

## Modified intention to treat analyse

P. Chevalier

In de rubriek 'EBM-begrippen' besprak Minerva in 2010 het principe van intention to treat analyse<sup>1</sup>. Bij een intention to treat analyse (ITT) analyseert men de deelnemers volgens de groep waaraan ze oorspronkelijk werden toegewezen, ongeacht of ze de toegewezen behandeling volgden en ongeacht hun evolutie in de studie. Een ITT-analyse is niet hetzelfde als een per protocol analyse waarbij men alle patiënten die strikt genomen niet aan de in het protocol vastgelegde criteria beantwoorden, uit de analyse weert. De voorkeur gaat, op enkele uitzonderingen na, naar een ITT-analyse omdat deze analyse de oorspronkelijke verdeling van kenmerken bij de randomisatie behoudt en omdat ze ook het best het effect in de dagelijkse praktijk weerspiegelt, dus op het terrein waar de behandeling zal toegepast worden. Om 'attrition bias' te vermijden, is het nodig om bij de intention to treat analyse de ontbrekende gegevens te vervangen<sup>2</sup>, zoals reeds eerder in Minerva uitgelegd<sup>1</sup>.

In 2009 publiceerde Minerva de bespreking van een RCT over het nut van metformine bij zwangerschapsdiabetes<sup>3,4</sup>. In deze RCT gebruikten de auteurs een modified intention to treat analyse (mITT). Ze excludeerden hierbij een aantal vrouwen van wie ze vermelden dat 'de gegevens niet beschikbaar waren na de randomisatie'. Is dat de enige aanleiding om een mITT-analyse uit te voeren? Is dit een correcte procedure en wordt ze frequent toegepast? De BMJ publiceerde in 2010 een systematisch literatuuroverzicht over het gebruik van mITT-analyses in RCT's die zijn opgenomen in talrijke databanken vanaf hun ontstaan tot december 2006<sup>5</sup>.

### Mogelijke wijzigingen van een echte intention to treat analyse

Wijzigingen aanbrengen aan een strikte intention to treat analyse en deze classificeren als modified intention to treat analyse komt zeer vaak voor. Wijzigingen hebben betrekking op verschillende elementen van de klinische studie. De behandeling: alleen patiënten die minstens één dosis of zes! doses van het onderzochte geneesmiddel kregen. De initiële evaluatie: alleen inclusie van patiënten met basisgegevens. De beoogde aandoening: exclusie na randomisatie van patiënten die eigenlijk niet geïncludeerd hadden mogen worden omdat een specifieke aandoening of diagnose niet aanwezig was bij inclusie, m.a.w. het niet-respecteren van de inclusiecriteria. Evaluatie na de basismeting: alleen inclusie van patiënten met minstens één evaluatie bij opvolging terwijl meer evaluaties voorzien waren. De opvolging: exclusie van patiënten zonder opvolgingsbezoeken. De auteurs van deze review stellen vast dat het gebruik van mITT-analyses in belangrijke mate toeneemt en dat er soms meer dan één afwijking van het protocol aanwezig is: 40% van de studies bevatte twee afwijkingen, 14% drie en 1% vijf afwijkingen. De wijzigingen hebben meestal betrekking op de behandeling en in 70% van de gevallen is er tegelijkertijd ook een andere afwijking aanwezig.

### Nadelige gevolgen

De auteurs menen dat de terminologie 'modified intention to treat' zeer verwarrend kan zijn. Als het gaat om exclusie van patiënten met ontbrekende gegevens, toont dit in feite aan dat de auteurs niet in staat zijn om de ontbrekende gegevens op een juiste manier te verwerken. We weten dat hiervoor technieken bestaan waardoor het mogelijk is om bij een ITT-analyse 'attrition bias' te vermijden<sup>6</sup>. Het probleem is dat het hier gaat om

verschillende soorten ontbrekende gegevens (basisgegevens, ontbrekende gegevens op het einde van de studie, stopzetting van de opvolging) die vaak niet goed beschreven zijn en waarbij ook dikwijls andere afwijkingen van de ITT-analyse voorkomen. Afwijkingen van het protocol kunnen inhouden dat de behandeling niet gestart of niet volledig afgewerkt werd, dat de inclusiecriteria niet gerespecteerd werden, dat patiënten overleden zijn of een uitkomstmaat doormaakten vóór inname van het geneesmiddel. Deze protocolafwijkingen zijn vaak met elkaar verbonden en voor de geëxcludeerde patiënten vermeldt men de resultaten van de uitkomstmaten niet. Als de frequentie en de redenen van exclusie verschillen naargelang de studie-arm, is de randomisatie niet meer correct vermits deze post hoc selectie gebaseerd is op observaties na de randomisatie. De patiënten wiens resultaten men analyseert komen niet meer overeen met de populatie vóór de randomisatie. De kenmerken van de randomisatie zijn dus niet meer van toepassing op deze geselecteerde subgroep<sup>2</sup>.

In het algemeen is de exclusie van deelnemers niet compatibel met een intention to treat analyse. Studies met modified intention to treat analyse opnemen in een meta-analyse, zelfs als het gaat om een klein aantal geëxcludeerde deelnemers, kan de resultaten van de meta-analyse vertekenen, zowel in de ene als in de andere richting.

### Referenties

1. Chevalier P. Intention to treat analyse. *Minerva* 2010;9(1):12.
2. Cucherat M. Le contrôle du biais d'attrition : analyse en intention de traiter et remplacement des données manquantes. <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/ITT%20remplacement%20onnee%20manquante.htm> (geraadpleegd 7 oktober 2010).
3. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al; MiC Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
4. Van Pottelbergh I, Poelman T. Metformine bij zwangerschapsdiabetes? *Minerva* 2009;8(6):80-1.
5. Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2010;340:c2697.
6. Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.