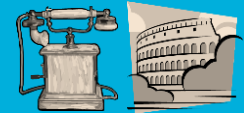


Tele-ARENA

(Telefonisch Aangenaam Refereren En Netwerken AMPHI)



Tele-ARENA 2021

Confounding en effectmodificatie; zo simpel kan het zijn!

Do 16 november 2021

Jeannine Hautvast / Ellen van Jaarsveld, Academische Werkplaats AMPHI

AMPHI ACADEMISCHE
WERKPLAATS



Centrum voor Infectieziekten
Radboudumc

Welkom bij Tele-ARENA

- Tele-ARENA = telefonische / online nascholing infectieziekten en onderzoek bij en voor GGD-en in AMPHI regio.
- Accreditatie?
 - Verpleegkundigen – Kwaliteitsregister V&V *Let op! enkel invullen door verpleegkundigen die ingeschreven staan in het Kwaliteitsregister V&V*
 - Artsen – AbSg *Let op! Basisartsen en artsen die in opleiding zijn tot profielarts of tweede fase M&G komen niet in aanmerking voor accreditatie*

- GGD Gelderland-Zuid
- GGD Hart voor Brabant
- GGD West-Brabant
- GGD Brabant Zuid-Oost
- GGD Gelderland-Midden
- GGD Noord- en Oost-Gelderland
- GGD IJsselland
- GGD regio Utrecht
- GGD Twente

Stuur een mail dat je Tele-ARENA van 16 november 2021 hebt gevolgd met

Naam, Functie, GGD en BIG nummer naar:

Loes.Papeleu-vanLeeuwen@radboudumc.nl

Welkom bij Tele-ARENA

- Wensen en ideeën voor onderwerpen Tele-ARENA per mail naar Maartje Sijbers: Maartje.Sijbers@radboudumc.nl
- De presentatie + geluidsopname komt op de [AMPHI site](#) te staan. We gaan er vanuit dat je akkoord gaat met opname.

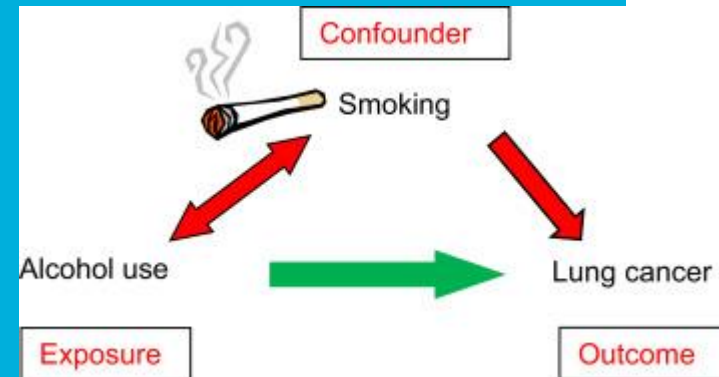
- GGD Gelderland-Zuid
- GGD Hart voor Brabant
- GGD West-Brabant
- GGD Brabant Zuid-Oost
- GGD Gelderland-Midden
- GGD Noord- en Oost-Gelderland
- GGD IJsselland
- GGD regio Utrecht
- GGD Twente

Programma vandaag

- 12:00 - Opening en welkom
- 12:05 - Presentatie Ellen: Confounding en effectmodificatie; zo simpel kan het zijn!
- 12.30 - In groepen opdracht maken
- 12:50 - Nabespreking / vragen
- 13:00 Einde

Confounding en effectmodificatie; zo simpel kan het zijn!

