Statistica Applicata, Vol. 3, n. 3, 1991

VALUTAZIONE CRITICA DEL METODO SET PER LA SORVEGLIANZA STATISTICO–EPIDEMIOLOGICA DI EVENTI SANITARI RARI

Marco Marchi

Dipartimento Statistico dell'Università di Firenze.

Giuseppe Rossi

Reparto di Epidemiologia e Biostatistica del C.N.R. di Pisa.

INTRODUZIONE AL METODO SET

A partire dagli anni '60, in seguito alla tragedia del talidomide, si è posta l'esigenza di tenere sotto sorveglianza la frequenza di nati malformati. La metodologia di analisi statistica ha fatto per lo più riferimento ai classici metodi sequenziali (CUSUM), mentre solo successivamente (1978) è stato proposto da R. Chen un nuovo metodo basato sull'esame delle distanze (Set), espresse come numero di soggetti "normali", che intercorrono tra ciascuna coppia di eventi "anormali". Per ogni evento si considera la sequenza degli "n" intervalli relativi agli eventi immediatamente precedenti, essendo n un numero predefinito. Se una sequenza di n di queste distanze è tale che tutte sono al di sotto di un valore soglia di riferimento, il sistema viene considerato fuori controllo.

Per mettere a punto il metodo in un contesto specifico occorre conoscere π_o, cioè la frequenza relativa di eventi "anormali" in situazione "accettabile" (mutuando il termine dal settore del controllo statistico di qualità con il quale esistono stretti legami metodologici). In H_o il valore atteso della lunghezza x dell'intervallo tra due eventi anormali, assumendo che x abbia distribuzione geometrica, sarà dato da:

$$E(x) = \eta_o = (1 - \pi_o)/\pi_o$$

essendo η_o espresso in termini di numero di soggetti normali.

Se indichiamo con $k\eta_o$ la soglia di riferimento con cui confrontare ciascuno degli n intervalli, il funzionamento del sistema di sorveglianza sarà definito dalla scelta dei due parametri n e k. Per la loro determinazione dovranno essere considerati i seguenti elementi:

a) $\gamma = \pi_1/\pi_o$ = incremento, rispetto alla situazione accettabile, che si vuole mettere in evidenza (dove π_1 rappresenta la frequenza di eventi "anormali" in situazione H_1 di "rifiuto");

b) probabilità del falso allarme, cioè di commettere un errore di I[a] specie;
c) potenza del test, cioè la sua capacità di evidenziare la situazione di fuori controllo.

RASSEGNA DELLE PROCEDURE PROPOSTE

La **prima procedura** proposta da R. Chen (1978) partiva dall'assunzione che la probabilità che un intervallo qualsiasi avesse lunghezza inferiore alla soglia

$R = k\eta_o$ fosse approssimativamente uguale a: $(1 - e^{-k})$. Nelle situazioni in cui π_o sia molto piccolo, cioè rappresenti la frequenza relativa di eventi rari ed essendo η_o distribuita esponenzialmente si ha:

$$Pr\,(x<k\eta_o) = (1 - e^{-k}) \tag{1}$$

La probabilità del falso allarme, assumendo che ogni sequenza di n intervalli inferiori alla soglia dia sempre un allarme, anche quando parte degli intervalli siano stati considerati per un precedente allarme, sarà allora:

$$P_o^n = (1 - e^{-k})^n, \tag{2}$$

l'analoga probabilità in situazione H_1 sarà data da:

$$P_1^n = (1 - e^{-k\gamma})^n \tag{3}$$

che corrisponde alla potenza del test, essendo $\pi_1 = \gamma\pi_o$ la frequenza di eventi anormali in situazione di rifiuto.

Viene quindi proposto di porre

$$P_1 = (1 - e^{-k\gamma}) = 0.99 \tag{4}$$

giustificando tale proposizione con il fatto che in questo modo, per qualunque valore di n, ci si garantisce una adeguata potenza del test .

K risulterà quindi dato da:

$$k = -\ln 0.01/\gamma = 4.61/\gamma, \tag{5}$$

e sarà esattamente determinato una volta assegnato un valore a γ.

