

STAND VAN ZAKEN **METHODOLOGIE VAN ONDERZOEK**

Instrumentele-variabele-analyse

Anna G.C. Boef, Saskia le Cessie en Olaf M. Dekkers

Instrumentele-variabele-analyse is een methode die de laatste tijd vaker wordt gepropageerd om in observatieve studies om te gaan met 'confounding' en therapeutische effecten te schatten.

Een instrumentele variabele is een factor die de behandeling beïnvloedt, maar die niet gerelateerd is aan de prognose van een patiënt.

Een goed gekozen instrumentele variabele heeft als theoretisch voordeel dat gemeten en ongemeten versturende factoren ('confounders') geen invloed hebben op de effectschatter.

Voorbeelden van instrumentele variabelen die eerder in studies werden gebruikt, zijn regionale verschillen in behandeling en voorschrijffoorkeur van de arts.

Instrumentele-variabele-analyse lijkt voornamelijk mogelijkheden te bieden bij onderzoek in grote groepen patiënten waarbij bij gebruik van andere methoden een aanzienlijke verstoring van het effect door ongemeten factoren wordt verwacht.

Voor veel klinisch relevante vragen blijken geen antwoorden in de vorm van gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) voorhanden. Zo is er slechts 1 RCT met 38 patiënten uitgevoerd waarin mortaliteit bij hemodialyse en mortaliteit bij peritoneale dialyse met elkaar werden vergeleken;¹ dit zijn te weinig patiënten voor een gefundeerd oordeel over de beste therapie. Hoewel de RCT wordt gezien als de ideale opzet voor het onderzoeken van therapeutische effecten zijn er legio redenen (financieel, praktisch, ethisch) waarom niet voor alle belangrijke vragen RCT's zijn of worden uitgevoerd. De vraag is of observationele studies mogelijkheden bieden om betrouwbaar het effect van een therapie te schatten.

'CONFOUNDING'

Zoals eerder in deze serie beschreven zijn er verschillende factoren die de onderzochte effecten kunnen verstoren.² Bij observationeel onderzoek naar therapeutische effecten is 'confounding' het centrale probleem. Een voorbeeld: in een observationele studie bij patiënten met COPD werd het effect van toevoeging van tiotropium aan inhalatieglucocorticoiden en bèta-agonisten op mortaliteit, ziekenhuisopnamen en exacerbaties onderzocht. De groep met tiotropium had bij aanvang van de studie echter een lager geforceerd expiratoir 1-secondevolume (FEV₁) dan de groep zonder tiotropium (51 vs. 63% van de voorspelde waarde).³ De patiënten die tiotropium gebruikten hadden dus een ernstigere vorm van COPD. Omdat de ernst van COPD ook samenhangt met de

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Klinische Epidemiologie, Leiden.

Drs. A.G.C. Boef, onderzoeker; dr. S. le Cessie, statisticus (tevens: LUMC, afd. Medische Statistiek);

dr. O.M. Dekkers, internist-endocrinoloog en klinisch epidemioloog (tevens: LUMC, afd. Endocrinologie en Metabole ziekten).

Contactpersoon: drs. A.G.C. Boef (a.g.c.boef@lumc.nl).

onderzochte uitkomsten, kan het effect van toevoeging van tiotropium niet valide worden bepaald in een directe vergelijking tussen de behandelgroepen. De verstoring van onderzochte effecten die ontstaat door de directe relatie tussen behandelindicatie en uitkomst wordt 'confounding by indication' genoemd. Er is een verscheidenheid aan manieren om voor confounding te corrigeren.² In dit artikel willen we ingaan op een methode die de laatste tijd vaker wordt gepropageerd om therapeutische effecten in observationele studies te schatten: de instrumentele-variabele-analyse.