Ellen van Jaarsveld
Epidemioloog
Academische Werkplaats AMPHI, Radboudumc



Epidemiologisch onderzoek

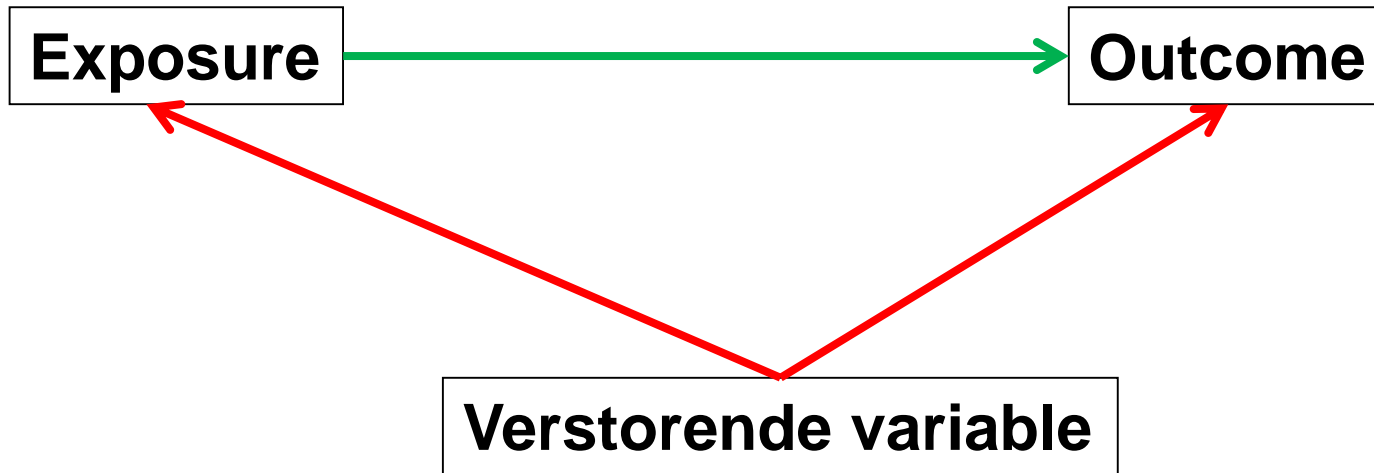
- Is er een associatie tussen determinant (exposure) en een ziekte uitkomst (outcome)?



Is de gevonden associatie:

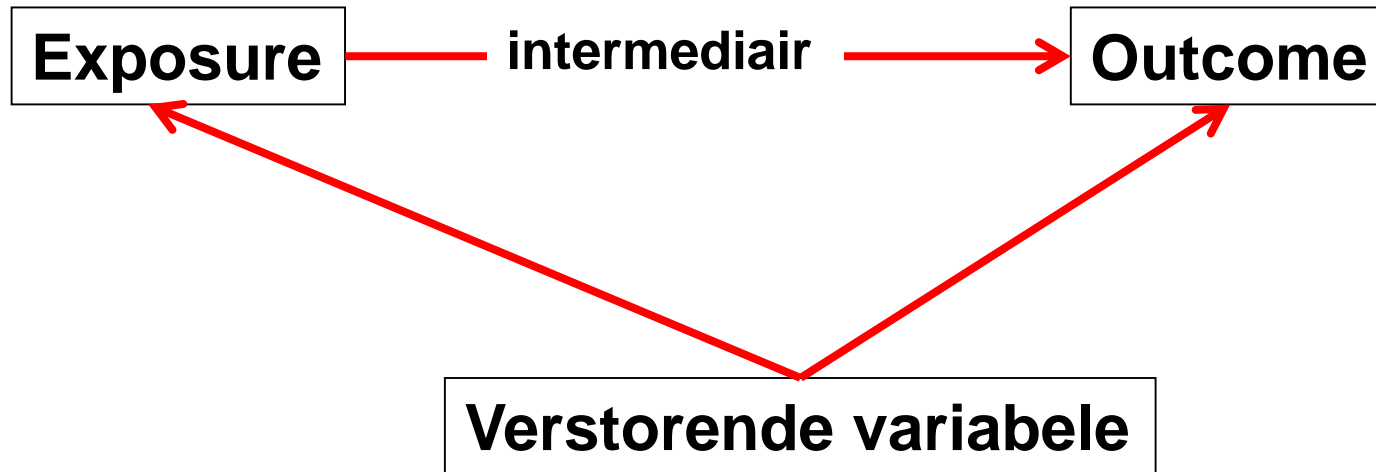
- beïnvloed door een bias (bv. selectie-, recall-, informatie bias)?
- beïnvloed door confounding?
- beïnvloed door effect modificatie?
- een toevalsbevinding?
- de ware associatie?

Invloed van een verstorende variabele



Confounding?
Effect modificatie?

Wat is een confounder?



Confounder = een variabele die is:

- geassocieerd met de **exposure** EN
- geassocieerd met de **outcome** EN
- **niet een intermediaire stap** is in het causale pad tussen exposure en outcome

Voorbeeld

- **Veroorzaken Porsches meer ongelukken dan Mercedes?**

Car Type	Accidents	Total	AR %	RR (95% CI)
Porsche	300	1 000	30	
Mercedes	200	1 000	20	Ref.
Total	500	2 000	25	

