

Hoe omgaan met ontbrekende gegevens in RCT's?

Ontbrekende gegevens en attrition bias (bias door selectieve uitval of exclusie van patiënten na de randomisatie)

Voor de analyse van de gegevens in een RCT geniet een intention to treat analyse de voorkeur (behalve bv. bij een non-inferioriteitsstudie). Een intention to treat analyse behoudt immers de oorspronkelijke verdeling van de randomisatie. Bovendien weerspiegelt ze ook het best het effect van de behandeling in de dagelijkse praktijk^{1,2}.

Alhoewel onderzoekers vaak veel inspanningen doen, zijn op het einde van een studie de gegevens van de gekozen uitkomstmaten niet altijd voor alle patiënten beschikbaar.

Illustratie: Minerva publiceerde in 2011 de bespreking van een studie over het effect van indacaterol voor de behandeling van COPD (3,4). De studie-uitval was verschillend in de 4 groepen (2 verschillende doses indacaterol, formoterol en placebo) en varieerde van 23 tot 32%.

Wanneer de analyse alleen gebeurt met de patiënten die de studie beëindigden en de gegevens negeert van de patiënten die zijn uitgevallen omwille van ongewenste effecten of andere onbekende redenen, kan er vertekening optreden (attrition bias). Deze vorm van vertekening kunnen we oplossen door een intention to treat analyse te combineren met een vervanging van de ontbrekende gegevens. Dat is des te belangrijker als de studie-uitval te maken heeft met specifieke patiëntkenmerken (bv. prognose). Mogelijk zijn de nieuw ontstane groepen niet meer vergelijkbaar voor dit kenmerk. Anderzijds kan de initiële verdeling wel vergelijkbaar blijven voor prognose, maar kan de studie-uitval omwille van de prognose (sterk) verschillen naargelang de studie-armen.

De Nederlandse auteurs Groenwold et al. illustreerden de problemen van studie-uitval en ontbrekende gegevens en de consequenties voor de effectgrootte van een behandeling aan de hand van 3 voorbeelden⁵.

Uitgangspunt : een RCT onderzoekt het effect van behandeling A versus placebo. Geslacht is een belangrijke risicofactor voor de te evalueren uitkomstmaat: incidentie van 30% bij mannen zonder behandeling versus 10% bij vrouwen. Bij aanvang van de studie waren er in iedere behandelingsgroep evenveel mannen als vrouwen (500/500).

Scenario 1: van alle patiënten zijn de gegevens beschikbaar. Het resultaat is een RR van 0,80, dus heeft de behandeling een gunstig effect.

Scenario 2: alle vrouwen in behandelingsgroep A verlaten de studie (bv. omdat ze gevoeliger zijn voor de ongewenste effecten); bijgevolg blijven alleen de mannen over en die lopen een hoger risico. Het resultaat is een RR van 1,20, dus heeft de behandeling een nadelig effect.

Scenario 3: in iedere studie-arm bedraagt de studie-uitval 25%. Op het eerste zicht zouden we kunnen denken: geen probleem, de studie-uitval is namelijk dezelfde in beide groepen. Echter, in de behandelingsgroep verlaten alleen vrouwen de studie en in de placebogroep alleen mannen. En het aanvangsrisico voor de uitkomst is verschillend voor mannen en vrouwen! Het resultaat is een RR van 1,12, dus heeft de behandeling een negatief effect.

Vervanging van ontbrekende gegevens

Om dit soort fouten te vermijden stellen Groenwold et al. voor om bij de rapportering van de studie duidelijk voor elke studie-arm de initiële patiëntkenmerken te vermelden. Daarnaast is het evenwel ook nodig om de kenmerken te vermelden van de patiënten die opgenomen zijn in de analyse. Dat is vooral belangrijk voor kenmerken met een prognostische waarde... voor zover deze kunnen vastgesteld worden. In observationeel onderzoek kan men corrigeren (voor geslacht bijvoorbeeld) en komen tot een niet-vertekend, gecorrigeerd resultaat. In RCT's gebruikt men statistische technieken zoals multipale imputatie en inverse probabiliteitsweging, met de respectievelijke voordelen van elke methode⁶.

Besluit

Om te weten of er sprake is van bias omwille van ontbrekende gegevens kunnen we bij de lectuur van een studie volgende aspecten controleren: de initiële deelnemerskenmerken in de verschillende studie-armen, een gelijke verdeling van de kenmerken over de studie-armen, hoeveel deelnemers de studie verlaten (ontbrekende gegevens) en het motief van de studie-uitval. Een pluspunt in studies is de vermelding van de kenmerken van de deelnemers die de studie beëindigden en indien nodig, een vervanging van de ontbrekende gegevens met een statistisch valide methode.

Referenties zie website

Scenario 1: gegevens van alle patiënten zijn beschikbaar.

	Behandeling	Placebo
Vrouwen	40/500	50/500
Mannen	120/500	150/500
	160/1 000	200/1 000
RR = Re/Rc = (160/1 000)/(200/1 000)=0,16/0,2=0,80		

Scenario 2: de gegevens van alle vrouwen ontbreken.

	Behandeling	Placebo
Vrouwen	-	50/500
Mannen	120/500	150/500
	120/500	200/1 000
RR = Re/Rc = (120/500)/(200/1 000)=0,24/0,2=1,20		

Scenario 3: in iedere studie-arm bedraagt de studie-uitval 25%.

	Behandeling	Placebo
Vrouwen	20/250	50/500
Mannen	120/500	75/250
	140/750	125/750
RR = Re/Rc = (140/750)/(125/750)=0,187/0,167=1,12		