

<http://hdl.handle.net/1765/118660>



Samenvatting

In **hoofdstuk 1**, de algemene inleiding, wordt de achtergrond van het onderzoek uiteengezet en worden het doel en de onderzoeksvragen die in dit proefschrift worden beantwoord beschreven. Gerandomiseerde klinische studies (RCT's) bieden het meest betrouwbare bewijs van de effectiviteit van medische interventies. Specifieke uitdagingen met betrekking tot efficiëntie doen zich voor bij het uitvoeren van RCT's bij zeldzame ziekten in heterogene populaties. Ondanks de willekeurige toewijzing tussen de behandel- en controlegroep in een RCT, kunnen door toeval verschillen in baseline risico op de uitkomst optreden tussen de behandelarmen. Ook kunnen bij ziekten met grote heterogeniteit in natuurlijk ziekteverloop, ernst en uitkomst, kleine verschillen in baseline risico op de uitkomst tussen de behandelarmen van invloed zijn op het geschatte behandel-effect.

Wanneer het uitvoeren van een RCT onmogelijk is, is het quasi-experimentele "regression discontinuity" (RD) design een alternatief epidemiologisch design om de effectiviteit van een medische interventie te onderzoeken. In het RD design wordt de behandeling niet willekeurig toegewezen, zoals in een RCT, maar wordt deze toegewezen aan een subgroep van patiënten, op basis van een afkapwaarde van een baseline variabele. Een subgroep van patiënten onder de cut-off, die geen medische interventie krijgt, wordt beschouwd als de controlegroep. Vanwege de gecontroleerde toewijzing van behandeling in een RD design zijn de niet gemeten factoren tussen de behandel- en controlegroep in evenwicht, net als in een RCT. Een RD design biedt daarom de mogelijkheid om valide schattingen van het behandel-effect te krijgen, wanneer een RCT niet haalbaar is.

Het doel van dit proefschrift was om te onderzoeken wat de voordelen zijn van geavanceerde statistische analyses, om behandel-effecten met RTC's in heterogene ziektes te schatten (deel I, hoofdstuk 2, 3 en 4). Daarnaast werd de validiteit en betrouwbaarheid van het RD design om causale behandel-effecten te schatten, in vergelijking met een RCT, onderzocht (deel II, hoofdstuk 5, 6 en 7).

In **hoofdstuk 2** wordt beschreven dat ziekenhuisopnames voor patiënten met de Guillain Barré-syndroom (GBS) heterogeen zijn, met name wat betreft het aantal transfers en kosten. GBS is een complexe aandoening vanwege de verschillende stadia in het klinische beloop en de diversiteit in klinisch beloop tussen patiënten. De complexiteit wordt weerspiegeld in de hoge frequentie van overplaatsingen tussen afdelingen en ziekenhuizen, vooral kort na de initiële opname. Overplaatsingen binnen en tussen ziekenhuizen kwamen frequent voor: 40% van de patiënten werd ten minste één keer overgeplaatst en de helft daarvan werd binnen twee dagen na opname overgeplaatst. Bovendien was de ziekenhuisopname in 25% mogelijk suboptimaal vanuit een perspectief van kosteneffectiviteit, vanwege opname op een andere afdeling dan (pediatrische) neurologie of IC, opname van mild aangedane patiënten op IC's en overplaatsingen kort na de initiële opname. De gerelateerde kosten waren zeer variabel tussen patiënten en

vooral geassocieerd met de ernst van de ziekte. Bij het ontwerpen van een RCT in GBS moet rekening gehouden worden met de heterogeniteit van de populatie.