AR% = Attack Rate

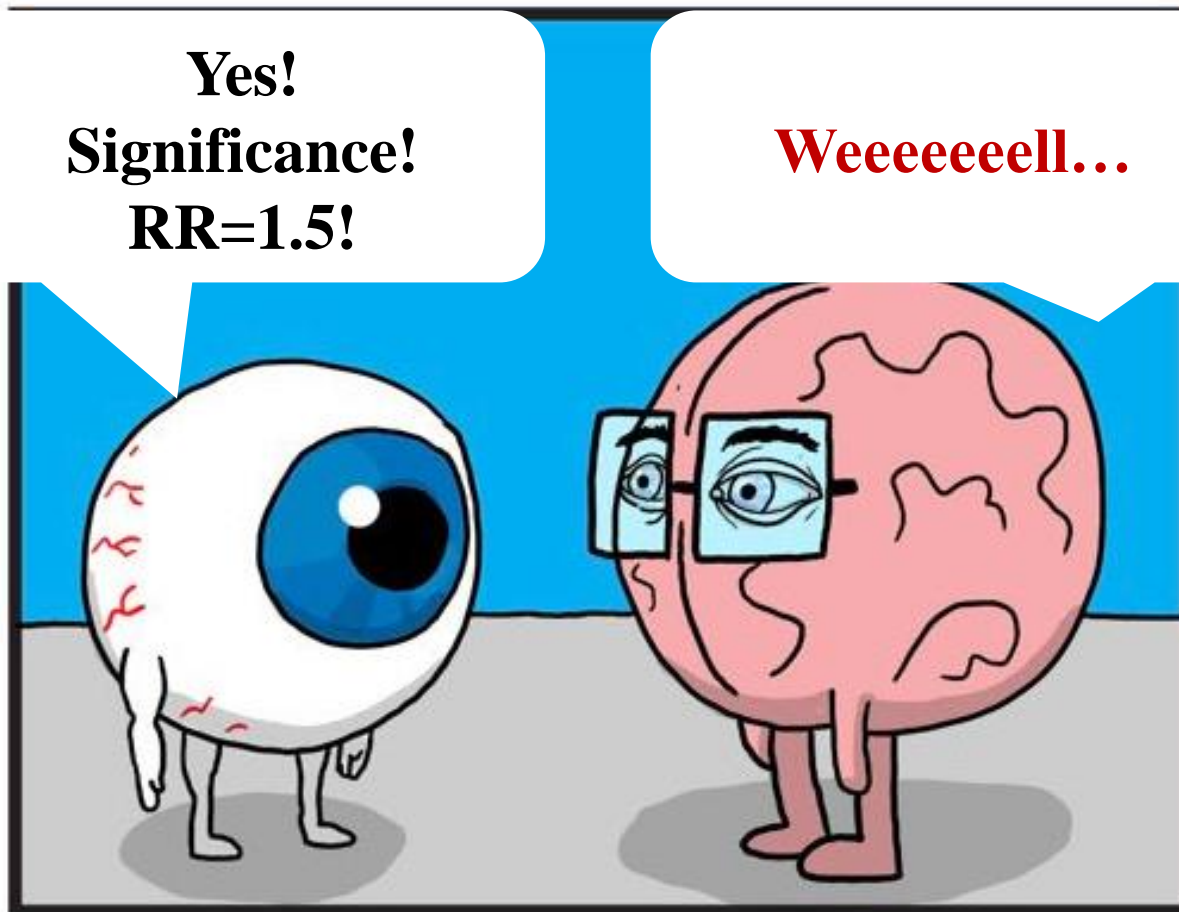
Voorbeeld

- Veroorzaken Porsches meer ongelukken dan Mercedes?

Car Type	Accidents	Total	AR %	RR (95% CI)
Porsche	300	1 000	30	1.5 (1.3-1.8)
Mercedes	200	1 000	20	Ref.
Total	500	2 000	25	

Voorbeeld

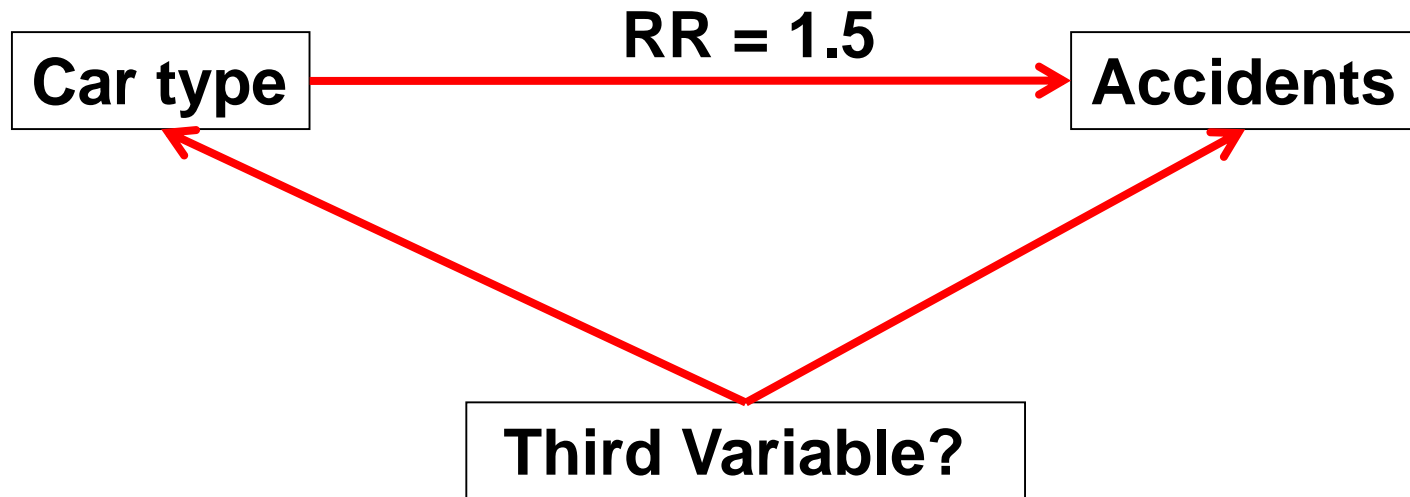
- Veroorzaken Porsches meer ongelukken dan Mercedes?