La determinazione di n è invece ottenuta minimizzando la differenza tra il valore di P_o^n calcolato secondo due procedure: quella della (2) ed un'altra che deriva dalla condizione su M, numero atteso di eventi anormali precedenti un falso allarme (tale valore potrà essere ottenuto imponendo un valore al tempo atteso di latenza prima di un falso allarme), dato il legame esistente tra il numero di eventi anormali ed il tempo necessario per il loro verificarsi in condizioni di "accettabilità".

L'equazione:

$$P_o^n = 1/(M - n+1), \tag{6}$$

è stata proposta (Chen, 1978) con la motivazione che, essendo necessari n eventi per poter dare l'allarme, M eventi comportano solo (M – n + 1) sequenze utili ai fini del sistema di sorveglianza.

Occorre a questo punto distinguere fra la situazione di non indipendenza fra allarmi successivi (questa sembra essere la versione proposta da R. Chen) per cui qualunque sequenza di n sets può far scattare l'allarme anche se (n – 1) di tali sets hanno già contribuito ad un allarme precedente e la situazione di indipendenza, che presuppone dopo ogni allarme il ripristino ex–novo del sistema, richiedendo una nuova sequenza di n sets tutti inferiori al valore soglia prima di poter dare un nuovo allarme. Quest'ultima impostazione, tipica del controllo di qualità industriale, è quella a cui faremo riferimento nel seguito anche perchè permette il confronto con i risultati disponibili usualmente con i metodi classici quali le CUSUM. Va però osservato che nel caso di fenomeni sanitari oltre all'impostazione per cui dopo l'allarme il "processo" non viene interrotto per una effettiva rimessa a zero del sistema, può assumere un certo interesse anche l'altra impostazione nella quale allarmi successivi e non indipendenti dal primo possono svolgere un ruolo di conferma dello stesso e rappresentare un indicatore della necessità di opportuni approfondimenti sulle cause di tale situazione.

Le procedure della Chen, nel caso di indipendenza di allarmi successivi, si modificano nel modo seguente:
posto, secondo la prima procedura di R. Chen (1978)

$$P_1 = (1 - e^{-k\gamma}) = 0.99$$

ed assegnato un valore ad M, si può dimostrare che (Kenett & Pollak 1983, Gallus et al. 1986):

$$M = (1 - P_o^n)/P_o^n(1 - P_o) \qquad (7)$$

Si può quindi sostituire in tale formula $P_o^n = (1 - e^{-k})^n$ e ricavare:

$$n = \ln[1/(Me^{-k}+1)]/\ln(1 - e^{-k}) \qquad (8)$$

Nella **seconda procedura** proposta da R. Chen (1983) si partiva ancora, imponendo un valore ad M, da $P_o^n = 1/(M\text{–}n+1)$, per cui, dato M per un valore assegnato ad n, si otteneva P_o^n e dalla (2) un corrispondente $k_{(n)}$ in funzione di n:

$$k_{(n)} = -\ln [1 - (P_o^n)^{1/n}] = -\ln [1 - P_o] \qquad (9)$$

Sostituendo la coppia di valori n e $k_{(n)}$ nella (3), dopo aver assegnato un valore prefissato a P_1^n, si ottiene:

$$\gamma_{(n)} = -\ln[1 - (P_1^n)]^{1/n}/k_{(n)} = -\ln[1 - P_1]/k_{(n)} \qquad (10)$$

Assegnando valori crescenti ad n si arresterà l'iterazione quando

$$\gamma_{(n)} - \gamma_{(n+1)} < 1, \tag{11}$$

risultando $\gamma_{(n)}$ funzione monotona decrescente di n.

Partendo dalla formula corretta di

$$M = (1 - P_o^n)/P_o^n(1 - P_o), \tag{12}$$

per un M dato, ed assegnando un valore ad n,si ricava $k_{(n)}$ dall'equazione

$$M = [\,1 - (1 - e^{-k})^n]/(1 - e^{-k})^n e^{-k}. \tag{13}$$

Prefissando un valore a P_1^n si ottiene $\gamma_{(n)}$ in funzione di n e $k_{(n)}$:

$$\gamma_{(n)} = -\ln[1 - P_1]/k_{(n)}. \tag{14}$$

Assegnando valori crescenti ad n si arresterà l'iterazione quando

$$\gamma_{(n)} - \gamma_{(n+1)} < 1.$$

COMMENTO ALLE PROCEDURE PROPOSTE

In situazione di non indipendenza tra allarmi successivi si ha, in H_0:

$(1 - e^{-k})^n] = P_o^n$ probabilità di falso allarme per ogni sequenza di n sets

$1/P_o^n = M$ distanza media attesa fra due falsi allarmi

mentre in H_1:

$(1 - e^{-k\gamma})^n = P_1^n$ potenza del test.

