



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Correction methods for measurement error in epidemiologic research

Nab, L.

Citation

Nab, L. (2023, January 26). *Correction methods for measurement error in epidemiologic research*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3513286>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3513286>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



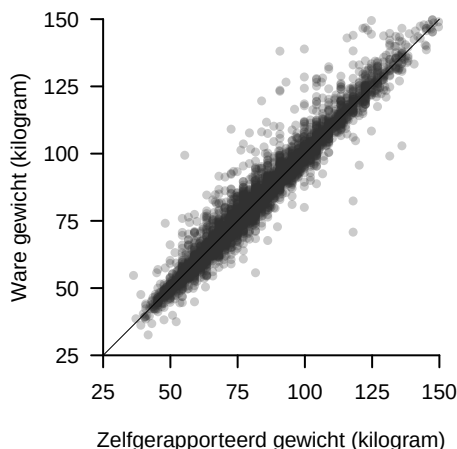
Dutch summary

Meetfouten komen vaak voor in epidemiologisch onderzoek. Neem bijvoorbeeld een epidemiologisch onderzoek waarin het verband tussen een bepaalde blootstelling en uitkomst wordt onderzocht. Om dit verband te onderzoeken, zijn gegevens nodig: in een groep mensen (de studiepopulatie) wordt dan bijvoorbeeld eerst de blootstelling gemeten en vervolgens de uitkomst. Vaak worden er meetfouten gemaakt in deze metingen, bijvoorbeeld omdat gegevens uit elektronische patiënten dossiers worden gebruikt voor het epidemiologisch onderzoek. Deze dossiers zijn in eerste instantie niet bedoeld voor het doen van epidemiologisch onderzoek en mogelijk zijn daarom de metingen niet met de gewenste wetenschappelijke precisie gedaan. Zo zou het kunnen zijn dat het lichaamsgewicht dat geregistreerd staat in deze dossiers gebaseerd is op de vraag “hoeveel weeg jij?” en niet op een nauwkeurige meting van het lichaamsgewicht met een weegschaal. Figuur A.1 illustreert de discrepantie tussen zelfgerapporteerd lichaamsgewicht en lichaamsgewicht gemeten met een nauwkeurige (gevalideerde) weegschaal in een Amerikaanse studie. Als er geen meetfout zou zitten in het zelfgerapporteerde lichaamsgewicht in deze studie dan hadden de puntjes in de grafiek allemaal op de 45 graden lijn gelegen.

In dit proefschrift wordt verslag gedaan van de invloed van meetfouten in de gegevens (ook wel, data) die gebruikt worden in epidemiologisch onderzoek. Daarnaast wordt beschreven hoe we voor deze meetfouten kunnen corrigeren in epidemiologisch onderzoek. Voor het corrigeren van meetfouten is vaak informatie nodig over het ‘meetfoutmodel’: het verband tussen de meting die gedaan wordt (de meting met meetfout) en de ‘ware’ waarde van datgene dat de meting beoogd te meten.

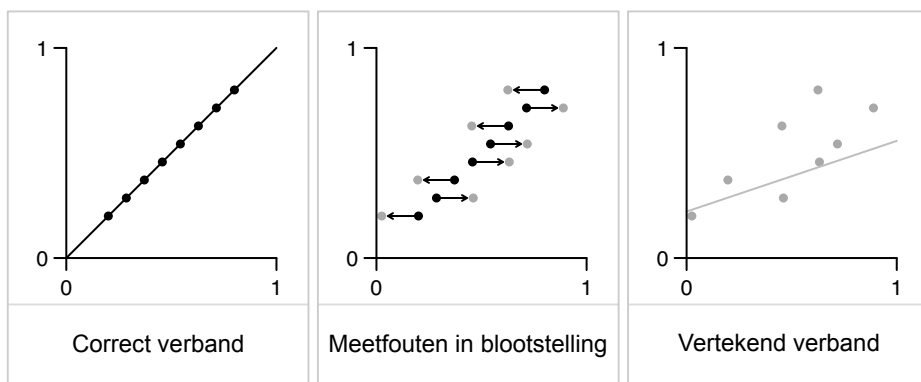
Om in een epidemiologisch onderzoek een verband (of associatie) te schatten tussen een blootstelling en een uitkomst, wordt meestal een statistisch model gebruikt. Parameters van een statistisch model kunnen worden geschat bijvoorbeeld met lineaire of logistische regressie-analyse. In een regressie-analyse wordt een regressiecoëfficiënt geschat: dit is een numerieke waarde die het verband (of associatie) tussen de blootstelling en uitkomst uitdrukt. Meetfouten kunnen bepaalde parameters van dit model beïnvloeden, zoals wordt geïllustreerd in figuur A.2. Een statistisch model bestaat uit afhankelijke variabelen (de uitkomst) en onafhankelijke variabelen (covariaten, waaronder de blootstelling en soms ook zogenaamde ‘confounders’). In alle soorten variabelen kunnen meetfouten voorkomen.

