

Terápiák hatásának vizsgálati módszere obszervációs adatokon propenzitás módszerrel

Németh Tibor¹, Berényi Diána¹, Ludányi Zsófia¹, Lang Zsolt¹, Rakonczai Pál¹
¹Healthware Tanácsadó Kft.

Bevezető

RANDOMIZÁLT KÍSÉRLET: Két terápia hatásosságának összehasonlítására gyakori módszer a randomizált kontrollis kísérlet. Ennek során a résztvevők egymástól függetlenül, meghatározott valószínűséggel kerülnek az egyik vagy a másik terápiára.

ELŐNY: Randomizálás nélkül a csoportok eltérő összetétele miatt az összehasonlítás eredménye csak asszociációs mérőszámként értelmezhető. A randomizálás eltüntet a szisztematikus eltérést a két vizsgált csoport között, a terápiák okozta hatás mérhetővé válik.

HÁTRÁNY: Sok esetben nem kivitelezhető anyagi vagy etikai okokból. A randomizálásból adódóan etikai okok miatt az aktív karon csak bizonyos kísérleti terápiák esetén alkalmazható.

PROPENZITÁS: A standard statisztikai eljárások a terápiák hatását nem választják el a karok betegösszetételének hatásától. Az ebből adódó torzítások csökkentésére használhatóak a propenzitás módszerek, melyek célja, hogy obszervációs adatok alapján oksági következtetéseket vonhassunk le.

ELŐNYÖK: A módszer során bármiféle további beavatkozás nélkül csupán megfigyeljük a betegek valós egészségügyi ellátásait.

HÁTRÁNY: Az adatok előkészítése és az eredmények elemzése komplex folyamat. Statisztikai bizonyító ereje kisebb a randomizált kontrollis kísérleténél.

Módszertan

Randomizált kontrollis kísérletek esetén minden kísérleti alany véletlenszerűen sorolnak az egyes terápiákra, obszervációs adatok esetén azonban a betegek az állapotuknak megfelelő kezelést kapják. Egy kiegyensúlyozó érték (balancing score) a megfigyelt magyarázó változók olyan függvénye, melyre feltételezve a megfigyelt magyarázó változók eloszlása megegyezik a két csoportban. Egy konkrét kiegyensúlyozó értékkel rendelkező betegeknél a betegösszetétel a két terápiás csoportban megegyezik, a terápiák hatása közti különbség mérhető, ahogy randomizált kísérletek esetében. Maguk a magyarázó változók természetesen együtt kiegyensúlyozzák a populációt a mért változók szerint, de egyes rétegekbe túl kevés ember kerülhet, előfordulhat, hogy egyes alcsoportokba csak az egyik terápián lévő beteg kerül. Olyan kiegyensúlyozó értéket kell keresnünk, amely segítségével nagyobb csoportokra oszthatjuk a populációt.

MI IS A PROPENZITÁS? A propenzitás az egyes terápiákra kerülés feltételes valószínűsége a kovariánsok megfigyelt értéke mellett. Ez randomizált kontrollis kísérletek esetén egy adott valószínűség, melyet a kísérletvezetők határoznak meg, obszervációs vizsgálatoknál az adatok alapján becsülhető.

BECSLÉSE: A becslésre általános módszer valamilyen regressziós eljárás, például logisztikus regresszió illesztése a bekerülés előtti adatok és az alapján, hogy a beteg melyik terápiára került. A propenzitás egy kiegyensúlyozó érték [1], így egy adott propenzitás érték mellett a két terápiás csoportban a megfigyelt kovariánsok eloszlása megegyezik. Ha elég sok olyan változót mérünk, amelyről feltételezzük, hogy a terápiás csoportba kerülést befolyásolják (például a betegség súlyosságára vonatkozó adatok), akkor a propenzitás segítségével már torzítás nélküli becslést kaphatunk a terápia hatására, mint randomizált kontrollis kísérletek esetén [1]. A propenzitás sok kovariánsból adódó információt egy numerikus változóban egyesít, így a modellünk egyszerűbbé és stabilabbá válik.