Source: The Awkward Yeti

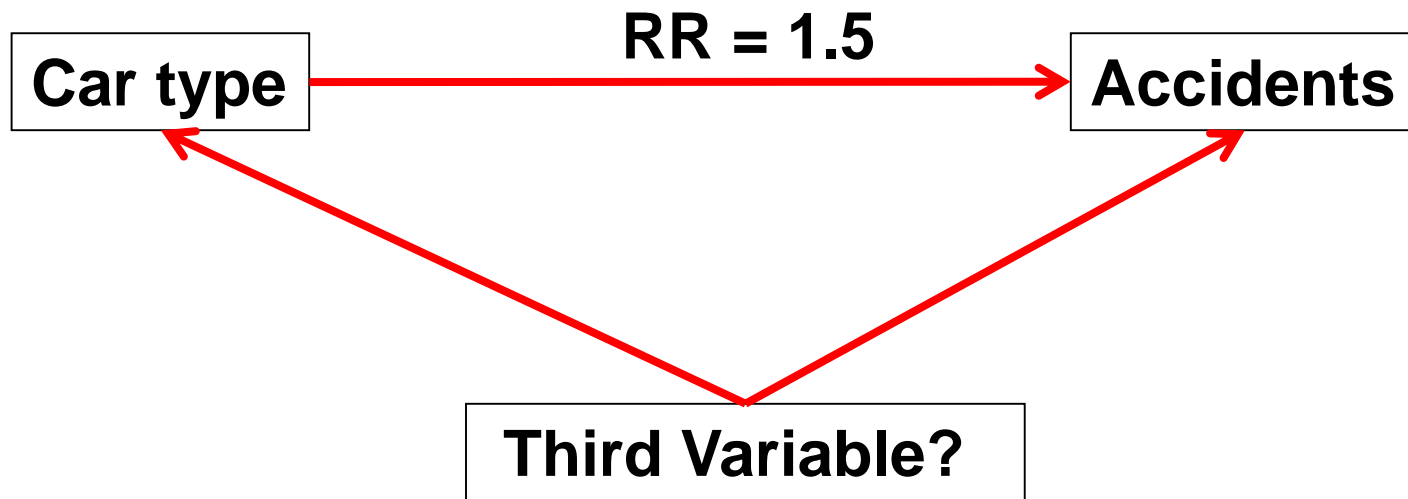
Voorbeeld

- Veroorzaken Porsches meer ongelukken dan Mercedes?



Voorbeeld: Mogelijke confounders?

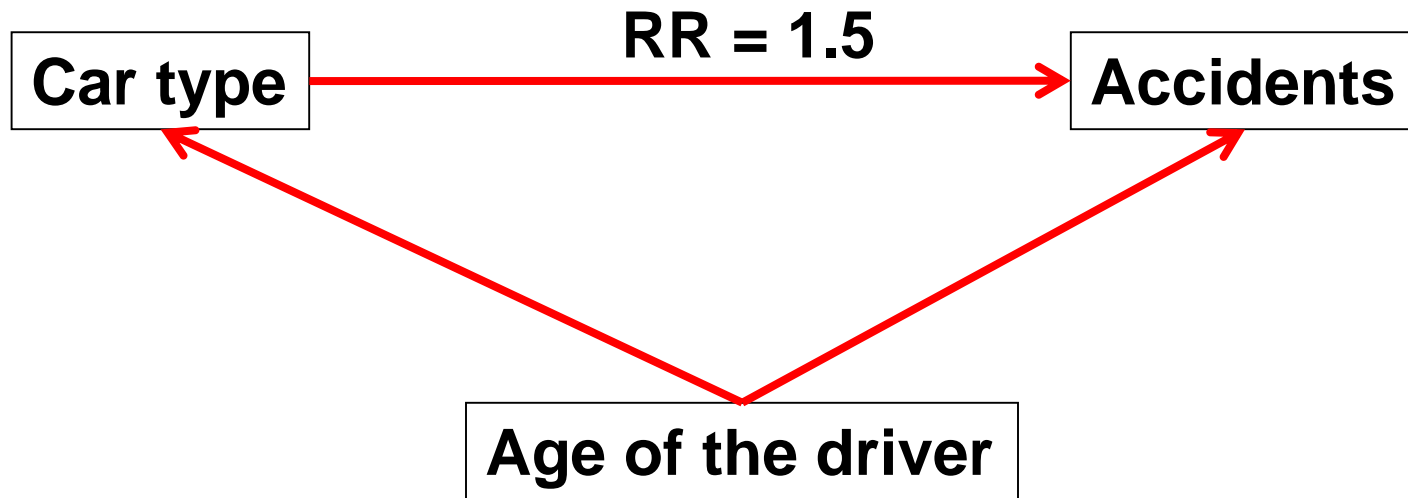
- Veroorzaken Porsches meer ongelukken dan Mercedes?