In situazione di indipendenza tra allarmi successivi si ha, in H_0:

$P_o^n(1 - P_o)/(1 - P_o^n)$ probabilità di falso allarme, per ogni sequenza indipendente di n sets

$(1 - P_o^n)/P_o^n(1 - P_o) = M$ distanza media attesa fra due falsi allarmi

mentre in H_1:

$P_1^n(1 - P_1)/(1 - P_1^n)$ potenza del test.

Non ha quindi molto senso imporre dei valori elevati a P_1^n (nella seconda procedura veniva proposto P_1^n=0.95), che in situazione di indipendenza non corrisponde più alla potenza del test, nella errata convinzione di una ottimizzazione del sistema.Valgono perciò le seguenti precisazioni:

1. il valore dato a P_1^n si traduce, in condizioni di indipendenza, in valori diversi di potenza a seconda della lunghezza n della sequenza di Set a cui si riferisce;
2. è preferibile esprimersi in termini di ritardo (D = delay), indicando con D_1 il numero atteso di eventi anormali che si hanno in H_1 prima di dare l'allarme, perchè questo permette delle comparazioni relative alla potenza del test seppure in presenza di n diversi;
3. anche i falsi allarmi conviene siano espressi come $D_o = M$, cioè come numero atteso di eventi anormali che si hanno in H_o prima di dare un falso allarme.

Sembra infine riduttiva una impostazione del sistema di sorveglianza che arrivi a definire il valore di γ solo come risultato finale quando invece questo parametro rappresenta spesso un a–priori imposto dai contenuti intrinseci della problematica in studio.

A partire da queste considerazioni si è arrivati quindi alla proposta di una nuova procedura e alle sue possibili varianti.

NUOVA PROCEDURA GALLUS et Al. (1986) E SUE MODIFICAZIONI

Il punto di partenza sarà rappresentato dalla attribuzione di un valore predefinito a γ, cioè all'incremento che si vuole evidenziare nella frequenza del fenomeno in studio, e ad M, cioè alla frequenza di falsi allarmi rappresentata come numero atteso di eventi anormali prima che venga segnalato un fuori controllo pur essendo in H_o.

Essendo

$$P_o^n = 1/[M(1 - P_o)+1] \tag{15}$$

per un dato valore di n si procederà in modo iterativo alla determinazione di valori successivi di P_o^n fino a che l'uguaglianza sia verificata (per partire si utilizzerà come primo valore $P_o = 1/M$).

Determinato così P_o^n, per un dato n, si ricaverà $k_{(n)}$ dall'equazione

$$P_o = (1 - e^{-k_{(n)}}). \tag{16}$$

Tale $k_{(n)}$ verrà inserito quindi in

$$P_1 = (1 - e^{-k_{(n)}\gamma}) \tag{17}$$

arrivando al valore

$$D_1 = (1 - P_1^n)/P_1^n(1 - P_1) \tag{18}$$

quale espressione del ritardo, definito come numero atteso di eventi anormali necessari prima di dare l'allarme in una situazione di reale fuori controllo.

Si procederà quindi dalla (15) per un successivo valore di n fino ad individuare il valore minimo di D_1.

Una modifica della procedura si ottiene,partendo da valori predefiniti di M, γ ed assegnando un dato valore ad n, ricavando $k_{(n)}$ (in funzione di n e dell'M predefinito) dalla seguente equazione:

$$M = \left[1 - (1 - e^{-k_{(n)}})^n\right] / (1 - e^{-k_{(n)}})^n e^{-k_{(n)}} \tag{19}$$

Tale $k_{(n)}$ verrà poi inserito in

$$P_1 = (1 - e^{-k_{(n)}\gamma}) \tag{20}$$

ottenendo nuovamente

$$D_1 = (1 - P_1^n)/P_1^n(1 - P_1). \qquad (21)$$

Si itererà la procedura per successivi valori di n finchè si arriva al valore minimo di D_1.

