

Immortal time bias

P. Chevalier

Omschrijving

Het gaat hier om selectiebias (of classificatiebias) die in observationeel onderzoek ook wel 'survivor treatment selection bias' of 'survival bias' wordt genoemd: zowel pausen als Oscar-winnaars moeten voldoende lang leven vooraleer ze kunnen verkozen worden. Vervolgens bevestigen dat deze personen gemiddeld langer leven dan hun mededingers is niet (altijd) correct. In recent cohortonderzoek spreekt men eerder van 'immortal time bias'. Deze vorm van bias ontstaat wanneer in het onderzoeksprotocol en in de analyse van de studieresultaten de opvolgingsperiode en de behandelingsstatus niet correct geïdentificeerd zijn. 'Immortal time' verwijst naar de tijdsperiode tussen de inclusie in een cohort en de blootstelling aan een interventie. We spreken over misclassificatie van de 'immortal time' wanneer deze 'wachterperiode' in de behandelde groep verkeerdelijk als behandelingsperiode wordt aanzien. We spreken over selectiebias door exclusie van de 'immortal time' periode, wanneer onderzoekers de gegevens van deze periode in de behandelde groep onterecht uit de analyse werven. Indien de start van een behandeling bepaalt of iemand al dan niet deelneemt aan de studie, moet deze persoon op dat ogenblik nog in leven zijn en mag hij/zij de te evalueren gebeurtenis nog niet hebben doorgemaakt. Indien men de periode voorafgaand aan de behandeling in de behandelde groep wel als behandelingsperiode classificeert of als een 'te negeren' periode (in zekere zin 'immortal time'), ontstaat er een vertekening ten opzichte van de niet-behandelde groep.

Niet-correcte resultaten

In een systematisch literatuuroverzicht over dit probleem vonden Suissa et al. in 2007 twintig gepubliceerde observationele studies waarbij ze immortal time bias vaststelden⁴. De resultaten van deze studies toonden aan dat verschillende geneesmiddelen zeer veilig en werkzaam waren op het vlak van mortaliteit en morbiditeit. In alle studies stelden de auteurs een 'immortal time' bias vast. Ze toonden aan hoe de resultaten kunnen verschillen naargelang men al of niet rekening houdt met deze vorm van bias. Zonder correctie voor 'immortal time' bias verminderden gastro-intestinale geneesmiddelen en bèta-2-mimetica de mortaliteit door eender welke oorzaak bij 3 315 Canadese COPD-patiënten: rate ratio van resp. 0,73 (95% BI van 0,57 tot 0,93) en 0,78 (95% BI van 0,61 tot 0,99). Wanneer de auteurs wel corrigeerden voor 'immortal time' bias, vonden ze geen enkel statistisch significant verschil meer: rate ratio van resp. 0,98 (95% BI van 0,77 tot 1,25) en van 0,94 (95% BI van 0,73 tot 1,20).

Lévesque et al.⁵ analyseerden in 2010 opnieuw de gegevens van een oudere studie⁶ en stelden hetzelfde verschil in resultaten vast. In deze oudere studie was aangetoond dat minimum één jaar statinegebruik de progressie verminderde van diabetes naar insuliner therapie bij patiënten die orale antidiabetica gebruikten (gegevens uit een Canadese cohortstudie): HR 0,74 (95% van 0,56 tot 0,97)⁶. Lévesque et al. analyseerden de studie opnieuw door gebruik te maken van dezelfde databank en dezelfde inclusiecriteria. Zonder correctie voor 'immortal time' bias berekenden ze een HR van 0,75 (95% BI van 0,58 tot 0,97). Wanneer de onderzoekers de werkelijke behandelingsperiode en alle gegevens van de groep met en de groep zonder statines in rekening brachten, bedroeg de HR 1,97 (95% BI van 1,53 tot 2,52). Dat bete-