Zelfgerapporteerd gewicht verschilt van het ware gewicht



Figuur A.1: Discrepancie tussen lichaamsgewicht in kilogram gemeten met een gekalibreerde weegschaal (ware gewicht) and zelfgerapporteerd gewicht in de Amerikaanse 'National Health and Nutrition Examination Survey' studie in 2017-2018.

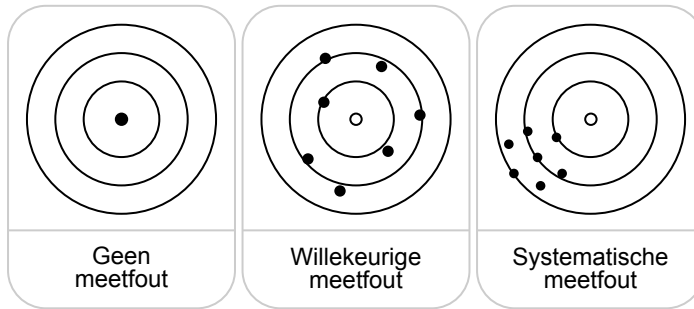
Afhankelijk van het 'type' meetfout, de grootte van de meetfout en in welke variabele(n) de meetfout zit (de afhankelijke of onafhankelijke variabele(n)), kan een meetfout de af te schatten regressiecoëfficiënt vertekenen: het verband (of associatie) tussen de blootstelling en uitkomst kan bijvoorbeeld sterker of juist zwakker lijken dan dat deze daadwerkelijk is.



Figuur A.2: Vereenvoudigde weergave van de invloed van meetfouten in de blootstelling op een lineaire regressie-analyse die het verband tussen een blootstelling (horizontale as) en uitkomst (verticale as) schat.

De verschillende typen meetfouten die aan bod komen in dit proefschrift zijn geïllustreerd in figuur A.3. Onderscheid wordt gemaakt tussen willekeurige meetfouten, systematische meetfouten en differentiele meetfouten. Een willekeurige meetfout wordt

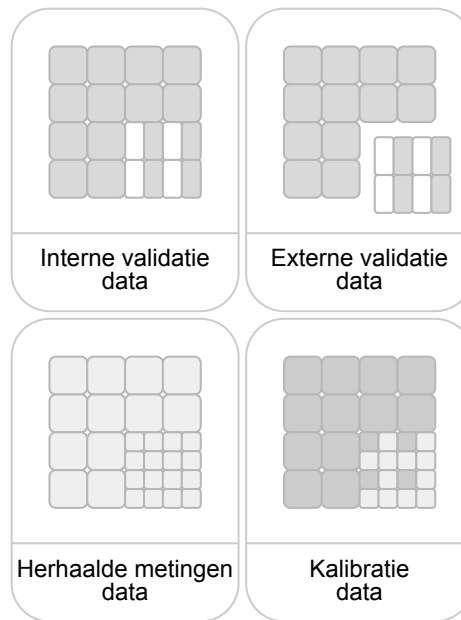
gemaakt als de meting soms een beetje hoger en soms een beetje lager is dan de ‘ware’ waarde, waarbij de afwijking tussen de meting die gedaan wordt en de ‘ware’ waarde willekeurig is. Een systematische meetfout wordt gemaakt als de afwijking tussen de meting die wordt gedaan en de ‘ware’ waarde systematisch is: de meting is bijvoorbeeld altijd lager. Een differentiële meetfout wordt gemaakt als de meetfout afhangt van een andere factor, bijvoorbeeld als een uitkomst wordt gemeten met een meetfout en die meetfout afhangt van de waarde van de blootstelling.