Per rendere più agevole l'uso di questa procedura è stato predisposto un programma di conversione dei valori di k, per ciascun n, in funzione di M.

CONFRONTO TRA LA NUOVA PROCEDURA (GALLUS et Al. 1986) E LE PRECEDENTI

Le due procedure proposte da R. Chen (1978–1983 e sua riformulazione 1986), modificate per tener conto dell'indipendenza degli allarmi, sono confrontate con la procedura Gallus et al. (1986) nelle tabelle A e B.

Nella tabella A sono stati riutilizzati, insieme ad altri, alcuni esempi già presentati da Gallus et Al. (1986) per verificare come,anche dopo la correzione, la prima procedura proposta da R. Chen (1978) risulti sistematicamente meno efficente con un ritardo che va dal 20 fino ad oltre il 40% nell'individuazione dell'allarme.

Tab. A: Confronto tra la procedura Chen (1978) con correzione e la procedura modificata Gallus et Al. (1986).

M	γ	n°	K°	D1°	n	K	D1
95	5,11	7	0,902	7,288	4	0,441	5,326
110	4,64	8	0,994	8,372	4	0,418	5,986
140	4,11	9	1,122	9,467	5	0,533	7,241
310	2,9	18	1,591	19,831	8	0,771	13,778
590	2,29	30	2,013	35,189	12	1,021	24,693
975	1,97	44	2,341	55,615	17	1,268	40,157
1605	1,72	65	2,681	94,123	26	1,614	69,351
3140	1,5	105	3,073	187,279	43	2,036	148,275
4425	1,42	129	3,246	265,645	55	2,246	221,176
110	7,77	5	0,593	5,153	3	0,257	4,047
260	5,19	8	0,888	8,372	5	0,445	6,921
395	4,05	12	1,138	12,818	6	0,514	9,813
760	2,97	21	1,552	23,498	10	0,819	17,178
1290	2,52	30	1,829	35,189	14	1,037	25,855
2620	2,01	52	2,305	68,644	23	1,406	52,555
4295	1,77	75	2,604	112,501	33	1,699	87,622

N.B. Per i valori dati di M e di γ sono stati calcolati n, K e D1 secondo la procedura Chen (1978) con correzione (°) e poi secondo la procedura modificata proposta da Gallus et al. (1986). Il valore di n nella procedura Chen è stato sempre approssimato per difetto (condizione questa più favorevole nel confronto con l'altra procedura).

Nella tabella B vengono mostrati invece, riprendendoli dalla tavola riportata in R. Chen (1986) una serie di valori di M, n e k, affiancati dai rispettivi valori calcolati di γ e di D_1 (da notare come il ritardo per la individuazione dell'allarme in questa procedura risulta invariante per uno stesso valore di n). Operando il confronto con i rispettivi valori di n, k e D_1, a parità di M e γ, derivanti dalla procedura di Gallus et al. (1986) è evidente come il ritardo sia sistematicamente superiore, tra il 30 e il 50%, per la procedura Chen anche dopo la correzione, pur rimanendo in un ambito piuttosto ristretto di valori di γ.

Tab. B: Confronto fra la procedura Chen (1986) e la procedura modificata Gallus et al. (1986).

M	γ	n°	K°	D1°	n	K	D1
10	3,496	4	1,248	4,131	2	0,462	2,808
20	4,194	5	1,093	5,157	2	0,288	3,466
30	5,027	5	0,912	5,157	2	0,223	3,682
40	5,639	5	0,813	5,157	3	0,401	3,755
50	6,129	5	0,746	5,157	3	0,361	3,797
60	5,491	6	0,868	6,183	3	0,333	4,302
70	5,771	6	0,826	6,183	3	0,311	4,361
80	6,018	6	0,792	6,183	2	0,294	4,413
90	6,231	6	0,765	6,183	2	0,279	4,467
100	6,432	6	0,741	6,183	2	0,267	4,512
150	7,211	6	0,661	6,183	2	0,226	4,713
200	6,703	7	0,734	7,209	4	0,341	5,265
250	7,069	7	0,696	7,209	4	0,313	5,337
300	7,376	7	0,667	7,209	4	0,299	5,398
350	7,651	7	0,643	7,209	4	0,285	5,445
400	7,884	7	0,624	7,209	4	0,273	5,493
450	7,107	8	0,711	8,235	5	0,383	6,164
500	7,261	8	0,696	8,235	5	0,372	6,189
550	7,398	8	0,683	8,235	5	0,363	6,213
600	7,531	8	0,671	8,235	5	0,355	6,233
650	7,656	8	0,661	8,235	5	0,347	6,251
700	7,774	8	0,651	8,235	5	0,341	6,266
750	7,883	8	0,641	8,235	5	0,335	6,281