- **Confounder =** een “derde”variabele die is:
 - geassocieerd met de exposure EN
 - geassocieerd met de outcome EN
 - niet een intermediare stap is in het causale pad tussen exposure en outcome

Voorbeeld

- Veroorzaken Porsches meer ongelukken dan Mercedes?



Hoe vind je en corrigeer je voor confounding?

1. **Stratificeer de analyse voor de *confounder* & bepaal stratum-specifieke RR**

Voorbeeld: zijn de stratum-specifieke RR vergelijkbaar?

Stratum 1: Driver's age < 25 years

Car Type	Accidents	Total	AR %	RR (95% CI)
Porsche	250	550	45.5	1.14 (0.9-1.3)
Mercedes	120	300	40.0	

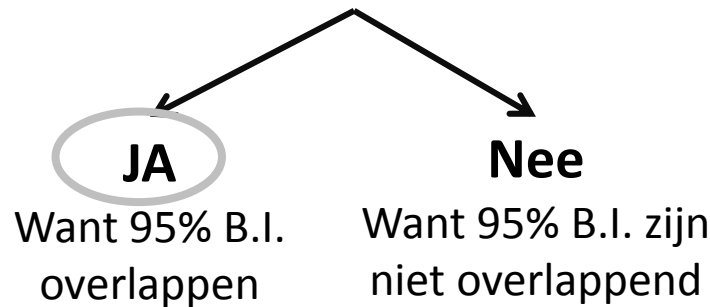
Stratum 2: Driver's age ≥25 years

Car Type	Accidents	Total	AR %	RR (95% CI)
Porsche	50	450	11.1	0.97 (0.7-1.4)
Mercedes	80	700	11.4	

Crude RR = 1.5 (1.3-1.9)

Hoe vind je en corrigeer je voor confounding

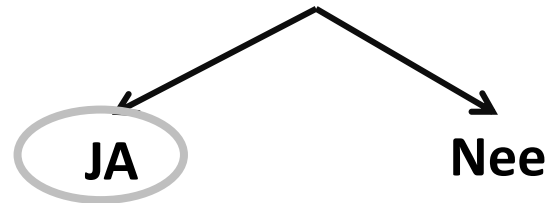
1. Stratificeer de analyse voor de confounder & bepaal stratum-specifieke RR
2. Zijn de stratum-specifieke RR vergelijkbaar?



Hoe vind je en corrigeer je voor confounding

1. Stratificeer de analyse voor de confounder & bepaal stratum-specifieke RR
2. Zijn de stratum-specifieke RR vergelijkbaar?

95% B.I. overlappen



3. Bereken de adjusted Mantel-Haenszel waarde (RR_{MH}/OR_{MH})

RR_{MH}/OR_{MH}

De RR of OR van de 2 strata worden gecombineerd in 1 waardoor er wordt gecorrigeerd voor confounding

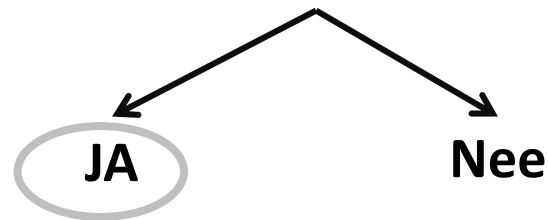
In dit voorbeeld

- Stratum 1 (drivers < 25y): RR = 1.14
 - Stratum 2 (drivers \geq 25y): RR = 0.97
 - Adjusted RR_{mh} = 1.1 **Vershil = 27%**
 - Crude RR = 1.5
- Er is sprake van confounding als adjusted RR_{mh} verschilt van de ruwe RR
 - Er is geen test -> gebruik de vuistregel van 10% rule: dus als verschil >10%, dan spreken we van confounding

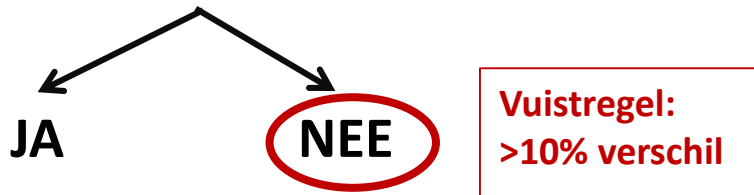
Hoe vind je en corrigeer je voor confounding

1. Stratificeer de analyse voor de confounder & bepaal stratum-specifieke RR
2. Zijn de stratum-specifieke RR vergelijkbaar?