INSTRUMENTELE VARIABLE

In een RCT wordt behandeling door loting toegewezen; welke behandeling een patiënt krijgt wordt dus door toeval bepaald. Hierdoor zijn behandelgroepen in principe vergelijkbaar, zowel in gemeten als ongemeten patiëntkenmerken. De uitkomsten in beide behandelingsgroepen kunnen daarom in een RCT direct vergeleken worden om het behandeffect vast te stellen (figuur). Gebruikelijke methoden om in een observationele studie confounding tegen te gaan kunnen alleen corrigeren voor gemeten factoren, en niet voor ongemeten factoren. Deze beperking maakt dat observationele studies ongeschikt worden geacht om therapeutische effecten aan te tonen. Je hebt immers geen zekerheid dat alle versturende factoren ('confounders') gemeten zijn.

Pseudorandomisatie In een observationele studie kunnen ook factoren voorkomen die de kans op behandeling beïnvloeden, maar die niet gerelateerd zijn aan patiëntkenmerken of prognose. Een dergelijke factor wordt een instrumentele variabele genoemd. Een instrumentele variabele zorgt dat de behandeling in ieder geval deels als door toeval wordt toegewezen en werkt daarmee binnen een observationele studie op een soortgelijke manier als de loting (randomisatie) binnen een RCT. Door het gebruik van deze instrumentele variabele en de daarmee samenhangende pseudorandomisatie kan het probleem van ongemeten versturende factoren mogelijk worden omzeild. Het principe van een instrumentele variabele zullen we illustreren aan de hand van 2 fictieve voorbeelden.

Voorbeeld 1 Stel, patiënten met een bepaalde aandoening worden in centrum 1 altijd met geneesmiddel A behandeld en in centrum 2 altijd met geneesmiddel B. Als het toeval is in welk centrum patiënten worden behandeld (dus niet bijvoorbeeld ziekere patiënten vaker in centrum 1) zijn deze groepen vergelijkbaar. Wanneer de behandeling in deze centra – afgezien van de keuze voor geneesmiddel A of B – hetzelfde is, dan is de vergelijking tussen centrum 1 en centrum 2 ook een vergelijking tussen de effectiviteit van geneesmiddel A en geneesmiddel B. Als in de uitkomst een verschil tussen

de centra wordt waargenomen, dan is dit toe te schrijven aan het verschil in behandeling. 'Centrum' is hier een instrumentele variabele: het bepaalt als door toeval welke behandeling patiënten krijgen. Anders gezegd, het centrum zorgt hier voor pseudorandomisatie van de behandeling.