In **hoofdstuk 3** bestudeerden we de prognostische waarde van groot extracranieel letsel (MEI) op mortaliteit bij patiënten met traumatisch hersenletsel (TBI). Onze resultaten tonen aan dat MEI een belangrijke prognostische factor is voor mortaliteit bij TBI patiënten. Het prognostische effect is echter afhankelijk van de TBI populatie die bekeken wordt. Ten eerste is de sterkte van het effect afhankelijk van de ernst van het hersenletsel. Het prognostische effect van MEI is groter bij patiënten met een mild TBI. Bovendien vonden we dat het effect afhankelijk is van de tijd van inclusie in een onderzoek. In de registratie data die we in onze studie hebben gebruikt, is MEI sterk geassocieerd met mortaliteit na correctie voor leeftijd, Glasgow Coma Scale motorscore en pupilreactiviteit. In breed geselecteerde observationele studies en een RCT, waaronder TBI patiënten die het vroege stadium na hun letsel overleefden, was de incrementele prognostische waarde van MEI in vergelijking met bekende voorspellers van mortaliteit beperkt. Deze resultaten zijn bijvoorbeeld belangrijk om prognostische variabelen voor 'covariate adjustment' te selecteren, bij het ontwerpen van toekomstige TBI trials. Onze meta-analyse impliceert dat MEI een belangrijke prognostische factor is om voor te corrigeren als het effect van pre-ziekenhuisinterventies wordt onderzocht, omdat in deze studies patiënten geïnccludeerd worden direct vanaf het moment van het optreden van het letsel. Daarentegen zou het minder noodzakelijk zijn om MEI te overwegen mee te nemen in onderzoeken waarin interventies in ziekenhuizen worden beoordeeld, waarin voornamelijk patiënten geïnccludeerd zijn met ernstig hersenletsel die de vroege fase na letsel overleefden.

In **hoofdstuk 4** werden de voordelen van zowel 'covariate adjustment' als 'proportional odds analyse' in RCT's in GBS onderzocht. In theorie leidt het toepassen van 'covariate adjustment' tot extremere (verder weg van $\beta = 0$ of odds ratio = 1) schattingen van behandel-effecten en grotere standaard errors. Inderdaad vonden we verhoogde standaard errors in alle analyses met 'covariate adjustment' vergeleken met ongecorrigeerde analyses. De betere prognose in de behandelgroep verkleinde de schatting van het behandel-effect β na 'covariate adjustment' in de Plasma Exchange vs Intravenous Immunoglobulin (PE vs IVIg) trial. In de IVIg and placebo versus IVIg and Methyl-Prednisolone (MP) (IVIg vs MP) studie had de behandelgroep een lagere kans op een gunstige uitkomst. Daarom leidde 'covariate adjustment' in de IVIg vs MP studie tot een grotere schatting van het behandel-effect β en een kleinere p-waarde. De potentiële winst van 'proportional odds analyse' werd ook onderzocht. 'Proportional odds analyse' schat het behandel-effect op elke afkappunt van de ordinale uitkomstschaal, in tegenstelling tot bij lineaire regressie waar het behandel-effect wordt geschat op het verschil tussen de gemiddelde scores in de beide behandelingsarmen. Omdat de ordinale analyse de volledige ordinale uitkomstschaal gebruikt in plaats van één dichotomie, zal de variabiliteit

kleiner zijn in vergelijking met binaire analyse. Dit werd bevestigd in onze studie, waar de 'proportional odds analyse' resulteerde in lagere standaard errors in vergelijking met de binaire aanpak.

