



Inhospitable Time Bias in Beobachtungsstudien zur Effectiveness von Arzneimitteltherapien

Elke Scharnetzky und Gerd Glaeske

GAA, Dresden 30. November 2005



- **Um welche Form des Bias geht es? – Einführung**
- **Eigene Auswertungsergebnisse anhand eines Beispiels**

Quellen:

Samy Suissa

- Effectiveness of Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Immortal Time Bias in Observational Studies
Am J Respir Crit Care Med (2003) 168: 49-53
<http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/full/168/1/49>
- Inhaled steroids and mortality in COPD: bias from unaccounted immortal time
Eur Respir J (2004) 23: 391-395
- Time-Dependent Measures in Pharmacoepidemiology
Vortrag ISPE , Bordeaux 24.8.2004

Häussler, B., Hagenmeyer, E.-G., Höer, A., Gothe, H. & Glaeske, G.

- Wirksamkeit und Leistungsfähigkeit der Eradikationstherapie unter Routinebedingungen des Praxisalltags
<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/fg/gaa/gaa-2004/2004-1-4.pdf>
- Real life effectiveness and efficiency of eradication therapy
<http://www.egms.de/en/meetings/gaa2004/04gaa01.shtml#Abstract>

Suissa: Immortal Time Bias (1)

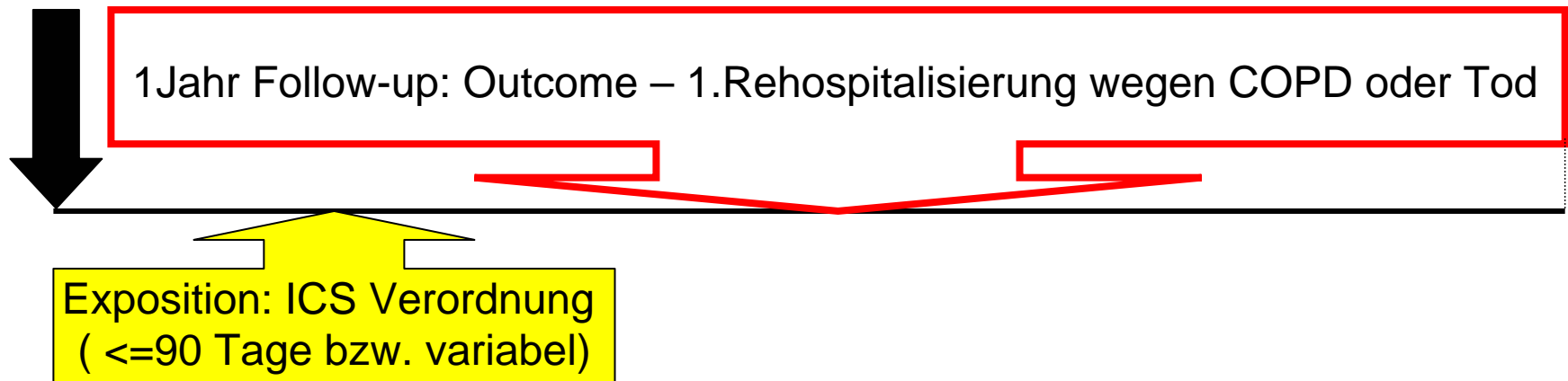
Ausgangslage

- **‘Three recent observational cohort studies suggest that inhaled corticosteroids given after hospital discharge for COPD are highly effective in preventing COPD morbidity and all-cause mortality.’**
- **‘These cohort studies employed an intent-to-treat approach to emulate a randomized trial.’**
- **‘This approach may have introduced a bias....arising from immortal time. It refers to cohort studies with follow-up time during which a subject cannot, by definition, incur the outcome event under study.’**
- **‘The inappropriate consideration of such immortal person-time...may produce biased estimates of the rate ratio.’**

Suissa: Immortal Time Bias (2)

Studienkohorte/-design

Stichtag



Stichtag = Eintritt in die Kohorte (n=979) bei Entlassung nach der ersten Hospitalisierung 1990-1997 wegen COPD (Alter \geq 55Jahre)