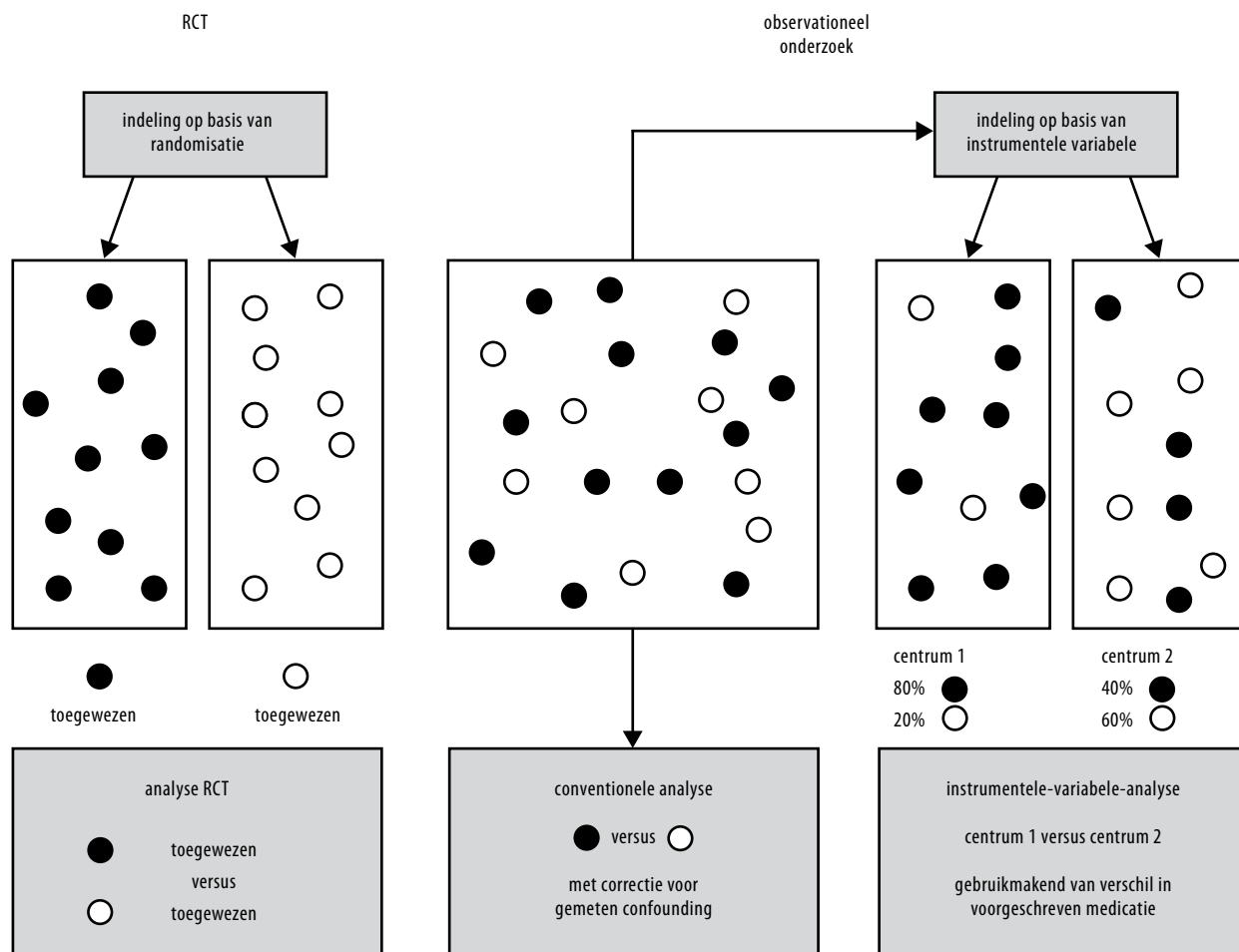
Voorbeeld 2 Bovenstaand voorbeeld waarin in een centrum iedereen de ene behandeling krijgt en in het andere centrum iedereen de andere behandeling is niet realistisch. Stel dat nu in centrum 1 80% van de patiënten met geneesmiddel A wordt behandeld en 20% met geneesmiddel B. In centrum 2 liggen deze percentages anders: daar wordt 40% met geneesmiddel A behandeld en 60% met geneesmiddel B (zie de figuur). We nemen nog steeds aan dat er geen selectie voor patiënten is en dat overige aspecten van de behandeling hetzelfde zijn in beide centra. In dit voorbeeld wordt de behandeling niet geheel door centrum bepaald, maar het verschil van 40% in gebruik van geneesmiddel A of B tussen patiënten uit deze centra kan beschouwd worden als pseudorandomisatie. 'Centrum' is dus ook hier een instrumentele variabele. Een waargenomen verschil in de uitkomst tussen de 2 centra is dan toe te schrijven aan het verschil van 40% in behandeling tussen de 2 centra.

SCHATTEN VAN EEN BEHANDELEFFECT

Belangrijk is dat bij een instrumentele-variabele-analyse niet de patiënten die behandeling A krijgen direct worden vergeleken met de patiënten die behandeling B krijgen. De analyse vindt plaats op het niveau van de instrumentele variabele, bijvoorbeeld in voorbeeld 2 door de 2 centra te vergelijken (zie de figuur). Het principe is dat het verschil in uitkomsten tussen centrum 1 en 2 wordt toegeschreven aan het verschil in behandeling tussen deze centra. Een veelgebruikte methode om met instrumentele variabelen een effect te schatten is de zogenoemde 2-stapsregressie.⁴

In voorbeeld 1 krijgt 100% van de patiënten geneesmiddel A in centrum 1 en 0% in centrum 2. Stel, de uitkomst is het percentage patiënten dat na 4 weken klachtenvrij is. Dit is 51% in centrum 1 en 36% in centrum 2. Er is dan een verschil van 15% in de uitkomst tussen de centra, en dus ook een verschil van 15% in effect tussen geneesmiddel A en B.

