

Primo Workshop di formazione

Elementi di epidemiologia descrittiva e eziologica

13-14 giugno 2022

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Centro di Riferimento Scienze Comportamentali e Salute Mentale

DISTORSIONE E CONFONDIMENTO

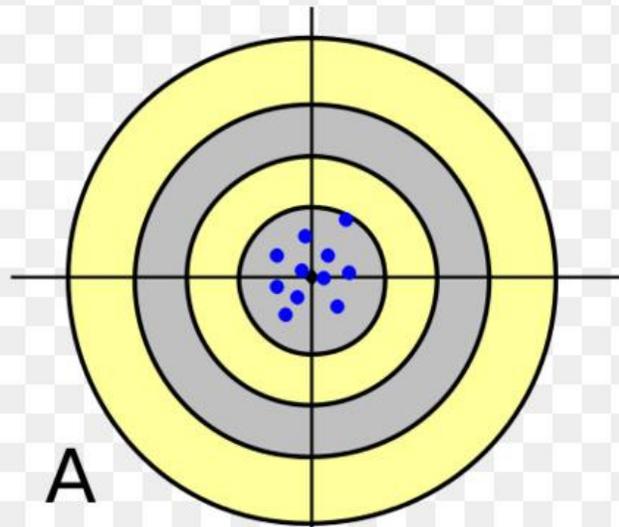
BIAS E CONFONDIMENTO

Il bias può essere definito come qualsiasi errore sistematico in uno studio epidemiologico che risulta in una stima errata del vero effetto di un'esposizione sul risultato di interesse.

- I bias derivano da errori sistematici nella metodologia di ricerca
- L'effetto della distorsione sarà una stima superiore o inferiore al valore reale, a seconda della direzione dell'errore sistematico
- L'entità del bias è generalmente difficile da quantificare, ed esiste un margine limitato per l'aggiustamento della maggior parte delle forme di bias nella fase di analisi. Di conseguenza, un'attenta considerazione e controllo dei modi in cui gli errori sistematici possono essere introdotti durante la progettazione e lo svolgimento dello studio è essenziale per limitare gli effetti sulla validità dei risultati dello studio.