Intention-to-treat approach: Expositionstatus gilt für gesamte Follow-Up Periode

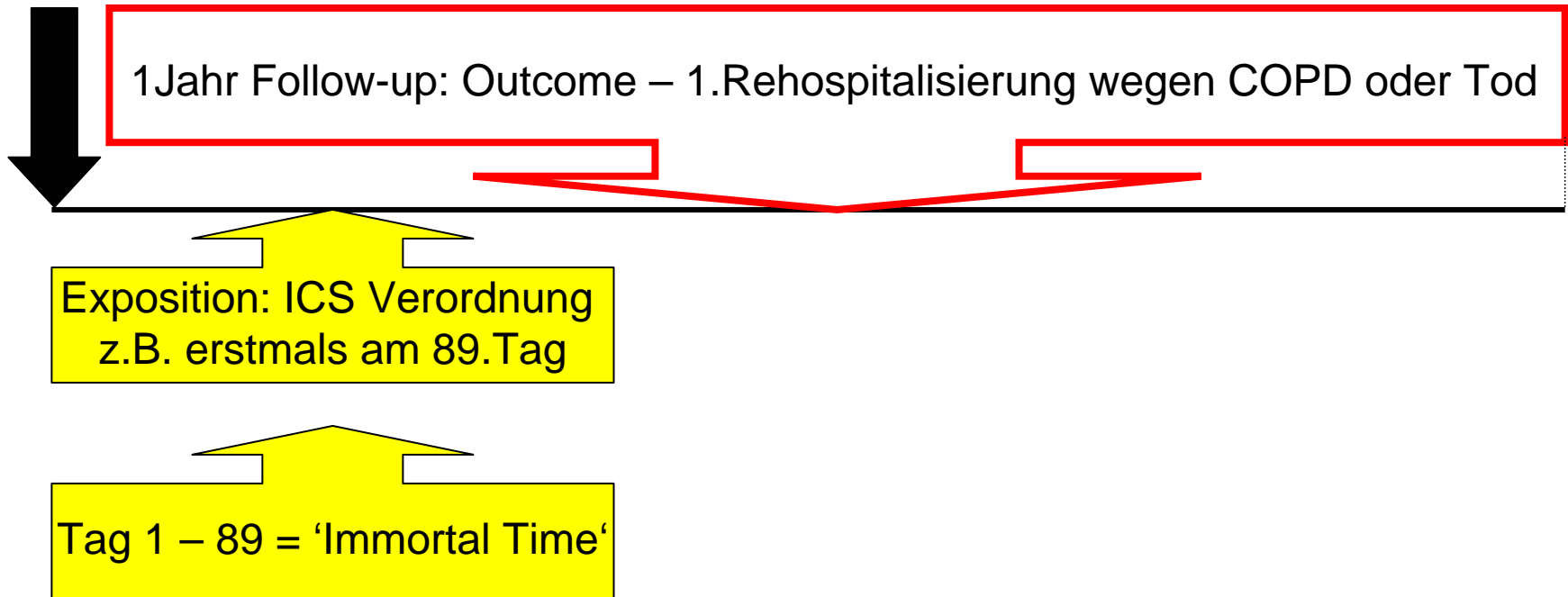
Datengrundlage: Saskatchewan Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort

Suissa: Immortal Time Bias (2a)

Studienkohorte/-design



Stichtag



Suissa: Immortal Time Bias (3)

Ergebnisse: Personenzzeit



	Inhaled Corticosteroid Use			No Inhaled Corticosteroid Use			
	† Person-years	No. of Events*	Rate	† Person-years	No. of Events*	Rate	Rate Ratio
Biased analysis							
Immortal period	30.2	0		0	0		
At-risk period	279.0	129		417.4	260		
Total	309.2	129	42.0	417.4	260	63.1	0.66
Corrected analysis							
Immortal period	0	0		30.2	0		
At-risk period	279.0	129		417.4	260		
Total	279.0	129	46.5	447.6	260	58.9	0.79