In voorbeeld 2 krijgt 80% van de patiënten geneesmiddel A in centrum 1 en 40% in centrum 2, een verschil van 40%. Stel dat de uitkomst is dat 48% van alle patiënten in centrum 1 klachtenvrij is versus 42% in centrum 2. We kunnen dit verschil van 6% in de uitkomst toeschrijven aan het verschil van 40% in de kans op het krijgen van geneesmiddel A (in plaats van geneesmiddel B) tussen deze centra. Daarmee kunnen we dan uitrekenen wat het verschil in uitkomst zou zijn bij een vergelijking van 100%



FIGUUR Schematisch overzicht van een RCT, een conventionele analyse in een observationele studie en een instrumentele-variabele-analyse in een observationele studie. De 1e kolom toont een schematische weergave van een RCT. Hierin wordt door middel van randomisatie behandeling toegewezen. Vervolgens wordt de uitkomst vergeleken tussen de groep die middel A werd toegewezen en de groep die middel B werd toegewezen. In het midden wordt een onderzoekspopulatie uit een observationele studie weergegeven. De behandeling in deze populatie wordt niet toegewezen. In een conventionele

analyse wordt de uitkomst vergeleken tussen patiënten die middel A gebruiken en patiënten die middel B gebruiken. Hierbij kan gecorrigeerd worden voor gemeten versturende factoren. De observationele studiepopulatie kan ook ingedeeld worden volgens een instrumentele variabele (3e kolom); hier hebben we als voorbeeld 2 centra gekozen. In de analyse wordt de uitkomst tussen de 2 centra vergeleken en wordt er gebruik gemaakt van het verschil in voorschrijven van medicatie tussen de centra om het effect van de medicatie te schatten.

geneesmiddel A versus 0% geneesmiddel B. Dit verschil zou dan $6\%/0,40 = 15\%$ zijn. De schatting van het effect is dus ook hier dat 15% meer patiënten klachtenvrij is met geneesmiddel A.

Een instrumentele-variabele-analyse bestaat dus uit 2 stappen. In de 1e stap wordt het verband tussen de instrumentele variabele en de behandeling geschat (de kans op behandeling A en B in beide centra). In de 2e stap wordt het verband tussen deze kans op behandeling en de uitkomst geschat. Als het verband tussen de instrumentele variabele en de behandeling zwak is (als

er bijvoorbeeld weinig verschil is tussen de 2 centra in de percentages gebruik van geneesmiddel A), zal in de 2e stap worden gedeeld door een klein getal (een klein verschil in kans op behandeling A). Dit leidt tot een onzekere (weinig precieze) schatting van het effect van de behandeling.^{2,5} Voor een bespreking van de technische details verwijzen we naar andere stukken over dit onderwerp.^{4,6,7}

REGIONALE VERSCHILLEN ALS INSTRUMENTELE VARIABLE

In een observationele studie werd het effect van een invasief beleid na een myocardinfarct op overleving van pati-

enten onderzocht.⁸ Omdat invasief behandelde patiënten jonger waren en minder ernstige myocardinfarcten hadden, werd een analyse uitgevoerd waarin werd gecorrigeerd voor gemeten patiëntkenmerken als leeftijd en ernst van het myocardinfarct. Waarschijnlijk waren er ook verschillen in ongemeten patiëntkenmerken die het effect vertekenen (ongemeten confounding). Daarom is vervolgens een instrumentele-variabele-analyse gedaan. Het percentage invasief behandelde patiënten varieerde sterk tussen de regio's (29-82%).⁸ Onder enkele aannames, die we verderop zullen bespreken, kunnen regionale verschillen in behandeling gezien worden als pseudorandomisatie en dus als instrumentele variabele dienen. In deze studie werd het percentage invasief behandelde patiënten in een regio als instrumentele variabele gebruikt. Hierbij werden dus niet direct patiënten vergeleken die wel of niet invasief behandeld waren. De vergelijking vond plaats tussen patiënten uit verschillende regio's; gebruikmakend van de verschillende percentages invasieve behandelingen in die regio's werd geschat wat het effect van de behandeling was.