LIMITÁCIÓ: A terápiák között átjárhatóság kell legyen, emiatt két gyógyszer hatását, melyeket teljesen különböző betegeknél adnak, nem tudjuk összehasonlítani. Ilyen összehasonlítások randomizált kontrollis kísérletek esetén sem végezhetőek el etikai okokból.

MÓDSZEREK:

- A propenzitás egyik felhasználása a propenzitáson alapuló párosítás. Adott egy szűkebb kezelt, és egy nagyobb kontroll csoport, ilyen esetekben sokszor modellezési vagy anyagi szempontokból mintavételezés szükséges. Általános módszer a kezeltetkezz kontroll betegek párosítása úgy, hogy a két csoportbeli egyének minél hasonlóbbak legyenek. A sok változó a populációt túl kicsi alcsoportokra osztja, ilyen esetekben a megfelelő párok kiválasztása nem egyszerű. A propenzitást felhasználva a párosítást egyetlen numerikus változó alapján tehetjük meg. Mivel a párosítás során csak a terápiát megelőző információt használtunk, a terápiák hatását nem befolyásoltuk.

- Másik felhasználása a terápiák betegösszetétel különbségéből adódó torzítások csökkentésére a betegek alcsoportonkénti vizsgálata, mely során a megfigyelt változók alapján rétegezzük, majd az egyes alcsoportokban összehasonlítjuk a terápiák hatását. Minden kovariáns érték szerint rétegezve az előzőekhez hasonlóan sokszor túl sok alcsoportot kapunk, így előfordulhat, hogy az egyes alcsoportokba csak az egyik terápiából kerülnek egyének, illetve az alacsony betegszám miatt a becslések pontatlanok lesznek, az összehasonlítás nem végezhető el. Ez az elaprózódás a propenzitás segítségével elkerülhető. A konkrét propenzitás értékek a vizsgált populációban sokféleképpen lehetnek, ezért a hasonló propenzitással rendelkező egyéneket csoportosíthatjuk, például propenzitás kvintilisek szerint. Ha a terápiákra kerülést befolyásoló tényezők nagy részét beépítettük az elemzésbe, akkor elérhető, hogy a két terápia hatását propenzitás kvintilisenként összehasonlítsuk, majd megfelelő átlagolással a teljes populáción megbecsüljük a terápiák okozta valódi különbséget.

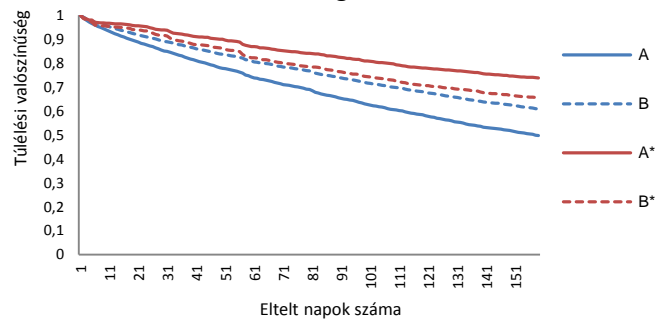
- Regressziós modellek esetén a propenzitás (propenzitás kvintilisek) magyarázó változóként is beépíthetőek, amivel elkerülhető a modell instabilitása a túl sok változó használata miatt.

ELLENŐRZÉS: A propenzitás modell ellenőrzése a két csoport terápiára sorolás előtti jellemzőinek összehasonlításával történik standard statisztikai módszerekkel. Optimális esetben az egyes propenzitás rétegekben a két terápiás csoport betegösszetétele közel megegyezik.

ILLUSZTRÁCIÓ: A fenti módszert illusztrálja a következő szimulációs vizsgálat, amely két terápia (A és B) mortalitásra gyakorolt hatásának összehasonlítására szolgál. Az ábrán a terápia túlélés görbéi láthatók, amelyen a nyers modellt kék szín, a propenzitással adjusztált modellt piros szín jelöli. A táblázatban látható a B terápia A-hoz viszonyított relatív kockázata a nyers és az adjusztált modell esetén. A B terápia kedvezőbb hatását jelzi a 1-nél kisebb relatív kockázat, RR=0,71 (95%CI: 0,56-0,89). Ezt illusztrálja az ábrán, hogy a kék szaggatott vonal (B terápia) a kék folytonos vonal (A terápia) felett helyezkedik el, ám a propenzitással adjusztált modelltől kiderül, hogy ezt az eredményt csak a beteg-összetételbeli különbség okozta.