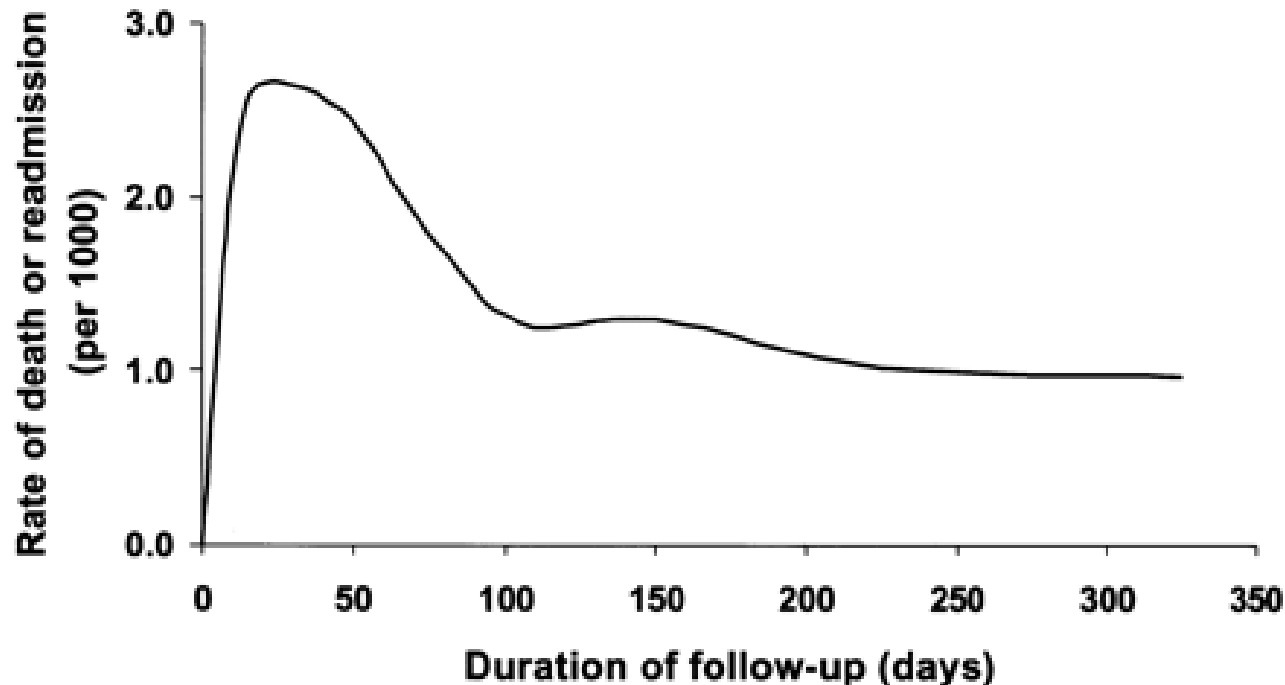
Definition of abbreviation: COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

*Outcome events include the first occurrence of all-cause death or readmission to hospital for COPD within the first 12 months of follow-up.

† Rate of outcome events per 100 per year.

Suissa: Immortal Time Bias (4)

Ergebnisse: Zeitabhängiges Risiko



Rate of readmission or death as a function of follow-up time.

Suissa: Immortal Time Bias (5)

Ergebnisse: Unterschiedliche Expositionszeitfenster



Crude rate ratio of death or readmission for COPD for use of ICS from the saskatchewan chronic obstructive pulmonary disease cohort

Time-Fixed Analysis* Time-Dependent Analysis

Length of Exposure Period for Inhaled Corticosteroids	Percent Exposed	Rate Ratio	95% Confidence Interval	Rate Ratio	95% Confidence Interval
15 d	13.9	0.98	0.74–1.31	1.06	0.80–1.42
30 d	24.0	0.89	0.71–1.13	1.03	0.81–1.31
90 d	39.1	0.68	0.55–0.84	0.94	0.76–1.17
180 d	45.8	0.58	0.47–0.71	0.94	0.76–1.17
Entire follow-up, 1 yr	49.0	0.51	0.41–0.62	0.94	0.76–1.17

