



‘Modified intention to treat’-analyse leidt versus de standaard ‘intention to treat’-analyse tot een overschatting van het behandelingseffect

Een kritische blik op het effect van edoxaban, een nieuw oraal anticoagulans, versus warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie

Referentie

Abraha I, Cherubini A, Cozzolino F, et al. Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ* 2015;350:h2445.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

In dit nummer van Minerva bespreken we een studie over het effect van edoxaban versus warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie (1,2). De modified intention to treat (mITT)-analyse geeft een statistisch significant verschil aan in de resultaten, terwijl de resultaten van de klassieke intention to treat-analyse (ITT) geen statistisch significant verschil aangeven. In de mITT-analyse is slechts een deel van de gerandomiseerde patiënten geïncludeerd. Een ITT-analyse neemt alle gerandomiseerde patiënten op in de analyse. Voor een non-inferioriteitsstudie zoals de edoxabanstudie is overigens een per protocol-analyse vereist die de auteurs in dit geval niet vermelden. Een per protocol-analyse sluit alle patiënten uit die niet strikt voldoen aan de in het onderzoeksprotocol vooropgestelde criteria. Welke invloed heeft het soort intention to treat-analyse (standaard of afwijkend) op de studieresultaten?

‘Intention to treat’ en ‘modified intention to treat’

Bij een intention to treat-analyse analyseert men alle patiënten in functie van de oorspronkelijke randomisatiegroep, ongeacht of ze de toegewezen behandeling volgden en ongeacht hun evolutie tijdens de studie. In de reeks EBM-concepten publiceerden we al een gedetailleerd artikel over het intention to treat-principe (3). In andere artikels uit dezelfde reeks wezen we ook op de noodzaak om bij een ITT-analyse de ontbrekende gegevens te verwerken volgens een correcte multi-pele imputatie (4,5).

Wanneer onderzoekers een aantal gerandomiseerde patiënten niet opnemen in de analyse, betekent dit dat het om een mITT-analyse gaat. Men kan op verschillende manieren wijzigingen aanbrengen aan een intention to treat-analyse en Minerva wees er al eerder op dat er dikwijls meer dan één afwijking aanwezig is (6). Iedere afwijking verhoogt het risico van een verstoring van het oorspronkelijke evenwicht van de randomisatie en hoe meer afwijkingen, hoe groter het risico. In sommige publicaties geven de auteurs duidelijk aan dat ze een mITT-analyse gebruikten. Andere auteurs doen dit niet, maar vermelden dat ze afweken van een strikte ITT-analyse (bv. door alleen de patiënten te includeren die slechts 1 dosis namen van het onderzochte geneesmiddel of van het vergelijkingsproduct). Nog andere auteurs verduidelijken niet of ze de resultaten analyseerden volgens het ITT-principe.

‘Modified intention to treat’ versus ‘intention to treat’: toename van de effectgrootte

Wijzigt een mITT-analyse de resultaten in vergelijking met een ITT-analyse?

Abraha et al. publiceerden in 2015 een meta-epidemiologische studie in de *BMJ* over het effect van afwijkingen van de ITT-analyse (7). De auteurs tonen aan dat een mITT-analyse leidt tot een