Modell	B terápia A-hoz viszonyított kockázati rátája	Standard hiba(ln RR)	p-érték
Nyers	0,71	0,12	0,004
Adjusztált (*)	1,39	0,10	0,001

Túlélés görbék



Eredmények

ELMÉLETI ÁTTEKINTÉS [2]: A cikkben elméleti áttekintés után a propenzitás módszerek alkalmazására, és azok ellenőrzésére láthatunk gyakorlati példákat.

GYAKORLATI PÉLDÁK: A Healthware Kft. az utóbbi években szkizofrénia és osteoporosis indikációban végzett túléléselemzés során alkalmazta a fenti módszereket. A propenzitással való adjusztálásnak mindkét esetben jelentős szerepe volt a végső következtetések levonásában.

- **OSTEOPOROSIS [3]:** A jobboldali táblázat a terápiahűség szerint két csoportra (referencia: MPR<20%; MPR>80%) osztva hasonlítja össze a különböző törési események és hospitalizáció kockázatát. Az eredményekből kiderül, hogy a terápiához tartó csoportban kisebb a törés és a hospitalizáció kockázata. A propenzitás módszer alkalmazását követően a két csoport közti különbség megnőtt, több esetben az eredetileg nem szignifikáns eredmények szignifikánssá váltak.

- **SKIZOFRÉNIA [4]:** Antipszichotikum terápiáparókat hasonlítottak össze a terápia megszakításáig eltelt idő szerint. A terápiás karokon eltérő volt a betegsúlyosság, így célszerű volt az elemzés során propenzitás módszert alkalmazni.

Esemény	Nyers kockázati ráta	p-érték	Adjusztált kockázati ráta	p-érték
Minden törés	0,8720	0,0047	0,7931	0,0000
Gerinctörés	0,9489	0,7199	0,8974	0,4746
Csipőtörés	0,5538	0,0000	0,4850	0,0000
Csuklótörés	0,9640	0,5883	0,8698	0,0448
Egyéb törés	0,8823	0,1188	0,8046	0,0087
Töréssel kapcsolatos hospitalizáció	0,7200	0,0000	0,6306	0,0000

Összegzés

Obszervációs adatok esetén a terápiák és a betegösszetétel hatása keveredik. Az alkalmazott terápiát a beteg állapota alapján szakorvos dönti el.

A fent vázolt módszerek segítségével a két hatás szétválasztható, ezáltal a becslés torzítása csökkenthető, a randomizált kontrollis kísérlethez hasonlóan ok-okozati összefüggések tárhatók fel. Amennyiben a propenzitás becsléséhez elegendő magyarázó változó áll rendelkezésre, mindenképpen javasoljuk az asszociációs regressziós összefüggések mellett a propenzitással adjusztált oksági kapcsolatok feltárását.

Hivatkozások

[1] Rosenbaum, P. R. and Rubin, D. B., (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects, *Biometrika*, 70, 41-55.

[2] D'Agostino, R.B. (1998). Tutorial in biostatistics: Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statistics in Medicine*, 17, 2265-2281.

[3] Comparative statistical analysis of osteoporosis treatment based on Hungarian claims data and interpretation of the results in respect to cost-effectiveness

Lakatos, P.; Tóth, E.; Szekeres, L.; Poór, G.; Héjj, G.; Marton, I. and Takács, I. (2014) *Osteoporosis International*; Aug 2014, Vol. 25 Issue 8, 2077-2087

[4] Bitter, I., Katona, L., Zámboi, J., Takács, P., Fehér, L., Diels, J., Bacskai, M., Lang, Zs., Gyáni, G. and Czobor, P. (2013) Comparative effectiveness of depot and oral second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: A nationwide study in Hungary, *European Neuropsychopharmacology*

http://www.healthware.hu/files/public/EUNEU_Comparative_effectiveness_of_depot_and_oral_aps.pdf