе данных наблюдений, имитирующих целевое исследование.
- Рассматривая текущих пользователей, наблюдательный анализ неявно установил начало последующего наблюдения спустя долгое время после начала терапии. В результате ранние коронарные события игнорировались, и возникала систематическая ошибка, поскольку популяция нынешних пользователей была частично освобождена от женщин, предрасположенных к сердечным заболеваниям.



Целевое испытание

- Явная имитация целевого испытания сама по себе не может устранить систематическую ошибку, возникающую из-за отсутствия рандомизации — конфаундинга из-за несопоставимых групп лечения, — даже если наблюдательный анализ правильно имитирует все остальные компоненты целевого испытания. Таким образом, успешная имитация целевого испытания требует подробных данных не только о лечении и исходе, но и о вмешивающихся факторах.
- Некоторые источники регулярно собираемых данных (например, административные базы данных) могут иметь достаточно подробные данные о лечении и исходах, но недостаточные данные о клинических факторах, требующих корректировки. Ключевое преимущество правильной имитации целевого испытания состоит в том, что она устраняет другие распространенные источники систематической ошибки, поэтому внимание может быть сосредоточено на конфаундерах.



Итак, решения проблем ННИ на этапе анализа

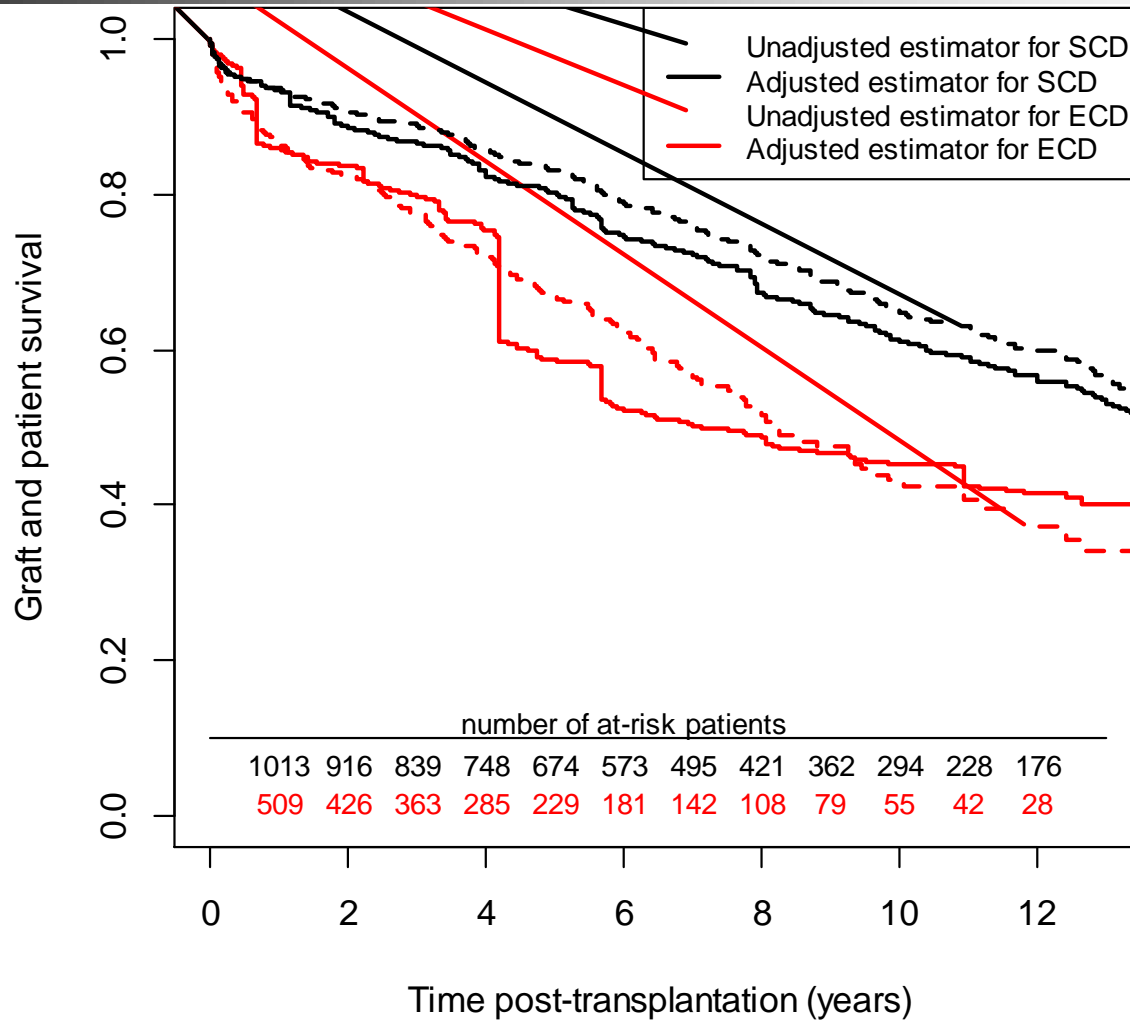
- Источники смещения известны
 - Статистическое (регрессионное) моделирование
 - Подбор пар по индексу соответствия (PS matching)
 - Взвешивание по индексу соответствия (IPTW)
- Источники смещения не известны (не измерены)
 - Анализ чувствительности