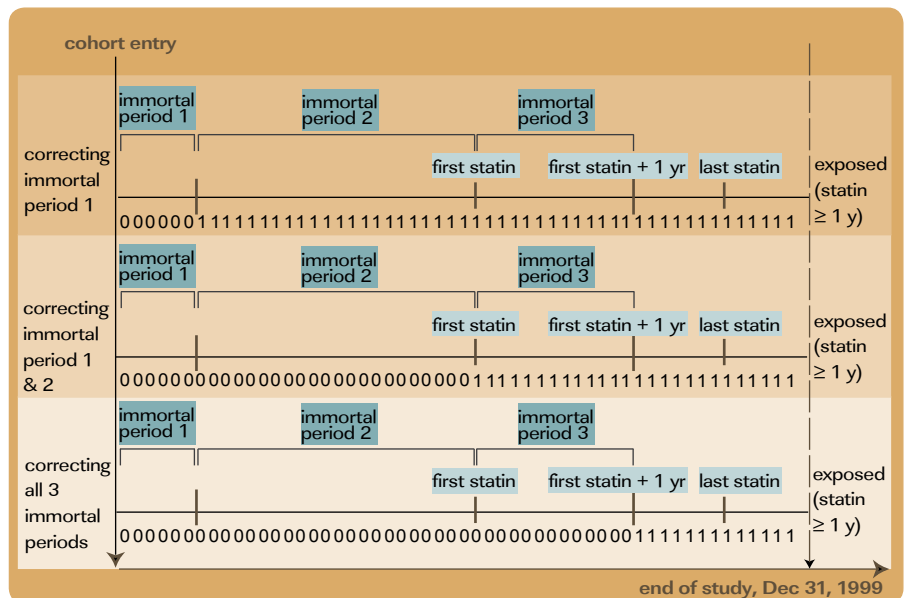
Reeds in 1985 ontdekte men een vorm van vertekening in de bewering dat een paus langer leeft dan een kunstenaar^{1,2}. Recenter is eveneens bias aangetoond in de uitspraak dat Oscar-winnaars langer leven dan hun niet-verkozen mededingers³.

kent dat het risico om te evolueren naar insuliner therapie verhoogde bij gebruik van statines. Deze resultaten komen overeen met wat men als clinicus zou verwachten: patiënten met progressieve diabetes (nood aan insuline) hebben meer risico van cardiovasculaire pathologie, een indicatie voor statines.

Hieronder vindt u een grafische weergave van de correcties voor 'immortal time' bias.

Correctie mogelijk?

Indien er een kans bestaat op 'immortal time' bias, is het niet aangewezen om een intention to treat analyse uit te voeren. Het is mogelijk om in de analyse te corrigeren voor deze vorm van vertekening, maar de techniek is complex. Experts stellen voor om in dit geval eerder een case-control analyse van de steekproef uit te voeren.



Figuur. Replicatie van de cohortstudie van Yee et al., die aantoonde dat minimum één jaar statinegebruik de progressie naar insuliner therapie verminderde bij patiënten die orale antidiabetica gebruikten (bron: Lévesque et al.⁷): analyse met correctie voor drie 'immortal time' periodes.

- ~ Bovenaan (correctie 'immortal time' 1): de eerste zes maanden van de opvolging, waarin statinegebruik niet was toegestaan, bestempelt men als 'immortal time', vermits de deelnemers deze periode moesten overleven om te kunnen deelnemen aan de cohortstudie. Wanneer men deze deelnemers beschouwt als 'behandeld' [1], is er sprake van misclassificatie. In de gecorrigeerde analyse rekent men deze deelnemers bij de 'niet-blootgestelde' groep [0].
- ~ Midden (correctie 'immortal time' 1 & 2): hier gebeurt een supplementaire correctie voor 'immortal time' periode 2. Dat is de periode waarin de deelnemers geen statine krijgen (de tijd tussen het einde van de exclusieperiode voor statines en het eerste statinevoorschrift).
- ~ Onderaan (correctie voor de drie 'immortal time' periodes): een volledig eerste jaar statinegebruik is volgens het studieprotocol de voorwaarde om in het cohort opgenomen te kunnen worden: deze periode moet men classificeren als een opvolgingsperiode zonder blootstelling ([0]).

Referenties: zie www.minerva-ebm.be