Figuur A.3: Illustratie van verschillende soorten meetfouten. *Willekeurige meetfout*: de meting is soms een beetje hoger en soms een beetje lager dan de ‘ware’ waarde; *systematische meetfout*: de meting is altijd lager dan de ‘ware’ waarde.

In figuur A.4 wordt een overzicht gegeven van de verschillende soorten data die gebruikt kunnen worden voor het afschatten van het ‘meetfoutmodel’. Interne validatie data zijn data waarbij in een deel van de studiepopulatie zowel de meting met meetfout als de meting zonder meetfout wordt gedaan. In externe validatie data worden deze twee metingen gedaan in een groep mensen die geen onderdeel uitmaken van de studiepopulatie. Naast interne en externe validatie data, zijn er ook nog kalibratie data en data van herhaalde metingen. In deze laatste twee soorten data is de ‘ware’ waarde voor niemand uit de studiepopulatie bekend. Herhaalde metingen data kunnen gebruikt worden om het ‘meetfoutmodel’ af te schatten van een meting met een willekeurige meetfout. In iedereen of in een deel van de studiepopulatie wordt dan de meting met een willekeurige meetfout minstens twee keer gedaan. Kalibratie data kunnen gebruikt worden om het ‘meetfoutmodel’ te schatten van een meting met een systematische meetfout. In een deel van de studiepopulatie wordt dan naast de meting met systematische meetfout, een andere meting gedaan (met een ander meetinstrument) met een willekeurige meetfout.

De meetfout correctiemethoden die het meest aan bod komen in dit proefschrift zijn regressie kalibratie en simulatie-extrapolatie. Figuur A.5 en A.6 geven een schematische weergave van hoe regressie kalibratie en hoe simulatie-extrapolatie werken, respectievelijk, als er zich meetfouten in de blootstelling voordoen. Bij regressie kalibratie wordt de regressie voor de te schatten associatie tussen een blootstelling en uitkomst gekalibreerd naar de regressie wanneer er geen meetfout is. Deze kalibratie wordt gedaan door niet de regressie van de blootstelling op de uitkomst te schatten, maar in plaats daarvan de regressie van een afgeleide van de blootstelling op de uitkomst te schatten. Simulatie-extrapolatie bestaat uit twee stappen. In de eerste stap, de ‘simulatie’ stap, wordt er een twee keer zo grote meetfout als de initiële meetfout aan de blootstelling toegevoegd.

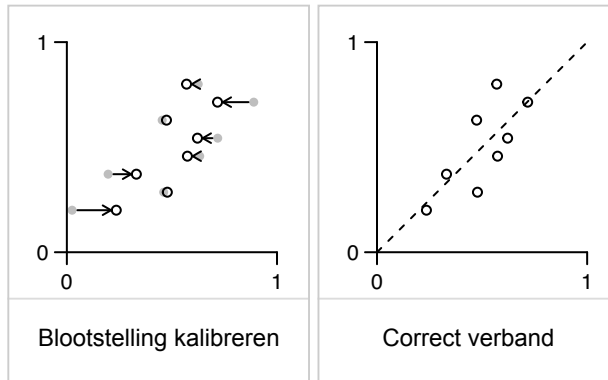


Figuur A.4: Schematische weergave van verschillende soorten validatie data. *Interne validatie data*: in een deel van de studiepopulatie wordt zowel een meting met meetfout als een meting zonder meetfout gedaan; *externe validatie data*: in een groep mensen die geen onderdeel zijn van de studiepopulatie wordt zowel een meting met meetfout als een meting zonder meetfout gedaan; *herhaalde metingen data*: in een deel van de studiepopulatie wordt de meting met een willekeurige meetfout vier keer gedaan; *kalibratie data*: in een deel van de studiepopulatie wordt de meting met systematische meetfout gedaan en drie keer een meting met willekeurige meetfout.

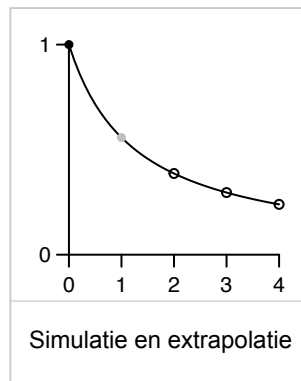
Dit wordt dan herhaald voor een drie keer zo grote meetfout, enzovoort. In de tweede stap, de ‘extrapolatie’ stap, wordt er een lijn geschat door de nieuwe schattingen om vervolgens met behulp van deze lijn terug te extrapoleren naar de situatie zonder meetfout.