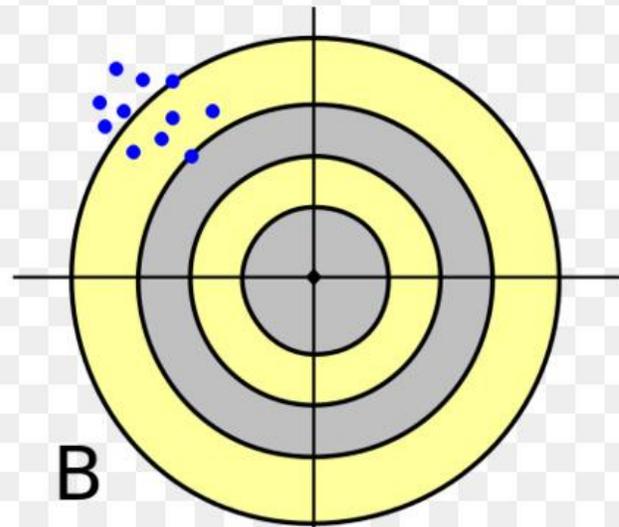
BIAS DI SELEZIONE

BIAS DI INFORMAZIONE



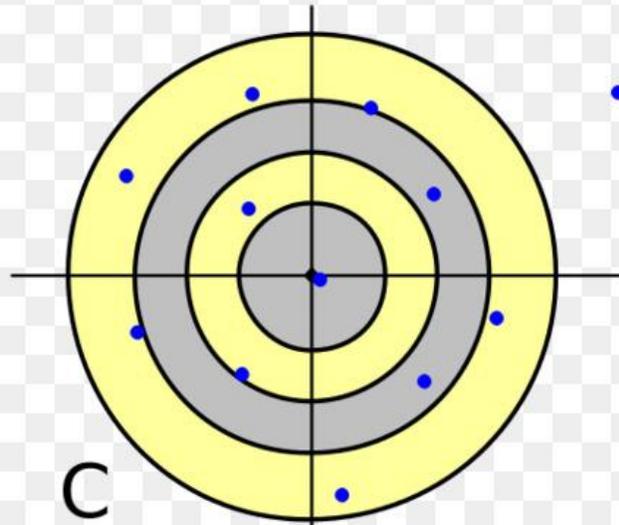
A

PICCOLI ERRORI SISTEMATICI
PICCOLI ERRORI CASUALI



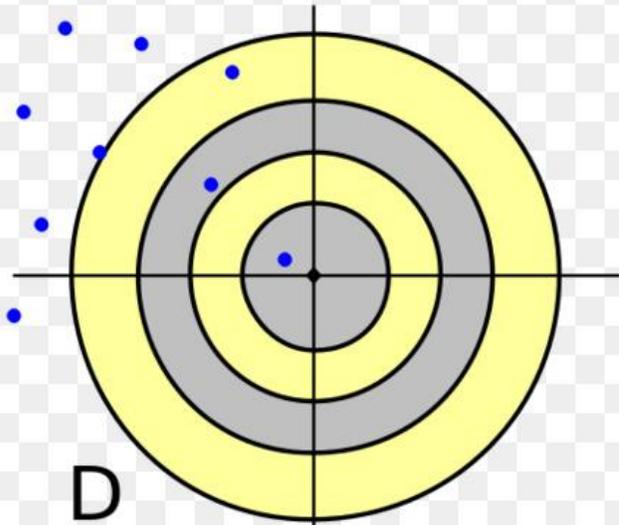
B

GRANDI ERRORI SISTEMATICI
PICCOLI ERRORI CASUALI



C

PICCOLI ERRORI SISTEMATICI
GRANDI ERRORI CASUALI

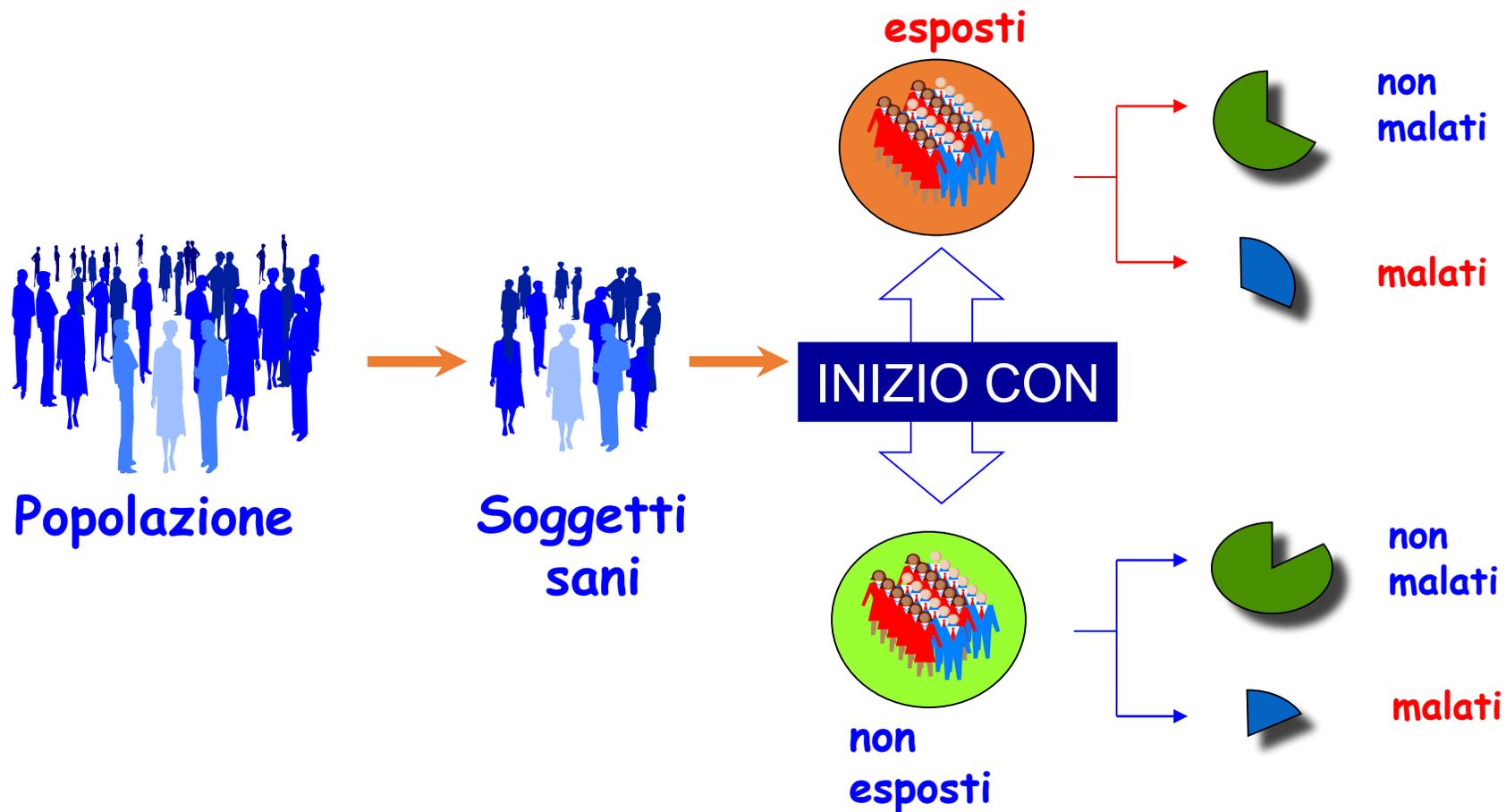


D

GRANDI ERRORI SISTEMATICI
GRANDI ERRORI CASUALI

STUDI DI COORTE

METODOLOGIA



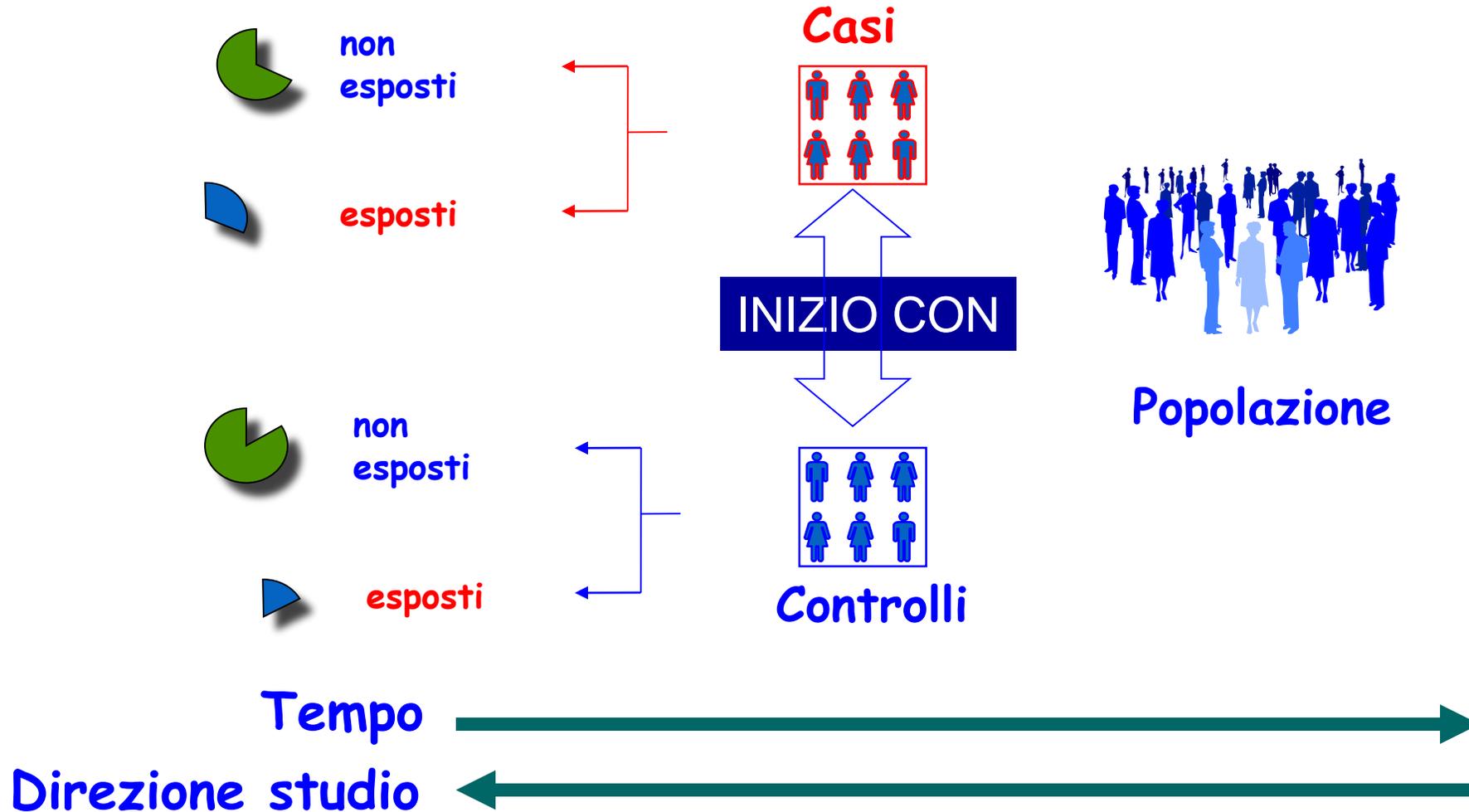
Tempo

Direzione studio



STUDI CASO-CONTROLLO

METODOLOGIA



- necessità di selezionare i casi "incidenti"
- necessità di selezionare i controlli dalla popolazione che ha dato origine ai casi

BIAS DI SELEZIONE

Il bias di selezione si verifica quando c'è una differenza sistematica tra:

Soggetti che partecipano allo studio e soggetti che non partecipano (influenzando la generalizzabilità)

Soggetti nel braccio di trattamento di uno studio e soggetti nel gruppo di controllo (influenzando la comparabilità tra i gruppi).

BIAS DI CAMPIONAMENTO alcuni individui all'interno di una popolazione target hanno maggiori probabilità di essere selezionati per l'inclusione rispetto ad altri. Per esempio, se ai partecipanti viene chiesto di offrirsi volontari per uno studio, è probabile che quelli che si