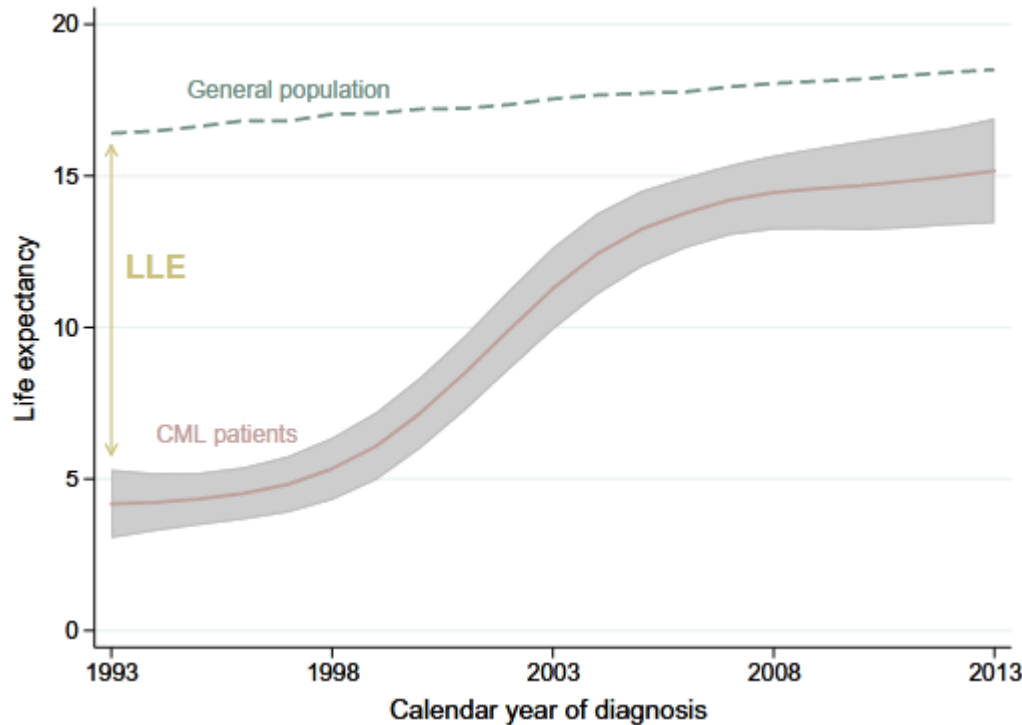
Классический статистический контроль влияния третьих

- Стратификация
 - Результаты стратифицируются по уровням третьей переменной
 - Эффективно для небольшого числа уровней
- Многомерный анализ
 - ANCOVA, MANCOVA
 - Генерализованная линейная модель
 - МЛР
 - Логистическая регрессия
 - Модель Кокса
 - другие.

Коррекция графиков КМ по индексу соответствия (IPW)



Потеря лет жизни



- ХМЛ, женщина 70 лет в момент постановки диагноза, Швеция
- Реальный эффект от изменения клинической практики



Изменения (меланома)

- Исторически сложилось так, что прогноз метастатической меланомы при цитотоксической химиотерапии был неблагоприятным. Однако с использованием новых методов лечения 5-летняя общая выживаемость увеличилась с 5% до более чем 50%. Частой причиной летального исхода у пациентов с метастатической меланомой являются метастазы в головной мозг, при этом более чем у 50% пациентов эти метастазы развиваются в течение жизни. Медиана общей выживаемости после диагноза метастазов в головной мозг исторически составляла примерно 5 месяцев; однако современные методы лечения увеличили медиану общей выживаемости у этих пациентов примерно до 3 лет.



Смертность от меланомы

Table 1. Long-term Trends in US Age-Adjusted Melanoma Mortality Rates, 1975-2019¹⁹

Year range	APC, % (95% CI)	P value	Interpretation
1975-1988	1.65 (1.30 to 2.00)	<.001	Increasing
1988-2013	0.01 (-1.10 to 0.12)	.85	Stable
2013-2017	-6.28 (-8.52 to -3.97)	<.001	Decreasing
2017-2019	-1.56 (-6.41 to 3.55)	.53	No statistically significant change



Результаты исследования

- После внедрения новых методов лечения в 2011 году (большинство после 2013 года) впервые за последние 40 лет в США наблюдалось значительное снижение MMR с 2013 по 2017 год. Показатели увеличивались с 1975 по 1988 год (АРС, 1,65% [95% ДИ, 1,30%-2,00%]; $P < 0,001$). Статистически значимых изменений MMR с 1988 по 2013 год не наблюдалось (АРС, 0,01% [95% ДИ, от -1,10% до 0,12%]; $P = 0,85$). MMR значительно снизился с 2013 по 2017 год (АРС, -6,28% [95% ДИ, от -8,52% до -3,97%]; $P < 001$).