95% B.I. overlappen



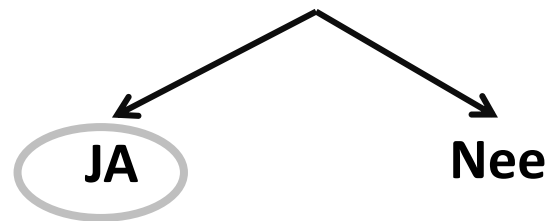
3. Bereken de adjusted Mantel-Haenszel waarde (RR_{MH}/OR_{MH})
4. Vergelijk de MH waarde met de ruwe RR/OR: Zijn deze gelijk?



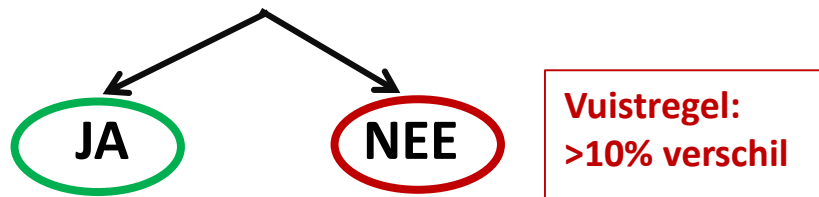
Hoe vind je en corrigeer je voor confounding

1. Stratificeer de analyse voor de confounder & bepaal stratum-specifieke RR
2. Zijn de stratum-specifieke RR vergelijkbaar?

95% B.I. overlappen



3. Bereken de adjusted Mantel-Haenszel waarde (RR_{MH}/OR_{MH})
4. Vergelijk de MH waarde met de ruwe RR/OR: Zijn deze gelijk?



Geen confounding

Confounding

Voorbeeld: Conclusie

- **Leeftijd van bestuurder = confounder**
- **In de analyse / resultaten:**
 - **Rapporteer de adjusted RR_{MH}**