Een simulatie studie is een experiment met kunstmatige, door een computer gecreëerde, data. Dit heeft als voordeel dat bijvoorbeeld in simulatiestudies naar methoden voor correctie van meetfouten, de ‘ware’ regressiecoëfficiënt bekend is bij de onderzoekers en dus dat op die manier kan worden onderzocht op welke manier meetfouten de regressiecoëfficiënt ‘vertekenen’. Ook kan bijvoorbeeld interne of externe validatie data eenvoudig worden gecreëerd. In het onderzoek beschreven in dit proefschrift is veelvuldig gebruik gemaakt van simulatiestudies.

In hoofdstuk 2 worden de consequenties van meetfouten in eindpunten van gerandomiseerde studies en een daarbij horende oplossingen beschreven. Dit wordt geïllustreerd aan de hand van een gerandomiseerde studie naar het effect van de inname van ijzertabletten op het hemoglobinegehalte in bloed in zwangere vrouwen. Het hemoglobinegehalte kan in dit voorbeeld op verschillende manieren gemeten worden: aan de hand van een bepaling in veneus bloed of op basis van een vingerprik. Hierbij wordt aangenomen dat de meting in veneus bloed de ‘ware’ hemoglobinewaarde is en de meting in bloed na een vingerprik de waarde met meetfout. Willekeurige meetfouten in het eindpunt hebben invloed op de statistische ‘power’ en ‘precisie’ van een studie,



Figuur A.5: Schematische weergave van regressie kalibratie. De lineaire regressie-analyse voor het te schatten verband tussen de blootstelling met meetfout (horizontale as) en uitkomst (verticale as) wordt gekalibreerd naar de regressie wanneer er geen meetfout is in Figuur A.2.



Figuur A.6: Schematische weergave van simulatie-extrapolatie. In de simulatie stap wordt de regressie coëfficiënten geschat als er twee, drie of vier keer zo grote meetfout op de blootstelling zit (horizontale as), vervolgens wordt er een lijn geschat door de nieuwe schattingen en wordt er in de extrapolatie stap met behulp van deze lijn terug geëxtrapoleerd naar de regressiecoëfficiënt (verticale as) wanneer er geen meetfout is in Figuur A.2.

terwijl systematische en differentiële fouten ook de grootte van de associatie tussen de blootstelling en het eindpunt kunnen vertekenen. Een manier om te corrigeren voor deze vertekening is regressie kalibratie in combinatie met externe validatie data. We laten in een simulatiestudie zien dat indien het 'meetfoutmodel' nauwkeurig kan worden geschat in deze externe data, kan op basis van externe data van minimaal 15 metingen al de door meetfout verstoorte associatie volledig worden gecorrigeerd.

In hoofdstuk 3 wordt het softwarepakket ('package') mecor geïntroduceerd, geschreven in de programmeertaal R. Met behulp van mecor kan worden gecorrigeerd voor meetfouten in continue covariaten en continue uitkomsten. Mecor faciliteert correctie voor willekeurige, systematische en differentiële meetfouten en kan gebruik maken van de vier soorten data (interne, externe, kalibratie en herhaalde metingen data). Ook kan

mecor meetfouten corrigeren in een zogeheten sensitiviteitsanalyse als er geen extra data beschikbaar is om het 'meetfoutmodel' of te schatten.

In hoofdstuk 4 worden situaties beschreven waarin het gebruik van regressie kalibratie niet goed werkt. We illustreren dit aan de hand van een studie naar de associatie tussen actieve energie en de vetvrije massa van een persoon. In een simulatiestudie wordt gedemonstreerd dat in het bijzonder in kleine studies het statistisch efficiënter kan zijn om niet voor de meetfout te corrigeren dan wel. Het corrigeren van meetfouten introduceert namelijk meer onnauwkeurigheid in de associatie die wordt geschat in de data. Soms kan het dan statistisch voordeliger zijn om niet te corrigeren voor de meetfout. Verder blijkt dat in kleine studies waar de meetfout relatief groot is, regressie kalibratie niet goed werkt.