Подбор пар по индексу соответствия

- В когортном исследовании 888 пациентов подобранных в пары на основе индекса соответствия, получавших мультиагентную неoadъювантную терапию, пациенты, получавшие адъювантную химиотерапию (АХТ), выживали значительно дольше, чем пациенты, не получавшие адъювантную химиотерапию (27 месяцев против 21 месяца). Польза варьировала в зависимости от возраста, патологической категории Т и дифференцировки опухоли.
- Авторы использовали многомерную логистическую регрессию, включающую возраст, пол, тип учреждения, оценку индекса сопутствующих заболеваний Чарлсона-Дейо, расположение опухоли, предоперационный уровень СА 19-9, патологические категории Т и N, состояние края иссечения и дифференцировку опухоли, а также оценили условную вероятность получения АХТ с использованием методов оценки склонности. Затем группа АХТ была сопоставлена с группой без АХТ по индексу соответствия с использованием метода ближайшего соседа в соотношении 1: 1, при совпадении индекса (ширина калипера = 0,2 SD) без повторного выбора.
- Чтобы свести к минимуму смещение «бессмертия» и учесть время, приемлемое для АХТ, авторы исключили пациентов, которые умерли в течение 90 дней после операции, и установили исходное время ОВ на 3 месяца после операции.



Лимонад из лимонов

- Если есть подозрение, что не все конфаундеры измерены, надо выполнить анализ чувствительности.
 - Например, при помощи количественного анализа смещений (Quantitative bias analysis – QBA)

Пример QVA – известная ошибка отбора

Изучалась ассоциация между использованием мобильного телефона и увеальной меланомой. При этом была существенная разница в показателях участия между случаями и контрольной группой (94% против 55%, соответственно), поэтому систематическая ошибка отбора могла повлиять на оценку ассоциации.

- Stang A, Schmidt-Pokrzywniak A, Lehnert M, et al. Population-based incidence estimates of uveal melanoma in Germany. Supplementing cancer registry data by case-control data. Eur J Cancer Prev. 2006;15(2):165-170. doi:10.1097/01.cej.0000197453.79733.a6

■ Результаты QVA

- ## --Observed data--
- ## Outcome: UM+
- ## Comparing: Mobile+ vs. Mobile-
- ##
- ## Mobile+ Mobile-
- ## UM+ 136 107
- ## UM- 297 165
- ##
- ## 2.5% 97.5%
- ## Observed Relative Risk: 0.7984287 0.6518303 0.9779975
- ## Observed Odds Ratio: 0.7061267 0.5143958 0.9693215
- ## ---
- ##
- ## Selection Bias Corrected Relative Risk: 1.483780
- ## Selection Bias Corrected Odds Ratio: 1.634608

Еще пример QVA – ошибка классификации

В исследовании случай-контроль связи курения и инвазивной пневмококковой инфекции нескорректированное отношение шансов составляет 4,32 с 95% доверительным интервалом от 2,96 до 6,31. Допустим, чувствительность самооценки к курению составляет 94%, а специфичность - 97% как для случая, так и для контрольной группы.

- Haitao Chu, Zhaojie Wang, Stephen R. Cole, Sander Greenland, Sensitivity Analysis of Misclassification: A Graphical and a Bayesian Approach. Annals of Epidemiology, Volume 16, Issue 11, 2006, Pages 834-841

```
■ ## --Observed data--
■ ##           Outcome: Case
■ ##           Comparing: Smoking + vs. Smoking -
■ ##
■ ##           Smoking + Smoking -
■ ## Case           126           92
■ ## Control        71           224
■ ##
■ ##                               2.5%      97.5%
■ ## Observed Relative Risk: 2.196866 1.796016 2.687181
■ ##   Observed Odds Ratio: 4.320882 2.958402 6.310846
■ ## ---
■ ##                               2.5%      97.5%
■ ## Misclassification Bias Corrected Relative Risk: 2.377254
■ ##   Misclassification Bias Corrected Odds Ratio: 5.024508 3.282534 7.690912
```



Выводы

- История развития клинической экспериментальной медицины шла от наблюдационных исследований без групп контроля к РКИ
- Теперь она движется в обратном направлении в связи с ограничениями генерализуемости РКИ
- Генерируются большие объемы RWD
 - Надо стандартизировать исходные данные – от лабораторных данных до структур БД (CDISC?)
- Надо использовать адекватные методы планирования исследований, чтобы эти данные могли рассматриваться, как RWE