Hoofdstuk 5 beschrijft simulaties en een validatiestudie om de validiteit en efficiëntie van het RD design te onderzoeken met continue uitkomsten, vergeleken met een RCT. In zowel de simulaties als de validatiestudie werden de schattingen van het behandel-effect van een RCT gebruikt als referentie voor een prospectief uitgevoerd RD design. We hebben het behandel-effect geschat met lineaire regressie gecorrigeerd voor de baseline variabele waarop behandeling is toegewezen. Dit deden we zowel met lineaire termen als met 'restric cubic splines' (RCS). Ook gebruikten we lokale lineaire regressiemodellen. In de eerste validatiestudie was het geschatte behandel-effect β van een cardiovasculaire RCT -4.0 mmHg (95% betrouwbaarheidsinterval (CI): -5.4, -2.6) op bloeddruk na 2 jaar. Het geschatte effect in RD was -5.9 mmHg (95% CI: -10.8, -1.0) met RCS adjustment. RD liet verschillende, lokale effecten zien wanneer lokale lineaire regressie werd gebruikt in de analyse. In de tweede RCT waren de RD schattingen van het behandel-effect op het totale cholesterolniveau na 3 maanden vergelijkbaar met de RCT schattingen, maar waren minstens zes keer minder nauwkeurig. We concludeerden dat RD vergelijkbare schattingen van het behandel-effect kan geven in vergelijking met een RCT, maar dit vereist de aanname van een globaal behandel-effect over het de gehele range van de variabele waarop behandeling wordt toebedeeld in RD. Naast een risico van bias in schattingen van het behandel-effect als gevolg van verkeerde aannames, moeten onderzoekers een makkelijkere inclusie van patiënten in een RD design afwegen tegen het aanzienlijke verlies aan precisie bij het overwegen van een onderzoek met RD versus RCT design.

In **hoofdstuk 6** evalueerden we de validiteit en efficiëntie van het RD design voor dichotome uitkomsten in vergelijking met een RCT. We voerden validatie studies uit in drie grote RCT's. Om het RD design na te bootsen, selecteerden we patiënten boven en onder een afkapwaarde (bijv. leeftijd 75 jaar) die in de RCT gerandomiseerd waren naar respectievelijk de behandel- en controlegroep. Met zowel logistische regressiemodellen gecorrigeerd met RCS en 'polynomial' termen, als lokale logistische regressiemodellen schatten we de odds ratio's (ORs) en bijbehorende CI voor de behandeling. In de eerste RCT verhoogde de behandeling de mortaliteit met OR 1.22 (95% CI 1.06 -1.40) in de RCT. De schattingen in de RD designs waren 1.42 (0.94 – 2.16) en 1.13 (0.90 – 1.40) met respectievelijk RCS adjustment en lokale regressie. In de tweede RCT verminderde de behandeling mortaliteit (OR 0.83 (0.72 – 0.95)), met extremere schattingen in de RD analyse (OR 0.57 (0.35 – 0.92) en 0.67 (0.51-0.86)). In de derde RCT werden vergelijkbare RCT- en RD schattingen gevonden, opnieuw met minder precisie in RD designs. We concludeerden dat het RD design vergelijkbare maar aanzienlijk minder nauwkeurige schattingen van het behandel-effect oplevert in vergelijking met een RCT.

Hoewel het RD design valide schattingen van het behandel­effect kan opleveren, is het design inefficiënt. In **hoofdstuk 7** vergeleken we verschillende manieren om behan­deling toe te wijzen om de statistische efficiëntie in RD te vergroten. In Monte Carlo simu­laties, een random ($R^2=0$), laag ($R^2=7\%$) en hoog ($R^2=31\%$) gecorreleerde variabele met uitkomst werd gebruikt om behan­deling toe te wijzen. Dichotome uitkomsten werden gesimuleerd voor patiënten gesam­peled uit de CRASH trial. Het behandel­effect werd geanalyseerd met zowel locale logistische regressie en logistische regressie met splie correctie. Om de relatieve statis­tische efficiëntie te bepalen, werden standard errors (SE) van de verschillende behandel­effect schattingen vergeleken met een schatting uit een RCT met vergelijkbare sample size. Deze procedure werd herhaald in CRASH ($n = 9,554$), als case study. In de simulaties waren de behandel­effecten unbiased. Om dezelfde efficiëntie als een niet-gecorrigeerde RCT te verkrijgen, vereiste RD 2,8 keer zoveel pa­tiënten bij gebruik van een toewijzingsvariabele die niet correleerde met de uitkomst, en ongeveer 3,3 keer zo veel patiënten bij gebruik van een toewijzingsvariabele die sterk correleerde met de uitkomst, gebruik makende van lokale regressie. Vergeleken met een gecorrigeerde RCT was de relatieve efficiëntie niet afhankelijk van de correlatie tussen de toewijzingsvariabele en de uitkomst, aangezien ‘covariate adjustment’ ook de efficiëntie van een RCT beïnvloedt. In de case study werden vergelijkbare resultaten gevonden.