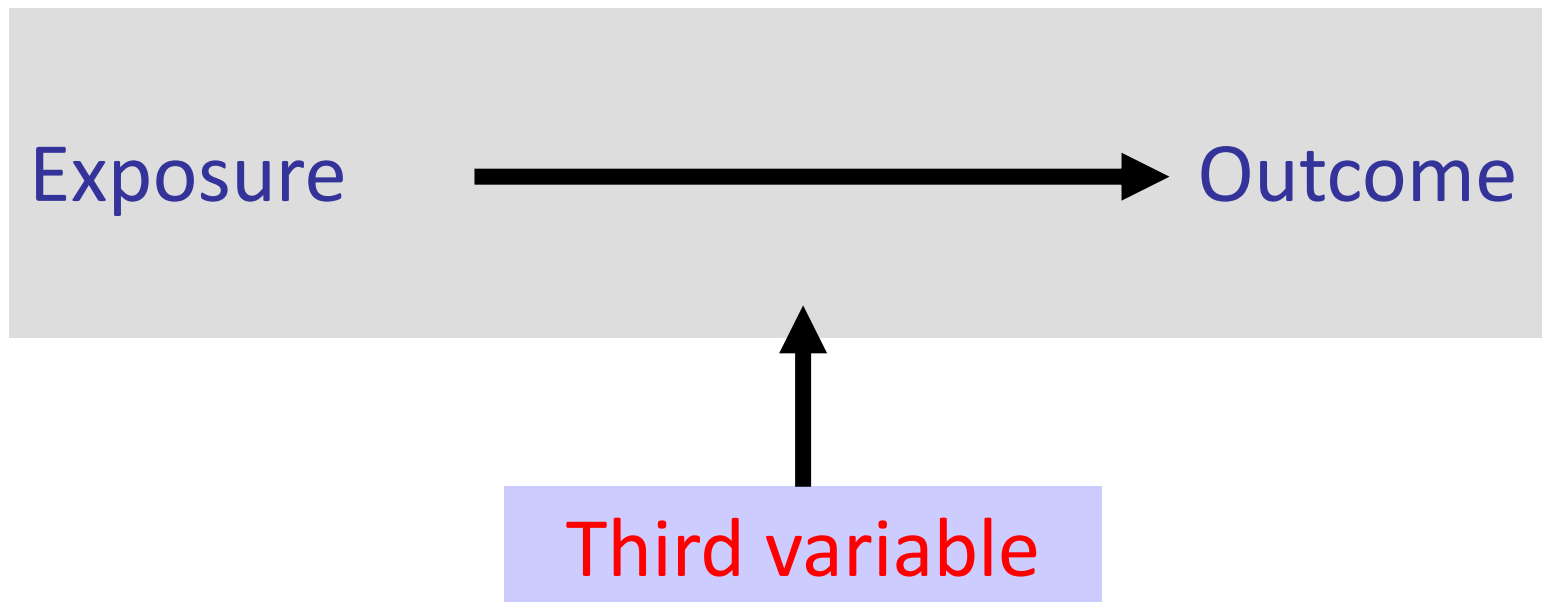
Consequenties van confounding

Confounding:

- Kan een associatie simuleren (die er eigenlijk niet is)
- Kan een associatie verbergen (die er eigenlijk wel is)
- Kan de sterkte van de associatie veranderen
 - Verkleinen
 - Vergroten

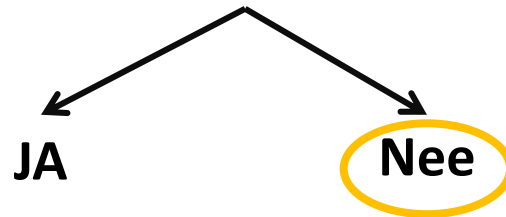
Wat is effect modificatie?

De associatie tussen exposure en outcome wordt gemodificeerd/veranderd door een andere variabele



Hoe vind je Effect Modificatie?

1. Stratificeer de analyse voor de mogelijke effect modifier & bepaal stratum-specifieke RR/OR
2. Zijn de stratum-specifieke RR/OR vergelijkbaar?



Want 95% B.I. zijn
niet overlappend

Voorbeeld 1: huidreacties (toxicodermie) & Drug A

Case-Control Onderzoek

Drug A	Cases (met huidreactie)	Controls (geen huidreactie)	OR	95% CI
YES	205	600	2.4	1.8 – 3.1
NO	100	700		
	305	1300		

Conclusie: het optreden van huidreacties is geassocieerd met het gebruik van Drug A

Maar ...

Is **blootstelling aan de zon** een mogelijke verstorende variabele

Case-Control onderzoek gestratificeerd voor blootstelling aan zon

Wel blootgesteld
aan zon

Drug A	Cases	Controls	OR	95% IC
YES	160	230	3.5	2.4 – 5.2
NO	50	250		

Niet blootgesteld
aan zon

Drug A	Cases	Controls	OR	95% IC
YES	45	370	1.1	0.7 – 1.7
NO	50	450		

De associatie tussen huidreacties & Drug A
bestaat alléén bij mensen die blootgesteld zijn aan de zon

Blootstelling aan zon= **Effect Modifier**

Effect modificatie

- Modificeerd / verandert de associatie tussen risico factor & ziekte (uitkomst)
- Is GEEN bias, maar **nuttige** informatie
- Strata-specifieke OR/RR geven meer informatie dan ruwe OR/RR → presenteer dus stratum-specifiek!
- Wordt ook wel 'interactie' genoemd

Samenvatting confounding versus effect modificatie

	Crude effect	Effect in stratum 1	Effect in stratum 2	Adjusted Effect (MH)	Interpretation
Example 1	3.0	3.0	3.0	3.0	No confounding No effect modification
Example 2	3.0	2.0	2.0	2.0	Confounding No effect modification
Example 3	3.0	0.8	5.5	-	Effect modification

Programma vandaag

- 12:00 - Opening en welkom
- 12.05 - Presentatie Ellen: Confounding en effectmodificatie; zo simpel kan het zijn!
- **12.30 - In groepen opdracht maken**
- **12:50 - Nabespreking / vragen**
- 13:00 Einde

Opdracht in groepen:



- ***Een gastro-enteritis uitbraak in Zweden***
- 20 minuten - 5 vragen
- Je wordt automatisch in subgroepen ingedeeld en ook automatische weer naar hoofdscherm terug
- Om 12.50 korte plenaire nabespreking
- De opdracht staat op de AMPHI website (ook de antwoorden)

<https://academischewerkplaatsamphi.nl/publicaties/publicaties-infectieziektebestrijding/telearenas/>

Opdracht effectmodificatie en confounding

Vraag 1: bereken de relatieve risico's. Welke locatie is naar waarschijnlijkheid gerelateerd aan de uitbraak?