offrono volontari non siano rappresentativi della popolazione generale, minacciando la generalizzabilità dei risultati dello studio. I volontari tendono ad essere più attenti alla salute rispetto alla popolazione generale.

BIAS DI ALLOCAZIONE il bias di assegnazione si verifica negli studi controllati quando c'è una differenza sistematica tra i partecipanti ai gruppi di studio (oltre all'intervento studiato). Questo può essere evitato con la randomizzazione.

La **PERDITA AL FOLLOW-UP** è un problema particolare associato agli studi di coorte. La distorsione può essere introdotta se gli individui persi al follow-up differiscono rispetto all'esposizione e all'esito dalle persone che rimangono nello studio. La perdita differenziale di partecipanti dai gruppi di uno studio di controllo randomizzato è nota come *attrition bias*.

BIAS DI SELEZIONE NEGLI STUDI DI COORTE

I bias di selezione possono essere introdotti quando la completezza del follow-up o il rilevamento dei casi differisce tra le categorie di esposizione.

Per esempio, può essere più facile seguire gli individui esposti che lavorano tutti nella stessa fabbrica, rispetto ai controlli non esposti selezionati dalla comunità (bias di perdita al follow-up).

L'effetto lavoratore sano è una forma potenziale di bias di selezione specifica degli studi di coorte. Uno studio di coorte professionale potrebbe cercare di confrontare i tassi di malattia tra gli individui di un particolare gruppo professionale con gli individui di una popolazione standard esterna: gli individui che sono impiegati generalmente devono essere sani per poter lavorare. Al contrario, la popolazione generale includerà anche coloro che non sono in grado di lavorare. I tassi di mortalità o morbosità nella coorte del gruppo professionale possono essere inferiori a quelli della popolazione nel suo complesso.

BIAS DI SELEZIONE NEGLI STUDI CASO-CONTROLLO

Il potenziale di bias di selezione negli studi caso-controllo è un problema particolare quando i casi e i controlli sono reclutati esclusivamente da ospedali o cliniche. Tali controlli possono essere preferibili per ragioni logistiche. I pazienti ospedalieri tendono ad avere caratteristiche diverse dalla popolazione generale, per esempio possono avere livelli più alti di consumo di alcol o di fumo di sigaretta. Il loro ricovero in ospedale può anche essere legato al loro stato di esposizione, quindi le misurazioni dell'esposizione tra i controlli possono essere diverse da quelle nella popolazione di riferimento. Questo può risultare in una stima distorta dell'associazione tra esposizione e malattia.