AANNAMES VOOR HET GEBRUIK VAN INSTRUMENTELE VARIABLEN

Aan het gebruik van een instrumentele variabele ligt een aantal aannames ten grondslag, die we aan de hand van bovenstaand voorbeeld zullen uitleggen.

Aanname 1 is dat de instrumentele variabele gerelateerd is aan de kans op behandeling. Aan deze aanname wordt niet voldaan als het percentage patiënten met invasieve behandeling in alle regio's gelijk is. Verschillen in de uitkomst tussen de regio's zijn dan niet toe te schrijven aan de invasieve behandeling, want daarin verschillen de regio's niet.

Aanname 2 is dat de instrumentele variabele niet gerelateerd is aan de prognose van de patiënt. Er mag geen verband zijn tussen het percentage invasieve behandelingen in regio's en kenmerken van patiënten in die regio's die samenhangen met prognose, zoals de ernst van het myocardinfarct en de leeftijd.⁸ Aan deze voorwaarde wordt bijvoorbeeld niet voldaan als patiënten gemiddeld het jongst zijn in de regio's met de meeste invasieve behandelingen.

Aanname 3 is dat de instrumentele variabele geen effect heeft op de uitkomst anders dan via de kans op de behandeling. Er mogen geen belangrijke verschillen zijn tussen regio's met veel en weinig invasieve behandelingen wat betreft andere aspecten van de zorg die ook een effect kunnen hebben op mortaliteit. Aan deze aanname wordt bijvoorbeeld niet voldaan wanneer het voorschrijven van effectieve comedicatie verschilt per regio. Verschillen in mortaliteit tussen regio's kunnen dan niet alleen worden toegeschreven aan het verschil in invasieve behandeling, maar ook aan het verschil in gebruik van comedicatie.

Hoe sterk het verband is tussen de instrumentele variabele en de behandeling (aanname 1) kan binnen de data worden onderzocht. Of aan aanname 2 en 3 wordt voldaan, kan daarentegen niet worden bewezen met studiedata, maar enige indruk over de plausibiliteit van deze aannames kan wel worden verkregen. Aanname 2 kan worden beoordeeld door te kijken naar hoe de gemeten patiëntkenmerken verdeeld zijn over de groepen van de instrumentele variabelen. Is bijvoorbeeld de gemiddelde leeftijd in de regio's vergelijkbaar? Voor ongemeten patiëntkenmerken kan deze vraag niet worden beantwoord en daarom is nooit zeker of aanname 2 klopt. Ten aanzien van aanname 3 kan worden onderzocht of er een verband is tussen de instrumentele variabele en andere behandelingsaspecten waarover informatie beschikbaar is.

VOORKEUR VAN ARTSEN ALS INSTRUMENTELE VARIABLE

Zoals eerder besproken kunnen bij een therapiekeuze factoren meespelen die onafhankelijk van patiëntkenmerken en prognose zijn. Niet alleen regio's maar ook artsen kunnen bij dezelfde indicatie verschillende voorkeuren voor behandeling hebben en kunnen daardoor verschillen in hun voorschrijfgedrag. Denk bijvoorbeeld aan de behandeling van hypertensie. Deze verschillen in voorkeur tussen artsen – voor zover onafhankelijk van kenmerken van hun patiëntenpopulatie (aanname 2) en van andere aspecten van de zorg dan de onderzochte behandeling (aanname 3) – zorgen daarmee voor pseudorandomisatie van de behandeling. Voorschrijfgedrag kan daarom soms als instrumentele variabele worden gebruikt.⁴

Dit concept is toegepast in een grote observationele studie waarin het risico op gastro-intestinale complicaties bij cyclo-oxygenase(COX)-2-remmers en bij niet-selectieve NSAID's werd vergeleken. De voorkeur van de arts werd afgeleid van zijn keuze voor COX-2-remmers of niet-selectieve NSAID's bij de vorige patiënt. In de gebruikelijke analyse, die corrigeerde voor alle gemeten patiëntkenmerken, werd geen beschermend effect van COX-2-remmers gevonden. In de instrumentele-variabele-analyse werd wel een klein beschermend effect gevonden (risicoverschil: 1,3%), een effect vergelijkbaar met de schatting uit een eerdere RCT.⁹