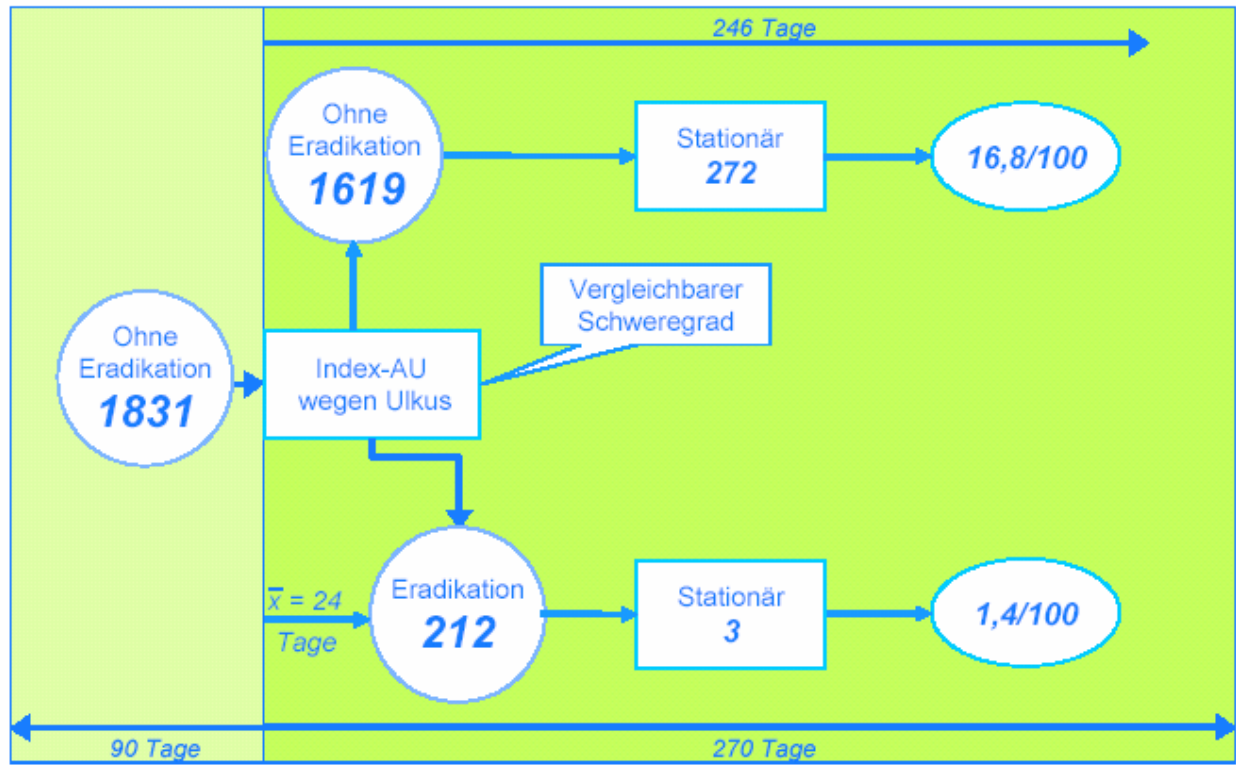
* Analysis used in previously published study (13).

Suissa: Immortal Time Bias (6)

Diskussion

- ‘The bias ... produces a distorted impression that these drugs are effective by artificially increasing the rate of the outcome among “nonusers“ of the drug.’
- ‘The bias is accentuated by the higher rate of outcome early during follow-up.’
- Da die Outcomes bei Arzneimittelstudien in der Regel negative Ereignisse sind (z.B. Hospitalisierung oder Tod), führt dieser Bias bei solchen Studien zu einem scheinbar positiven Effekt der Exposition (des Arzneimittels), auch wenn dieses wirkungslos ist.
- Suissa zeigt allerdings nicht, dass ICS bei COPD unwirksam sind, sondern lediglich, dass die von ihm kritisierten Studien ungeeignet sind, einen derartigen Effekt nachzuweisen.

□ Eradikationstherapie und Hospitalisierung



Rate Ratio
 $16,8 / 1,4 = 12 ?$



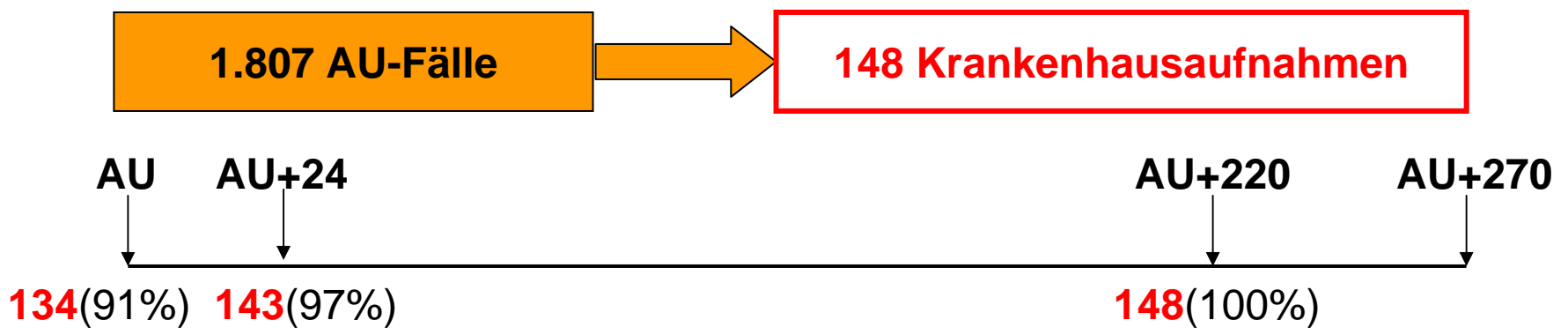


Wann erfolgen die Krankenhausaufnahmen wegen Ulcus nach ulkusbedingter Arbeitsunfähigkeit?