Poiché il potenziale di distorsione della selezione è probabilmente meno problematico negli studi caso-controllo basati sulla popolazione, i controlli presi per residenza possono essere una scelta preferibile quando si utilizzano casi provenienti da un ospedale o da una clinica. In alternativa, il potenziale di bias di selezione può essere minimizzato selezionando i controlli da più di una fonte. Per esempio, l'uso di controlli sia ospedalieri che di quartiere.

BIAS DI INFORMAZIONE

Il BIAS DI INFORMAZIONE deriva da differenze sistematiche nel modo in cui i dati sull'esposizione o sull'esito sono ottenuti dai vari gruppi di studio. I partecipanti possono essere assegnati alla categoria di esito sbagliata, portando a una stima errata dell'associazione tra esposizione ed esito.

Gli errori di misurazione sono noti anche come **MISCLASSIFICAZIONE**, e l'entità dell'effetto del bias dipende dal tipo di errore di classificazione che si è verificato. Ci sono due tipi di errore di misclassificazione

differenziale

non differenziale

BIAS DELL'OSSERVATORE

OBSERVER BIAS

Risultato della conoscenza precedente dello sperimentatore dell'ipotesi in esame o della conoscenza dell'esposizione o dello stato di malattia di un individuo. Tali informazioni possono influenzare il modo in cui le informazioni vengono raccolte, misurate o interpretate dallo sperimentatore per ogni gruppo di studio.

BIAS DELL'INTERVISTATORE

INTERVIEWER BIAS

Il bias dell'intervistatore si verifica quando un intervistatore pone domande che possono influenzare sistematicamente le risposte date dagli intervistati.

Ridurre al minimo i bias dell'osservatore/intervistatore:

- gli osservatori dovrebbero essere ciechi all'esposizione e allo stato di malattia dell'individuo
- gli osservatori non dovrebbero conoscere l'ipotesi in esame
- studi controllati randomizzati in doppio cieco
- sviluppo di un protocollo per la raccolta, la misurazione e l'interpretazione delle informazioni
- uso di questionari standardizzati o strumenti calibrati
- formazione degli intervistatori

RECALL OR RESPONSE BIAS

In uno studio caso-controllo i dati sull'esposizione sono raccolti retrospettivamente. La qualità dei dati è quindi determinata in larga misura dalla capacità del paziente di ricordare accuratamente le esposizioni passate. Il recall bias può verificarsi quando le informazioni fornite sull'esposizione differiscono tra i casi e i controlli. Per esempio, un individuo con l'esito in esame (caso) può riferire la sua esperienza di esposizione in modo diverso da un individuo senza l'esito (controllo) in esame.

Il recall bias può portare a una sottostima o a una sovrastima dell'associazione tra esposizione ed esito.

I metodi per minimizzare il recall bias includono:

Raccolta di dati sull'esposizione da registri di lavoro o medici.

«Accecare» i partecipanti all'ipotesi di studio.

BIAS DI DESIDERABILITÀ SOCIALE

SOCIAL DESIRABILITY BIAS

Il bias di DESIDERABILITÀ SOCIALE si verifica quando gli intervistati tendono a rispondere in un modo che pensano sarà visto come favorevole dagli altri, per esempio riportando in eccesso i comportamenti positivi o in difetto quelli indesiderati

REPORTING BIAS

Nel reporting bias, gli individui possono selettivamente sopprimere o rivelare informazioni, per ragioni simili (per esempio, sulla storia del fumo). Il reporting bias può anche riferirsi alla segnalazione selettiva dei risultati da parte degli autori dello studio.

