

In deze rubriek brengt de redactie korte teksten over gangbare begrippen in Evidence-Based Medicine (EBM). Dit is het zesde artikel in de reeks over meta-analyses, publicatiebias, heterogeniteit van studies, methodologische kwaliteit van meta-analyses en het kritisch lezen van een meta-analyse.

Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken...

P. Chevalier

Chan et al. evalueerden het preventieve effect van de toevoeging van een protonpomp-inhibitor aan een COXIB¹. In hun RCT stelden ze een studieuitval vast van 6% in de celecoxib- + esomeprazolgroep en van 7% in de celecoxib- + placebogroep. Op het voorziene einde van de studie (na 13 maanden) waren er dus 'ontbrekende' gegevens. Met het oog op een zo goed mogelijke analyse van de resultaten, voerden de auteurs een intention to treat analyse uit en probeerden ze de ontbrekende gegevens te vervangen aan de hand van de techniek 'Last Observation Carried Forward' (LOCF)¹. Die techniek bestaat erin om de laatste observatie van elke deelnemer te beschouwen als zijn 'definitief' resultaat, zelfs al valt het moment van deze laatste observatie niet samen met het voorziene moment van de meting. Kunnen ontbrekende gegevens de resultaten van een studie beïnvloeden? Is de techniek van LOCF om de ontbrekende gegevens te vervangen valide en betrouwbaar?

Ontbrekende gegevens

De invloed van het ontbreken van gegevens op de power van de studie is duidelijk. Wanneer onderzoekers het aantal personen berekenen voor een steekproef, kunnen ze een marge inlassen, afhankelijk van de voorziene studieuitval, om ervoor te zorgen dat de power van de studie niet ondermijnd zal worden. De auteurs moeten de studieuitval dus correct inschatten en erop toezien dat het aantal personen dat de studie verlaat, niet wordt overschreden; zo niet wordt de power van de studie ontoereikend. Het ontbreken van gegevens heeft nog een ander, complexer probleem tot gevolg. Wanneer gegevens ontbreken voor enkele (verschillende) variabelen voor enkele (verschillende) personen, kunnen de resultaten van een (multipeleregressie) analyse (die tracht te bepalen welke variabelen het meest de resultaten beïnvloeden) vertekend worden. Een zeer grote steekproef minimaliseert ook dit probleem².

Een hoog aantal geïncludeerde personen lost echter een ander probleem niet op: de vaak uiteenlopende redenen waarom personen de studie stopzetten. Een deelnemer aan de studie kan van mening zijn dat hij/zij niet verbeterd is (vaak omwille van een minder goede therapietrouw) en gaat een andere behandeling zoeken³. Indien de helft van de personen de studie stopzet omdat de behandeling niet effectief is en wanneer behandeling 1 effectiever is dan behandeling 2, zal de grootte van het verschil in resultaten kleiner uitvallen. Iemand kan de studie ook verlaten omwille van ondraaglijke ongewenste effecten, soms in functie van de dosis van het geneesmiddel³. Omgekeerd kunnen deelnemers de studie verlaten omdat ze zich beter voelen en het niet nuttig vinden om zich aan te melden voor een controlebezoek. Wanneer van alle personen die hun behandeling staken, de helft stopt omwille van dit motief, zal ook hier de grootte van het verschil in resultaat kleiner zijn². Als naargelang de groep het motief om de studie te stoppen verschilt en vooral wanneer het percentage studieuitval verschilt, kan dit de resultaten in de ene of de andere richting vertekenen. Het is dus interessant om de motieven voor het stopzetten van de studie te analyseren en na te gaan of het percentage uitval vergelijkbaar is in de verschillende studie-armen. Elke asymmetrie bemoeilijkt namelijk de interpretatie van de resultaten

De ontbrekende gegevens vervangen?

De gemakkelijkste manier om ontbrekende gegevens te vervangen is LOCF. Deze techniek krijgt nochtans veel kritiek³⁻⁵. In het geval van een vergelijkbaar percentage studieverlaters in de actieve groep en in de placebogroep wordt over het algemeen de grootte van het effect onderschat door LOCF. Een niet-vergelijkbaar aandeel kan de resultaten vertekenen in de ene of in de andere richting. Statistici hebben verschillende technieken ontwikkeld, gebaseerd op de hypothese dat de gegevens bij toeval ontbreken (MAR - Missing At Random: het ontbreken staat in verband met de ene of de andere variabele maar niet met het resultaat): benaderingen gebaseerd op de likelihood ratio, gewogen schattingen of, meer gebruikt, de 'multiple imputation'. De zwakte van dergelijke analyses bestaat erin dat het in de meeste gevallen onmogelijk is om te verifiëren of de gegevens wel degelijk bij toeval ontbreken en niet omwille van een andere reden (NMAR - Not Missing At Random: het ontbreken als gevolg van de pathologie of de interventie, bv. gebrek aan effectiviteit, ongewenste effecten, therapietrouw). Enkele experts stellen dus voor om deze analyses te beschouwen als sensitiviteitsanalyses⁴. In deze optiek stelde Sackett⁵ een 'worst-case-scenario' voor, te vergelijken met een model dat patiënten met ontbrekende gegevens uitsluit. Dit 'worst-case-scenario' gaat uit van de hypothese

Het aandeel van ontbrekende gegevens in een studie evalueren is belangrijk om de resultaten te interpreteren. Vooral elke asymmetrie tussen de behandelingsarmen moet aansporen tot voorzichtigheid. Om het effect van deze ontbrekende gegevens te corrigeren kan men statistische technieken gebruiken die beter uitgewerkt zijn dan LOCF. Deze technieken situeren zich op het niveau van sensitiviteitsanalyses.

dat in de interventiegroep alle patiënten met ontbrekende gegevens de primaire uitkomstmaat vertonen (met een pejoratief effect op het resultaat van deze groep), terwijl in de placebogroep geen enkele patiënt met ontbrekende gegevens de primaire uitkomstmaat vertoont (wat globaal genomen het gemiddelde resultaat van deze groep verbetert). Hij erkent dat het merendeel van zijn collega's dit model als extreem beschouwen en dat ook dit type van hypothese kan leiden tot een onjuiste interpretatie. De complexere methode van 'multiple imputation' kan echter rekenen op méér bijval bij de experts.

Referenties

1. Chevalier P. Preventie van recidiverend ulcus: COXIB of COXIB + PPI? *Minerva* 2007;6(8):132-3.
2. Streiner DL. The case of the missing data: methods of dealing with dropouts and other research vagaries. *Can J Psychiatry* 2002;47:68-75.
3. Streiner DL. Missing data and the trouble with LOCF. *Evid Based Ment Health* 2008;1:3-5.
4. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DC, et al; STROBE initiative. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2007;147:W163-94.
5. Lane P. Handling drop-out in longitudinal clinical trials: a comparison of the LOCF and MMRM approaches. *Pharm Stat* 2008;7:93-106.
6. Sackett DL. Decide how to handle missing data in the analysis. In Haynes RB, Sackett DL, Cuyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology. How to do clinical practice research*. Lippincott Williams & Wilkins edition 2006; 496 pp.