CONCLUSIE

Bij standaardmethoden om voor versturende factoren te corrigeren is de aanname dat al deze factoren gemeten zijn. Bij een instrumentele-variabele-analyse gelden andere aannames, en als niet aan deze aannames wordt voldaan, kan het geschatte effect zeer vertekend zijn.⁷ Als wel aan deze aannames wordt voldaan, is de grote onze-

kerheid (standaardfout) van de effectschatting een andere beperking van de instrumentele-variabele-analyse. Hoe zwakker het verband tussen de instrumentele variabele en de behandeling en hoe kleiner het aantal patiënten in de studie, des te groter deze onzekerheid. Het is aan de auteur om de lezer te overtuigen van de validiteit van de gebruikte analysemethode. Het is aan de lezer om deze keuze kritisch te beoordelen.

Instrumentele-variabele-analyse is voornamelijk geschikt voor onderzoek in grote patiëntengroepen, waarbij de verwachting is dat bij gebruik van andere methoden een aanzienlijke verstoring van het effect optreedt door ongemeten factoren. Wel moet aannemelijk worden gemaakt dat aan de aannames voor dit type analyse wordt voldaan.

In de rubriek Stand van zaken verschijnen regelmatig bijdragen over methoden die gebruikt worden bij het opzetten van wetenschappelijk onderzoek. De artikelen in deze serie illustreren op begrijpelijke wijze wat een bepaalde methode behelst, zonder dat hier uitvoerige methodologische kennis voor nodig is. Zowel oude als nieuwe methodologische principes worden zo inzichtelijk gemaakt voor artsen die klinische onderzoeken goed willen interpreteren.

- Een instrumentele variabele is een factor in een observationele studie die de behandeling onafhankelijk van patiëntkenmerken beïnvloedt.
- Het gebruik van een instrumentele variabele werkt op een soortgelijke manier als randomisatie in een RCT.
- Een goed gekozen instrumentele variabele heeft als theoretisch voordeel dat gemeten en ongemeten versturende factoren ('confounders') geen invloed hebben op de effectschatter

Een instrumentele-variabele-analyse lijkt voornamelijk geschikt voor onderzoek met grote patiëntengroepen, waarbij andere onderzoeksmethoden leiden tot een aanzienlijke verstoring van het effect door ongemeten factoren.

Belangenconflict: geen. Financiële ondersteuning: dit artikel is tot stand gekomen met financiële ondersteuning van ZonMw (subsidienummer 152002040).

Aanvaard op 31 oktober 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5481

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK

LITERATUUR

- 1 Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, et al. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2003;64:2222-8.
- 2 Groenwold RH. Verstoring in observationeel onderzoek: 'confounding'. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:A4221.
- 3 Short PM, Williamson PA, Elder DH, Lipworth SI, Schembri S, Lipworth BJ. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonist therapy in COPD. *Chest.* 2012;141:81-6.
- 4 Rassen JA, Brookhart MA, Glynn RJ, Mittleman MA, Schneeweiss S. Instrumental variables I: instrumental variables exploit natural variation in nonexperimental data to estimate causal relationships. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1226-32.
- 5 Martens EP, Pestman WR, de Boer A, Belitser SV, Klungel OH. Instrumental variables: application and limitations. *Epidemiology.* 2006;17:260-7.
- 6 Brookhart MA, Rassen JA, Schneeweiss S. Instrumental variable methods in comparative safety and effectiveness research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:537-54.
- 7 Hernán MA, Robins JM. Instruments for causal inference: an epidemiologist's dream? *Epidemiology.* 2006;17:360-72.
- 8 Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA.* 2007;297:278-85.
- 9 Brookhart MA, Wang PS, Solomon DH, Schneeweiss S. Evaluating short-term drug effects using a physician-specific prescribing preference as an instrumental variable. *Epidemiology.* 2006;17:268-75.