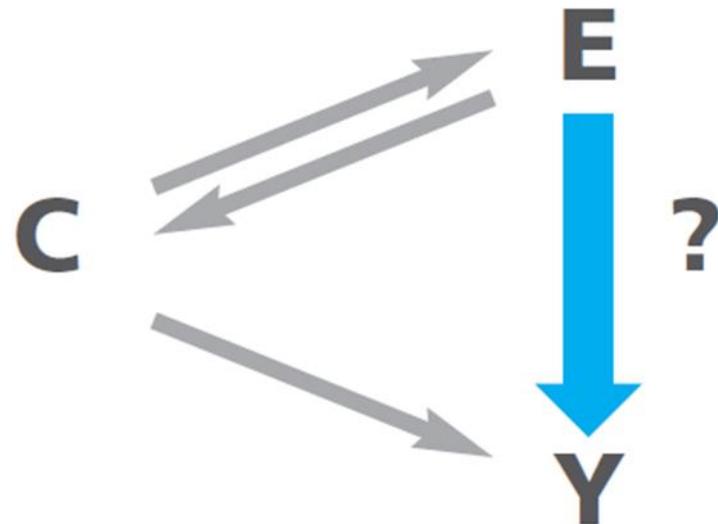
PERFORMANCE BIAS

Il bias di performance si riferisce a quando il personale dello studio o i partecipanti modificano il loro comportamento/le loro risposte quando sono consapevoli delle assegnazioni di gruppo

Confondimento e confondenti

Il confondimento si riferisce al caso in cui la misura di associazione tra un'esposizione e l'esito è "confusa" dall'effetto di un'altro fattore. Si dice pertanto che la stima di effetto è affetta da distorsione (o *bias*).

Per definizione, un confondente (C) è un fattore di rischio associato sia all'esito (Y) sia all'esposizione (E), ovvero è distribuito in modo eterogeneo tra i diversi livelli dell'esposizione, ma non deve essere un fattore intermedio nella catena di causalità tra esposizione ed esito.



EFFETTO DEL CONFONDIMENTO

Un'associazione osservata quando non esiste una vera associazione

Nessuna associazione osservata quando esiste una vera associazione

Una sottostima dell'associazione (confondimento negativo)

Una sovrastima dell'associazione (confondimento positivo)

CONTROLLO DEL CONFONDIMENTO NELLA FASE DI PROGETTAZIONE

I potenziali fattori di confondimento possono essere identificati nella fase di progettazione sulla base di studi precedenti o perché un legame tra il fattore e l'esito può essere considerato biologicamente plausibile.

Metodi per il controllo:

Randomizzazione

Restrizione

Matching

CONTROLLO DEL CONFONDIMENTO NELLA FASE DI ANALISI

STRATIFICAZIONE

STANDARDIZZAZIONE

ANALISI MULTIVARIATA

METODI DI STANDARDIZZAZIONE

Esistono due possibili metodi alternativi di standardizzazione che portano comunque allo stesso risultato

Metodo diretto (o della popolazione tipo)

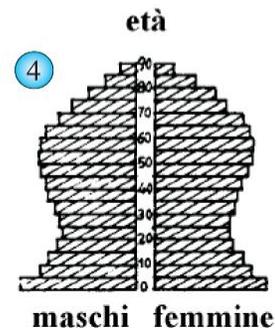
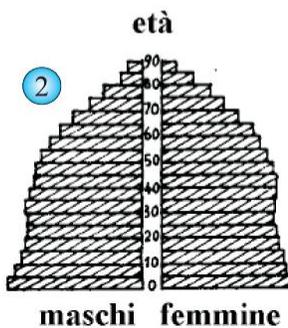
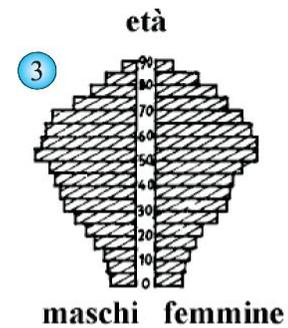
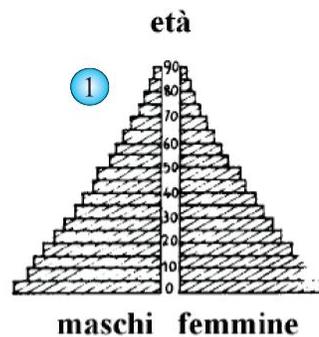
Metodo indiretto (o dei quozienti tipo)

METODO DIRETTO

Si calcola il tasso che si avrebbe nelle popolazioni a confronto ponendo che la distribuzione per età sia la stessa

METODO DIRETTO

Il **metodo diretto** di standardizzazione implica il calcolo dei tassi complessivi che risulterebbero se, invece di avere distribuzioni diverse, tutte le popolazioni a confronto avessero la stessa composizione standard.