Exposure	Exposed				Non-exposed			RR
	Cases	Total	AR (%)		Cases	Total	AR (%)	
Canteen	364	767	47.5	40	938	4.3	11.1	
Kiosk	40	224	17.9	348	1432	24.3	0.7	
Cafe	51	134	38.1	333	1527	21.8	1.7	
Food vending machine	3	22	13.6	397	1676	23.9	0.6	
Tap water	296	1093	27.1	82	523	15.7	1.7	

Vraag 2: welke etenswaren zouden gerelateerd kunnen zijn aan de GE uitbraak?

<i>Exposure</i>		<i>Attack rate among exposed</i>	<i>Attack rate among non-exposed</i>	<i>Risk ratio (95% CI)</i>
Main dish	Hamburger	67.3 (35/52)	46.5 (221/475)	1.45 (1.17–1.79)
	Chicken stew	52.4 (132/252)	49.2 (124/252)	1.06 (0.90–1.26)
	Salmon pudding	47.7 (74/155)	50.7 (171/337)	0.94 (0.77–1.14)
Salad buffet	Tomato	65.3 (239/366)	22.0 (35/159)	2.97 (2.19–4.01)
	Iceberg salad	54.7 (199/364)	36.1 (57/158)	1.52 (1.21–1.90)
	Egg	60.0 (18/30)	47.8 (221/462)	1.25 (0.92–1.71)
	White cabbage salad	53.4 (117/219)	47.9 (135/282)	1.12 (0.94–1.33)
	Pasta salad	40.4 (21/52)	50.0 (211/422)	0.81 (0.57–1.14)
Drinks	Water	48.9 (275/563)	41.7 (15/36)	1.17 (0.79–1.74)

Vraag 3: vul de tabellen in, voer een gestratificeerde analyse uit.

Vraag 4: is er confounding of effectmodificatie?

Blootgesteld aan tomaat

	<i>Casussen</i>	<i>Totaal</i>	<i>AR (%)</i>	<i>RR (95% CI)</i>
<i>Hamburger YES</i>	18	25	72.0	1.10 (0.85–1.43)
<i>Hamburger NO</i>	188	288	65.3	ref

Niet blootgesteld aan tomaat

	<i>Casussen</i>	<i>Totaal</i>	<i>AR (%)</i>	<i>RR (95% CI)</i>
<i>Hamburger JA</i>	12	21	57.1	3.51 (2.04–6.07)
<i>Hamburger NEE</i>	20	123	16.3	ref

Vraag 5: hoe interpreteer je deze resultaten?

RR ijsbergsalade onder degenen die tomaten hebben gegeten	$RR_{(\text{stratum1})} = 1.06 (0.85-1.32)$
RR ijsbergsalade onder degenen die geen tomaten hebben gegeten	$RR_{(\text{stratum2})} = 1.16 (0.65-2.07)$
RR (Mantel-Haenszel) voor ijsbergsla aangepast voor consumptie van tomaat	$RR_{\text{mh}} = 1.08 (0.87-1.33)$
In de ruwe analyse was de RR voor ijsbergsla	$RR_{(\text{ruw})} = 1.52 (1.21-1.90)$

- *De stratum-specifieke RR's zijn gelijk, dus mogelijk confounding.*
- *Verskil tussen ruwe RR (1.52) en de aangepaste RR (1.08) = 28.8% (>10%)*
- *Consumptie van tomaten is hoogst waarschijnlijk een confounder die de associatie van ijsbergsla op GE beïnvloed.*
- *Mensen die ijsbergsla hebben gegeten, hebben waarschijnlijk ook tomaten gegeten.*

Bedankt voor deelname aan de Tele-ARENA

- Accreditatie?
 - Verpleegkundigen – Kwaliteitsregister V&V *Let op! enkel invullen door verpleegkundigen die ingeschreven staan in het Kwaliteitsregister V&V*
 - Artsen – AbSg *Let op! Artsen die in opleiding zijn tot profielarts komen niet in aanmerking voor accreditatie*

Stuur een mail dat je Tele-ARENA van 16 november 2021 hebt gevolgd met

Naam, Functie, GGD en BIG nummer naar:

Loes.Papeleu-vanLeeuwen@radboudumc.nl

- De presentatie + geluidsopname komt op de AMPHI site te staan. We gaan er vanuit dat je akkoord gaat met opname.

Hoe vind je confounding of effect modificatie?

1. Stratificeer de analyse voor de potentiële verstorende variabele & bepaal stratum-specifieke RR
2. Zijn de stratum-specifieke RR vergelijkbaar?

95% B.I. overlappen

JA

Nee

Effect Modificatie

3. Bereken de adjusted Mantel-Haenszel waarde (RR_{MH}/OR_{MH})
4. Vergelijk de MH waarde met de ruwe RR/OR: Zijn deze gelijk?

JA

NEE

Vuistregel:
>10% verschil

Geen confounding

Confounding