In hoofdstuk 5 worden verschillende manieren voor het includeren van een deel van een studiepopulatie in interne validatie data beschreven. De manieren die onderzocht worden zijn het includeren op een volledige willekeurige manier, gestratificeerd willekeurig of het includeren van de extremen. Dit wordt beschreven aan de hand van een voorbeeld uit de Nederlandse Epidemiologie van Obesitas studie. In deze studie werd gekeken naar het verband tussen visceraal vet en het insulinegehalte in bloed. Visceraal vet kan worden gemeten door middel van een MRI scan, maar een grove meting kan ook worden gedaan met behulp van een meting van de omtrek van de middel van een persoon. Omdat een meting met een MRI scan heel kostbaar is, is de precieze meting van visceraal vet alleen in een deel van de studiepopulatie gedaan. In het hoofdstuk wordt onderzocht of de grove meting van de middelomtrek kan worden gebruikt voor het afschatten van de associatie tussen visceraal vet en insulinegehalte in bloed. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de associatie tussen de middelomtrek en visceraal vet in een subgroep waarin beide metingen beschikbaar zijn en onderzocht in welke mensen het beste beide metingen kunnen worden gedaan. Een simulatiestudie laat zien dat het willekeurig kiezen van de mensen waarin alle twee de metingen worden gedaan het beste blijkt te werken.

In hoofdstuk 6 wordt de heterogeniteit in studies naar de incidentie van veneuze tromboses in COVID-19 patiënten beschreven. Verschillende oorzaken van deze heterogeniteit worden onderzocht, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen klinische bronnen en methodologische bronnen van heterogeniteit. Deze oorzaken worden geïllustreerd met voorbeelden uit gepubliceerde incidentie studies. De klinische bronnen die beschreven worden zijn verschillen in patiëntkarakteristieken en verschillen in de redenen om een veneuze trombose uit te (kunnen) sluiten of niet. De methodologische bronnen die beschreven worden zijn verschillen in de definitie voor de veneuze trombose (wat wordt geteld als veneuze trombose en wat niet), de kwaliteit van de data en de statistische analyse die gebruikt worden. We raden aan om in toekomstige studies naar de incidentie van veneuze trombose in COVID-19 patiënten, deze elementen nauwkeurig te beschrijven zodat dergelijke studies in de toekomst beter onderling kunnen worden vergeleken en samengevat.

In hoofdstuk 7 wordt het gebruik van regressie kalibratie en simulatie-extrapolatie vergeleken voor het doen van sensitiviteitsanalyses. Een simulatiestudie laat zien dat zonder extra data om het 'meetfoutmodel' af te schatten, maar met de correcte assumpties over het 'meetfoutmodel', regressie kalibratie de vertekening in de associatie verhelpt terwijl simulatie-extrapolatie dat niet doet. Slechts in enkele gevallen was het gebruik van simulatie-extrapolatie statistisch efficiënter.

Om causale verbanden te schatten in de epidemiologie, worden steeds vaker statistische

modellen gebruikt die gewogen worden aan de hand van gewichten die de kans op een blootstelling voorspellen. Omdat het nog relatief onbekend is wat het effect is van misclassificatie in een ‘confounder’ in deze eerstgenoemde modellen, wordt in hoofdstuk 8 de invloed van meetfouten in deze modellen vergeleken met de invloed van meetfouten in een meer traditioneel model. Ten opzichte van de invloed van een meetfout in het traditionele model, is de vertekening in de associatie in dezelfde richting (door de meetfout lijkt de associatie sterker of zwakker dan dat hij werkelijk is, ongeacht het statistische model dat gebruikt wordt) maar niet altijd even groot.

Concluderend, meetfouten kunnen de resultaten van epidemiologisch onderzoek vertekenen indien deze meetfouten worden genegeerd. Het gezegde “voorkomen is beter dan genezen” gaat in deze situatie ook op. Het verbeteren van de kwaliteit van de metingen die worden gebruikt voor epidemiologisch onderzoek is mogelijk beter dan het inzetten van meetfoutcorrectiemethoden. Dat gezegd hebbende, in situaties waarin meetfouten niet kunnen worden voorkomen kunnen de correctiemethoden uitkomst bieden en zou men meetfouten niet moeten negeren.