overschatting van het effect van een behandeling in vergelijking met een klassieke ITT-analyse. Ze gebruikten hiervoor een meta-epidemiologische analyse, een techniek die we in vroegere besprekingen van Minerva al toelichtten (8,9). Met deze statistische techniek is het mogelijk om na te gaan of een primair studiekenmerk een bron van bias kan vormen. Abraha et al. vergeleken het studiekenmerk mITT met het studiekenmerk ITT (of geen vermelding van een ITT-analyse). Ze zochten in PubMed naar alle (gepubliceerde) systematische reviews met meta-analyse en met binaire uitkomsten. De publicaties moesten minstens 1 studie bevatten met een afwijking van de standaard ITT-analyse. Per zoekjaar selecteerden ze at random 5% van de reviews. Finaal includeerden ze 310 primaire studies in hun evaluatie, waarvan 27% met een ITT-analyse, 38% met een mITT-analyse en 35% zonder enige vermelding van een ITT-analyse. Op die manier konden ze 322 vergelijkingen analyseren. Ze drukten de resultaten uit in odds ratio's en gaven vervolgens de gemiddelde ratio van deze odds ratio's ('ratio of odds ratio', ROR). Een ROR<1 wijst op een grotere effectschatting in de mITT-studies in vergelijking met de andere soorten studies (klassieke ITT of geen ITT-analyse vermeld). Na correctie van de vergelijkingen voor het gebruik van een placebogroep, de steekproefgrootte, het type centrum dat de studie uitvoerde, items die een risico van bias vormden, exclusies na de randomisatie, financiering en publicatiebias, kwamen de auteurs tot een ROR van 0,80 (95% BI van 0,69 tot 0,94; p=0,005) voor de werkzaamheid van de behandeling op basis van een mITT-analyse versus de werkzaamheid op basis van een ITT-analyse. Dat betekent een effectoverschatting van 20%. Tussen mITT-studies en niet-ITT-studies was er geen significant verschil.

Voorbeeld: de studie over het effect van edoxaban versus warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie

In de studie over edoxaban versus warfarine in dit nummer van Minerva passen de auteurs zowel een klassieke intention to treat-analyse toe als een modified intention to treat-analyse. In de modified intention to treat-analyse zijn alleen de patiënten opgenomen die tijdens de behandelingsduur minstens 1 dosis van het studiegeneesmiddel namen (terwijl de intention to treat-analyse rekening hield met de resultaten van de volledige studieduur). In hun publicatie geven ze in tabelvorm de resultaten weer van beide soorten analyses. We nemen hieronder de resultaten over voor de tijd tot het eerste ischemisch of hemorragisch CVA of het eerste systemisch embolus (primaire uitkomst van werkzaamheid).

	Soort analyse	
	intention to treat	modified intention to treat
Hoge dosis edoxaban versus warfarine	HR 0,87 95% BI van 0,73 tot 1,04 p=0,08	HR 0,79 95% BI van 0,63 tot 0,99 p<0,001
Lage dosis edoxaban versus warfarine	HR 1,13 95% BI van 0,96 tot 1,34 p=0,10	HR 1,07 95% BI van 0,87 tot 1,31 p=0,005

Zowel in hun abstract als in hun discussiegedeelte vermelden de auteurs dat er voor de hoge dosis edoxaban een tendens is tot superioriteit op het vlak van werkzaamheid versus warfarine. Uit bovenstaande tabel blijkt echter dat de resultaten van de intention tot treat-analyse voor de volledige studieduur statistisch niet significant zijn (HR 0,87; 95% BI van 0,73 tot 1,04; p=0,08).

Besluit

Deze meta-epidemiologische analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat het nodig is om bij het lezen van een studie telkens na te gaan of deze wel degelijk uitgevoerd is volgens het intention to treat-principe. Auteurs van meta-analyses zouden bij afwijkingen van de intention to treat-analyse een onderscheid moeten maken (sensitiviteitsanalyse) tussen de studies met mITT-analyses en de studies met ITT-analyses. Deze meta-epidemiologische studie toont aan dat mITT-analyses gemiddeld tot gunstiger resultaten leiden dan ITT-analyses.

Referenties

1. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104
2. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: heeft edoxaban een meerwaarde boven warfarine? *Minerva* 2016;15(1):4-8.
3. Chevalier P. Intention to treat analyse. *Minerva* 2010;9(1):12.
4. Chevalier P. Wel of geen LOCF ? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.
5. Chevalier P. Hoe omgaan met ontbrekende gegevens in RCT's? *Minerva* 2015;14(5):63.
6. Chevalier P. Modified intention to treat analyse. *Minerva* 2011;10(2):25.
7. Abraha I, Cherubini A, Cozzolino F, et al. Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ* 2015;350:h2445.
8. Chevalier P. Unicenter versus multicenter studies: is er een verschil in therapeutisch effect? *Minerva* 2011;10(10):129.
9. Chevalier P. Intermediaire uitkomstmaten versus klinisch relevante uitkomstmaten : verschil in effectgrootte ? *Minerva* 2014;13(9):116.