METODO INDIRETTO

Il **metodo indiretto** per standardizzare le differenze nella composizione richiede l'utilizzo di una serie di tassi standard specifici per età e la reale composizione per età di ciascun gruppo.

INTERAZIONE E MODIFICATORI DI EFFETTO

L'interazione si verifica quando la direzione o la grandezza di un'associazione tra due variabili varia in base al livello di una terza variabile (il modificatore di effetto).

Dove esiste l'interazione, calcolare una stima complessiva di un'associazione può essere fuorviante. A differenza del confondimento, l'interazione è un fenomeno biologico e non dovrebbe essere statisticamente aggiustata. Un metodo comune per trattare l'interazione è quello di analizzare e presentare le associazioni per ogni livello della terza variabile.

EVALUATION OF A DRUG TO INCREASE HDL CHOLESTEROL

	Sample Size	Mean HDL	Standard Deviation of HDL
New Drug	50	40.16	4.46
Placebo	50	39.21	3.91

	Sample Size	Number (%) of Men
New Drug	50	10 (20%)
Placebo	50	9 (18%)

WOMEN	Sample Size	Mean HDL	Standard Deviation of HDL
New Drug	40	38.88	3.97
Placebo	41	39.24	4.21
MEN			
New Drug	10	45.25	1.89
Placebo	9	39.06	2.22

EVALUATION OF A DRUG TO INCREASE HDL CHOLESTEROL

Si consideri il seguente studio clinico condotto per valutare l'efficacia di un nuovo farmaco per aumentare il colesterolo HDL. Cento pazienti vengono arruolati nello studio e randomizzati per ricevere il nuovo farmaco o un placebo. Le caratteristiche di base (ad esempio, età, sesso, livello di istruzione, reddito) e le caratteristiche cliniche (ad esempio, altezza, peso, pressione sanguigna, livelli di colesterolo totale e HDL) sono misurate al basale, e sono trovate comparabili nei due gruppi di confronto. I soggetti vengono istruiti ad assumere il farmaco assegnato per 8 settimane, al termine delle quali viene misurato nuovamente il loro colesterolo HDL.

	Sample Size	Mean HDL	Standard Deviation of HDL
New Drug	50	40.16	4.46
Placebo	50	39.21	3.91

In media, i livelli medi di HDL sono più alti di 0,95 unità nei pazienti trattati con il nuovo farmaco. Un test a due campioni per confrontare i livelli medi di HDL tra i trattamenti ha una statistica di prova di $Z = -1,13$ che non è statisticamente significativa a $\alpha=0,05$.

EVALUATION OF A DRUG TO INCREASE HDL CHOLESTEROL

Sulla base dei loro studi preliminari, i ricercatori si aspettavano un aumento statisticamente significativo del colesterolo HDL nel gruppo trattato con il nuovo farmaco, e si chiedevano se un'altra variabile potesse mascherare l'effetto del trattamento. Altri studi avevano, infatti, suggerito che l'efficacia di un farmaco simile era diversa negli uomini e nelle donne. In questo studio, ci sono 19 uomini e 81 donne. La tabella seguente mostra il numero e la percentuale di uomini assegnati a ciascun trattamento.

	Sample Size	Number (%) of Men
New Drug	50	10 (20%)
Placebo	50	9 (18%)

Non c'è una differenza significativa nelle proporzioni di uomini assegnati a ricevere il nuovo farmaco o il placebo, quindi il sesso non può essere un confondente qui, poiché non differisce nei gruppi di trattamento. Tuttavia, quando i dati sono stratificati per sesso...

EVALUATION OF A DRUG TO INCREASE HDL CHOLESTEROL

WOMEN	Sample Size	Mean HDL	Standard Deviation of HDL
New Drug	40	38.88	3.97
Placebo	41	39.24	4.21
MEN			
New Drug	10	45.25	1.89
Placebo	9	39.06	2.22

SESSO	RR	
Femmine	2.0	Riportare l'RR grezzo
Maschi	2.0	
grezzo	2.0	
Femmine	1.5	Riportare l'RR aggiustato per sesso
Maschi	1.5	
grezzo	2.5	
aggiustato	1.5	
Maschi	1.5	Riportare gli RR stratificati. Non aggiustare per sesso e non presentare gli RR grezzi complessivi
Femmine	3.7	