N.B. I valori di M, n° e K° sono ripresi dalla tabella n°1 pubblicata in Chen (1986), con l'inserimento dei corrispettivi valori di γ; sono stati quindi calcolati, con la formula corretta, i corrispondenti D1° (invarianti per ciascun valore di n) e sono stati poi affiancati con analoghi valori di n e di D1 come da Gallus et al. (1986) con procedura modificata.

Si può quindi concludere che con la procedura di Gallus et al. (1986) il sistema di sorveglianza opererà in condizioni di maggiore efficienza e risulterà anche validamente impostato dal punto di vista dell'operatore in quanto richiede di definire in partenza l'entità dei falsi allarmi e del rischio relativo (espresso dal γ) che si vuole evidenziare, garantendo al tempo stesso (Gallus, 1988) il massimo della potenza espressa in termini di ritardo D_1. Alla luce di tutto ciò appare necessario ribadire che i vari metodi proposti devono essere valutati confrontandoli secondo standard accettati (R. Chen,1987) e non sono giustificabili dei confronti operati cambiando a posteriori i punti di riferimento e di valutazione (R. Chen, 1988).

POSSIBILI VARIANTI ALLA NUOVA PROCEDURA

Si può pensare che nel contesto di problematiche specifiche, ad esempio per certe malformazioni, si voglia imporre un numero massimo di casi prima che venga dato l'allarme, cioè si desideri prefissare D_1 dato un certo incremento γ rispetto alla normale prevalenza π_o alla nascita. In tal caso si partirà da

$$D_1 = [1 - (1 - e^{-k\gamma})^n]/(1 - e^{-k\gamma})^n e^{-k\gamma}. \tag{22}$$

Per un certo n si ricaverà k_n da inserire in

$$D_o = \left[1-(1-e^{-k_{(n)}})^n\right]/(1-e^{-k_{(n)}})^n e^{-k_{(n)}} \tag{23}$$

si itererà la procedura per successivi valori di n fino ad avere il D_o massimo, massimizzando così il ritardo per un falso allarme.

Come ultima situazione viene considerata quella in cui il ricercatore sia in grado di predefinire i valori del ritardo in H_o e in H_1, corrispondenti ai falsi allarmi da un lato e alla potenza del test dall'altro. In questo caso dato un valore di n si ricaverà $k_{(n)}$ dalla equazione

$$D_o = \left[1-(1-e^{-k_{(n)}})^n\right]/(1-e^{-k_{(n)}})^n e^{-k_{(n)}}, \tag{24}$$

da inserire in

$$D_1 = \left[1-(1-e^{-k_{(n)}\gamma})^n\right]/(1-e^{-k_{(n)}\gamma})^n e^{-k_{(n)}\gamma} \tag{25}$$

per ricavarne $\gamma_{(n)}$. Si itererà per successivi valori di n fino ad ottenere il valore minimo di $\gamma_{(n)}$,rischio relativo evidenziabile dal sistema di sorveglianza così impostato.

CONCLUSIONI

Nell'ambito dei sistemi di sorveglianza statistico–epidemiologica un nuovo metodo (Set) è stato proposto facendo specifico riferimento al monitoraggio delle malformazioni congenite. La formulazione originaria e una sua successiva versione, anche dopo alcune necessarie correzioni, non risultano competitive rispetto alla procedura "ottimale" proposta da Gallus et al. (1986).

Per tale procedura (per la quale è stato predisposto un programma per PC per la determinazione dei parametri) vengono inoltre suggerite possibili varianti per differenti formulazioni del problema da parte di un generico utente interessato a porre sotto sorveglianza la successione nel tempo di fenomeni sanitari rari.

PRIMA PROCEDURA CHEN (1978).

1) Vengono prefissati:

   M = numero atteso di eventi anormali prima di un falso allarme;

   γ = incremento minimo che si vuole evidenziare

   $P_1 = 0.99$.

