

Intention to treat analyse

P. Chevalier

Een gerandomiseerd en gecontroleerd studie-opzet is de beste garantie om bias te vermijden bij de evaluatie van een behandeling. Door de randomisatie is het mogelijk studie-armen te bekomen met dezelfde kenmerken zodat de onderzochte behandeling en de controlebehandeling de enige verschillpunten uitmaken¹. Op die manier kunnen we elk verschil in resultaten (werkzaamheid, ongewenste effecten) toekennen aan de onderzochte behandeling. Naargelang de studies volgen minder of meer patiënten het protocol niet. Dit gebeurt omwille van diverse redenen zoals vroegtijdige stopzetting van de actieve behandeling (withdrawal), slechte therapietrouw (compliance), toepassing van de behandeling uit een andere studie-arm (cross-over), geen follow-up gegevens beschikbaar (lost to follow-up) of geen resultaten beschikbaar (missing data). Wanneer een patiënt de studie stopzet, om welke reden ook, noemen we dat 'drop out'. De bias die ontstaat door de exclusie van deze patiënten in de loop van een studie, noemen we 'attrition bias'. Deze vorm van vertekening kunnen we remediëren door voor de analyse van de gegevens twee technieken te combineren: een intention to treat analyse met vervanging van de ontbrekende gegevens².

Het verschil tussen intention to treat analyse en per protocolanalyse

Illustratie 1

Minerva bespreekt in dit nummer de resultaten van een RCT waarbij de auteurs het nut van een antibioticumbehandeling als eerstekeuzebehandeling vergeleken met chirurgie bij acute appendicitis³. In de antibioticumgroep werd 48% van de patiënten uiteindelijk toch onmiddellijk geopereerd. Bij de patiënten in de chirurgiegroep kreeg 8% antibiotica in plaats van een chirurgische interventie. In de per protocolanalyse waren antibiotica effectief bij 90,8% van de patiënten en chirurgie bij 89,2% op het vlak van hospitalisatieduur (geen significant verschil). Bij intention to treat analyse was de effectiviteit respectievelijk 48% en 85%.

Voordelen van intention to treat analyse

Bij een intention to treat analyse analyseert men de resultaten van de patiënten volgens de interventie waar ze initieel aan toegewezen waren, ongeacht of ze de toegewezen behandeling volgden en ongeacht hun evolutie in de studie. Dit is verschillend van een per protocolanalyse waarbij alle patiënten die niet strikt beantwoorden aan de in het protocol vastgelegde criteria, worden uitgesloten bij de analyse. Waarom geniet een intention to treat analyse, op enkele uitzonderingen na, de voorkeur? Vooreerst behoudt een intention to treat analyse de oorspronkelijke verdeling van de randomisatie. Afwijkingen van het protocol kunnen te wijten zijn aan het effect van de behandeling. Zo kan een patiënt zijn behandeling stopzetten omwille van onvoldoende effect of omwille van ongewenste effecten. Bij een per protocolanalyse sluit men de resultaten van deze patiënten uit op basis van informatie na randomisatie. Dat komt neer op een post-hoc selectie van de resultaten. De garantie van de randomisatie geldt dus niet meer voor de geselecteerde 'subgroep'. Dat heeft een vertekening van de resultaten voor gevolg. Een intention to treat analyse daarentegen behoudt de initiële vergelijking tussen de studie-armen. Verder weerspiegelt een intention to treat analyse beter het effect van de behandeling in de dagelijkse praktijk. Een per protocolanalyse kan de patiënten die niet therapietrouw zijn (bv. deze die minder dan 80% van het te evalueren geneesmiddel namen) of deze die de behandeling van de andere onderzoeksgroep kregen, uitsluiten uit de analyse. Deze vorm van analyse geeft beter het absolute effect weer van de behandeling (bv. farmacologisch of chirurgisch). Een intention to treat analyse daarentegen weerspiegelt beter het effect in de dagelijkse praktijk waar patiënten minder therapietrouw zijn en waar therapeutische opties kunnen veranderen (cross-over). Op die manier is de intention to treat analyse de meest relevante omdat ze het klinische effect evalueert in omstandigheden die best overeenkomen met de dagelijkse praktijk. In het voorbeeld hierboven weerspiegelt de intention to treat analyse de dagelijkse realiteit van de therapeutische keuze tussen antibiotica ('nieuwe' te evalueren behandeling) en chirurgie (conventionele behandeling). De keuze van de chirurg (32%) of van de patiënt (13%) voor een chirurgische interventie in de antibioticumgroep wijst er op hoe moeilijk het is een nieuwe behandeling toe te passen in de praktijk (in dit geval in een studiecontext, daarbuiten waarschijnlijk nóg moeilijker).

Het nut om de twee analyses uit te voeren

Illustratie 2

Ook door niet strikt het studieprotocol te volgen en door patiëntenuitval omwille van het stopzetten van de studie, kan bias ontstaan. Een intention to treat analyse kan deze bias vermijden. Deze analyse kunnen we echter aanvullen met een per protocolanalyse waarmee we beter het theoretische effect van een behandeling kunnen inschatten, weliswaar in optimale omstandigheden wat niet overeenkomt met de realiteit. Er is wel een uitzondering. Bij non-inferioriteitsstudies is het noodzakelijk om een per protocolanalyse uit te voeren⁴. Bij non-inferioriteitsstudies met een complex protocol waarbij het non-inferioriteitsopzet overgaat in een superioriteitsopzet⁵, moeten beide analyses toegepast worden.

Vervangen van ontbrekende gegevens

Als voor sommige patiënten gegevens ontbreken, is het nodig de niet beschikbare gegevens te vervangen, om 'attrition bias' te vermijden. Deze procedure is reeds besproken in Minerva⁶.

Nüesch et al. publiceerden in 2009⁷ een onderzoek waarbij ze aantoonde dat de inclusie van studies zonder intention to treat analyse (dus zonder de uitgevallen patiënten) de resultaten van de meta-analyse beïnvloedt. Zij wijzen er op dat auteurs van een publicatie dit aspect niet steeds evalueren.

Referenties

1. Guyatt G, Devereaux PJ. The principle of intention-to-treat. In Guyatt G, Rennie D, Hayward R. User's guide to the medical literature. AMA, 2002.
2. Cucherat M. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/
3. Chevalier P. Acute appendicitis: antibiotica een alternatief voor appendectomie? *Minerva* 2010;9(1):2-3.
4. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
5. Chevalier P. Na majeure electieve orthopedische ingreep: eerder rivaroxaban dan een heparine met laag moleculair gewicht? *Minerva* 2008;7(10):148-9.
6. Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.
7. Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S, et al. The effects of excluding patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2009;339:b3244.