Hoofdstuk 8, richt zich op de implicaties en aanbevelingen bij het ontwerpen van een RCT of RD om de effectiviteit van een medische interventie te onderzoeken. Bij het ontwerpen van een toekomstige RCT in heterogene ziektes bevelen we het volgende aan:

- Met behulp van ‘covariate adjustment’ en ‘proportional odds analyse’ worden de beschikbare onderzoeksgegevens het meest efficiënt gebruikt en wordt voor evenwicht tussen de behandel- en controlegroep gezorgd om betrouwbare en valide schattingen van het behandel­effect te krijgen. Beide methoden dienen worden toegepast in toekomstige trials met zeldzame en heterogene neurologische aandoeningen zoals GBS.
- Om ‘covariate adjustment’ toe te passen in toekomstige studies is een goede kennis van de prognostische waarde van baseline karakteristieken van cruciaal belang, zodat het mogelijk is de variabelen voor ‘covariate adjustment’ van tevoren te specificeren. Deze variabelen kunnen worden geïdentificeerd op basis van klinische ervaring en de wetenschappelijke literatuur over de prognostische waarde van baseline karakteristieken.
- De common OR van een ‘proportional odds analyse’ is een juiste weergave van het effect van de behandeling op een ordinale uitkomst. Bovendien is deze methode efficiënter dan logistische regressie op een dichotomie van de ordinale schaal. Daarom

raden we aan om de volledige ordinale uitkomstschaal te gebruiken in toekomstige onderzoeken met zeldzame en heterogene neurologische aandoeningen.

Wanneer een RCT niet mogelijk is, kan een RD design worden overwogen. Als de effectiviteit van een medische interventie wordt onderzocht heeft een RD design de voorkeur boven een observationele studie. Samenvattende implicaties en aanbevelingen om RD te gebruiken in epidemiologisch en klinisch onderzoek kunnen worden gemaakt:

- In een RD design hebben we volledig inzicht in het mechanisme van toewijzing van de behandeling, in tegenstelling tot in observationele studies. De behandelde en controlepatiënten zijn uitwisselbaar rond de afkapwaarde van de variabele die gebruikt wordt om behandeling toe te wijzen. Dit maakt lokale causale gevolgtrekking mogelijk.
- Het RD design kan vergelijkbare schattingen van het behandeldeffect opleveren in vergelijking met een RCT, maar zijn aanzienlijk minder efficiënt dan de RCT schattingen. Een prospectief RD design vereist veel hogere patiëntaantallen dan RCT's. Een alternatief kan zijn om grote observationele registratiegegevens te gebruiken om een retrospectief RD toe te passen.
- RD schattingen moeten in de eerste plaats worden geïnterpreteerd als lokale behandeldeffecten. Schattingen van het globale behandeldeffect dienen alleen secundair te worden gepresenteerd aan lokale schattingen van het behandeldeffect.
- De relatieve efficiëntie in vergelijking met het behandelingsdeffect in een RCT met 'covariate adjustment' was niet afhankelijk van de correlatie tussen de behandelingsvariabele en de uitkomst, omdat 'covariate adjustment' ook de efficiëntie van een RCT beïnvloedt.
- Bij het opzetten van een prospectieve RD studie bevelen we onderzoekers aan om toewijzingsvariabelen te gebruiken die haalbaar zijn in de klinische praktijk, maar die niet noodzakelijkerwijs een hoge correlatie met de uitkomst hebben, om de patientinlusie te vergemakkelijken en de efficiëntie van het RD design te optimaliseren.