2) Si ricavano:

   $k = -\ln 0.01/\gamma = 4.61/\gamma$;

   n = si ottiene uguagliando le due espressioni:

   $P_o^n = 1/(M - n+1)$,

   $P_o^n = (1 - e^{-k})^n$.

PRIMA PROCEDURA CORRETTA.

1) Vengono prefissati:

   M = numero atteso di eventi anormali prima di un falso allarme;

   γ = incremento minimo che si vuole evidenziare

   $P_1 = 0.99$.

2) Si ricavano:

   $k = -\ln 0.01/\gamma = 4.61/\gamma$,

   $n = \ln (1/Me^{-k}+1)/\ln (1 - e^{-k})$

SECONDA PROCEDURA CHEN (1983).

1) Vengono prefissati:

   M = numero atteso di eventi anormali prima di un falso allarme

   $P_1^n = 0.95$.

2) Si ricavano:

   $k_{(n)} = -\ln [1 - (P_o)]$ con P_o^n ottenuto ponendo un valore di n in $P_o^n = 1/(M - n+1)$;

   $\gamma(n) = -\ln [1 - P_1]/k_{(n)}$ con arresto quando $\gamma(n) - \gamma(n+1) < 1$.

SECONDA PROCEDURA CORRETTA (1986).

1) Vengono prefissati:

   M = numero atteso di eventi anormali prima di un falso allarme

   $P_1^n = 0.95$.

2) Si ricavano:

   $k_{(n)}$ per un certo n, dato M dalla equazione seguente:

   $M = [1- (1 - e^{-k})]^n/(1 - e^{-k})^n e^{-k}$

   $\gamma(n) = -\ln [1 - P_1]k_n$ con arresto quando

   $\gamma(n)- \gamma(n+1) < 1$.

PROCEDURA GALLUS (1986).

1) Vengono prefissati:
   M = numero eventi anormali prima di un falso allarme;
   γ = incremento minimo che si vuole evidenziare.
2) Dato un valore ad n (partendo di solito da n = 2 e da $P_o^n = 1/M$) si ricava il valore di P_o^n che soddisfi l'uguaglianza $P_o^n = 1/[M(1 - P_o)+1]$ e ricavando $k_{(n)}$ dalla equazione $P_o = (1 - e^{-k})$ che inserito in $P_1 = (1 - e^{-k(n)})^{\gamma}$ permette di calcolare il ritardo $D_1 = (1 - P_1^n)/P_1^n(1 - P_1)$ iterando per i valori successivi di n fino ad arrivare al D_1 minimo.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen R.: *A surveillance system for congenital malformations.* Journal of the American Statistical Association, 73, 322–327; 1978.
2. Chen R.: *A monitoring system for chronic diseases: Determining the parameters involved.* Methods of Information in Medicine, 22,149–150; 1983.
3. Chen R.: *Revised values for the parameters of the Sets technique for monitoring the incidence rate of a rare disease.* Methods of Information in Medicine, 25, 47–49; 1986.
4. Barbujani G. and Calzolari E.: *Comparison of two statistical techniques for the surveillance of birth defects through a Monte Carlo simulation.* Statistics in Medicine, 3, 239–247; 1984.
5. Gallus G.,Mandelli C.,Marchi M., Radaelli G.: *On surveillance methods for congenital malformations.* Statistics in Medicine, 5, 565–571; 1986.
6. Kenett R.,Pollak M.: *On sequential detection of a shift in the probability of a rare event.* Journal of the American Statistical Association, 78, 389–395; 1983.
7. Chen R.: *The relative efficiency of the SETS and the Cusum techniques in monitoring the occurrence of a rare event.* Statistics in Medicine, 6, 517–525; 1987.
8. Gallus G.: *Letter to the Editor.* Statistics in Medicine, 7, 997–999; 1988.
9. Chen R.: *Author's reply.* Statistics in Medicine, 7, 997–999; 1988.

SUMMARY

Several statistical methods for the surveillance of rare events have been recently proposed to detect as quickly as possible significant increases in the event rate.

On of the most interesting is the SET method, simple enough to be confidently used even in a single hospital.

For this method we consider different procedures compared with the optimal one, which seems to be particularly efficient in detecting shifts from the base–line.