

A confounding megoldásai: megfigyelés és kísérlet

Ferenci Tamás

tamas.ferenci@medstat.hu

<http://www.medstat.hu/>

<https://www.youtube.com/c/FerenciTamas>

Utoljára frissítve: 2022. június 30.

A megoldási lehetőség

- A feladat tehát: elérni, hogy a csoportok *csak* a vizsgált expozícióban térjenek el! Hogyan biztosítható ez?
- Törekedni sokféleképp lehet rá...
 - Ha csak azonos életkorú alanyokat vonunk be, akkor ez nem lehet confounder (azzal nem tudunk mit kezdeni, ha hat a végpontra, de azt megakadályozhatjuk, hogy összefüggjön az expozícióval)
 - Ha a tervezési fázisban ezzel nem is törődtünk, akkor az elemzésben még mindig javíthatunk (pl. kiveszünk csak azonos életkorúakat – ennél majd eljárhatunk ügyesebben is)
- De ez mind csak azon confounderek ellen nyújt védelmet, amiről van információnk: tudunk információ szerezni, és egyáltalán, eszünkbe jutott, hogy confounder
- Hogyhogy, lehet védekezni olyan confounder ellen is, amiről eszünkbe sem jut, hogy confounder?!
- Igen!

Az első példa



James Burns Amberson (1890-1979)

Az első példa

Obviously, the matching could not be precise, but it was as close as possible, each patient having previously been studied independently by two of us. Then, by a flip of the coin, one group became identified as group I (sanocrysin-treated) and the other as group II (control). The members of the separate groups were known only to the nurse in charge of the ward and to two of us. The patients themselves were not aware of any distinction in the treatment administered.

Amberson JB, McMahon BT, Pinner M (1931). A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. American Review of Tuberculosis 24:401-435.

A megoldási lehetőség

- Az egyetlen univerzális megoldás: ha az alanyaink *véletlenszerűen* választott része kapja meg az expozíciót
- Ezt hajtva végre ugyanis *semmilyen* szempont szerint nem lesz szisztematikus eltérés a két csoport között a vizsgált expozíción kívül
- Semmilyen, azaz azok a szempontok is ki lesznek egyensúlyozva, amikről nincs információnk (sőt, akár eszünkbe sem jutott, hogy confounder!)
- (Szisztematikus: a véletlen besorolás ingadozása miatt persze lesz eltérés, de ezt majd a későbbi statisztikai eszköztár kezeli)
- Ez a *randomizálás* gondolata (R. A. Fisher)
- Figyelem: ehhez szükséges, hogy mi *irányítsuk* az expozíciót, mi határozzuk meg, hogy ki kap ilyen
- Ezt a kutatási módszert, amelyben a kutatók *aktívan befolyásolják*, hogy ki kap expozíciót *kísérletes (experimentális) vizsgálatnak* nevezzük
- Így (és csak így!) biztosítható, hogy az összehasonlított csoportok *tényleg* csak az expozíció szerint térjenek el...
- ... emiatt a végponton talált esetleges különbség *tényleg* az expozíció tényének (és esetleg a véletlen ingadozásnak) tudható be

A megfigyelés

- Amennyiben a kutatást végzők nem befolyásolják az expozíciót, csak *passzíve* feljegyzik, hogy ki részesült benne (ahogy amúgy is történt volna), akkor *megfigyeléses (obszervációs) vizsgálatról* beszélünk
- Megfigyeléses vizsgálatnál *mindig* ott lebeg Damoklész kardjaként a fejünk felett a confounding: vajon *tényleg* csak az expozíció tényében térnek el az expozíció szerint képezett csoportok...?
- Mert ha nem, és véletlenül valami hat a végpontra is...
- Tenni tehetünk a confounding ellen, de tökéletesen nyugodtak soha sem lehetünk
- Ugyanis ahhoz, hogy tegyünk valamit, a minimum, hogy (a) eszünkbe jusson, hogy mi a confounder és (b) le is tudjuk mérni azt
- Az ilyeneket majd ki tudjuk statisztikai úton is szűrni
- A kísérlet előnye lényegében az, hogy *automatikusan* védelmet jelent *minden* confounder ellen: azok ellen is, amikre nem is gondolunk, vagy nem tudjuk (jól) lemérni
- Ez *csak* kísérlettel érhető el!

Megfigyelés és kísérlet

- Igazából ezért szeretjük a kísérleteket!
- Így – és csak így! – biztosítható, hogy a csoportok között ne legyen más szisztematikus eltérés mint az expozíció
- Ezért ha találunk különbséget, az tényleg az expozíciónak (és a véletlen ingadozásnak) tudható be
- Csakhogy a kísérletek néha kivihetetlenek (T1DM vs. császármetszés, távvezeték vs. rákkockázat, vagy ejtőernyő vs. gravitáció okozta trauma), de még ha végezhetőek is, akkor is
 - sokszor drágák, lassúak, szervezésigényesek stb., ebből adódóan egyrészt korlátozott a mintanagyság (gyakorlatban már a néhány ezer fő is sok, tíz ezer fő fölé igen ritka esetben mennek) és a követés időbeli hossza (jellemzően legfeljebb néhány év) – ebből adódóan a ritka, illetve lassan kialakuló végpontok nehezen vizsgálhatóak (intuitíve érezhető, a pontos magyarázatot lásd kicsit később)
 - megszervezésük kötöttségeiből adódóan még a legjóhiszeműbb szervezés esetén is egy „steril” csoportot jelent a kísérletbe bekerülők halmaza, kérdés, hogy az így nyert ismeretek mennyire általánosíthatóak az összes alanyra – ez azonban csak egy félig jogos kritika, erre még később visszatérünk
- Néha ezek miatt még akkor is végeznek megfigyelést, ha lehetne kísérlet csinálni, sőt, akár történt is

Egy gyógyszeres példa erre

Characteristics	NOAC			Warfarin
	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	
No in group				35 436
Women	39.7 (2522)	33.9 (4304)	43.1 (3100)	41.2 (14 598)
Median (interquartile range) age (years)	71.3 (65.8-77.2)	67.6 (62.0-72.4)	71.8 (65.7-78.9)	72.4 (64.7-79.8)
Age >65	78.2 (4967)	64.4 (8180)	77.7 (5590)	74.2 (26 295)
Age >75	33.7 (2140)	13.9 (1766)	38.1 (2737)	41.4 (14 655)
Previous atrial fibrillation diagnose	68.9 (4374)	70.0 (8889)	60.2 (4333)	51.5 (18 243)
Mean (SD) CHA ₂ DS ₂ VASc score†	2.8 (1.6)	2.2 (1.4)	2.8 (1.6)	2.8 (1.7)
Mean (SD) HAS-BLED score‡	2.3 (1.2)	2.0 (1.1)	2.2 (1.2)	2.2 (1.2)

Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016 Jun 16;353:i3189.