Datengrundlage: GEK AU-Daten, stationäre Daten und Stammdaten

Erste AU wegen Ulcus nach >183 Tagen Beobachtungszeit 2002 und 2003 (ICD-10: K25 Ulcus ventriculi, K26 Ulcus duodeni, K27 Ulcus pepticum)

Krankenhausaufnahmen wegen Ulcus innerhalb von 270 Tagen nach AU



Simulation: Einfluss einer fiktiven Exposition (1)

Annahmen:

- 1. Die Krankenhausaufnahme wegen Ulcus erfolgt immer vor der Exposition am gleichen Tag und schließt diese damit aus.**
- 2. Am AU-Tag, sowie an den beiden folgenden Tagen werden jeweils 4% exponiert.**
- 3. Die fiktive Exposition hat keinen Einfluss auf die Hospitalisierung.**
- 4. Der Anteil der neu Hospitalisierten wegen Ulcus entspricht dem Anteil in der GEK.**
- 5. In der geschlossenen Kohorte bestehen keine konkurrierenden Risiken.**

Simulation: Einfluss einer fiktiven Exposition (2)

Fiktive Studienpopulation Exposition=E	AU	AU+1	AU+2	AU+ (3-270)
N unter Risiko ohne E	10.000	8.888	8.517	8.172
N unter Risiko mit E	0	370	724	1.064
Hospitalisierung (neu) ohne E	742	16	5	49
Hospitalisierung (neu) mit E	0	1	0	6
Hospitalisierung (kum.) ohne E	742	758	763	812
Hospitalisierung (kum.) mit E	0	1	1	7
N nicht exponiert (kumuliert)	9.630	9.275	8.935	
N exponiert (kumuliert)	370	725	1.065	

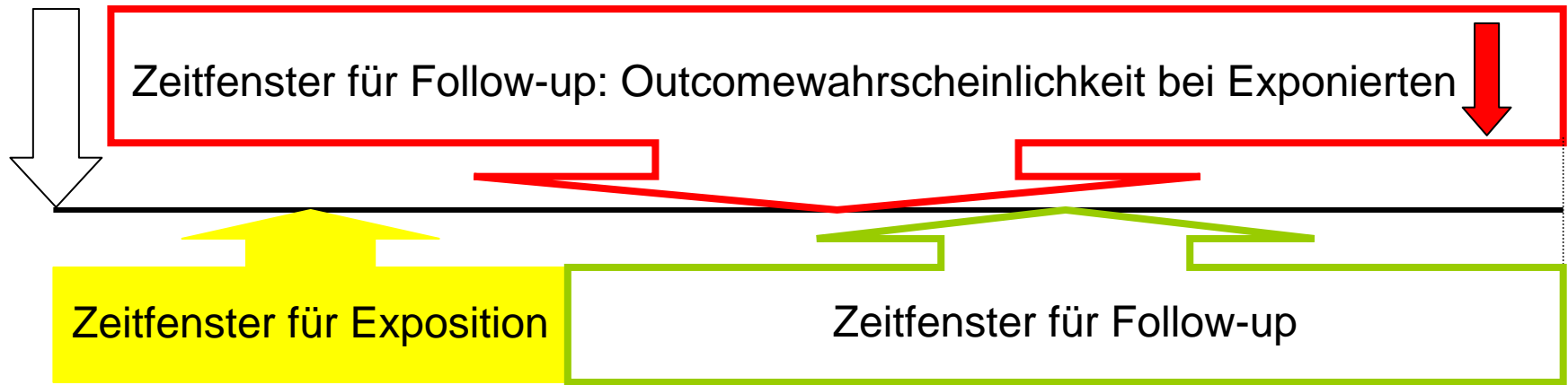
Rate Ratio:

$$\frac{(49 / 8.172)}{(6 / 1.064)} = 1$$

$$\frac{(812 / 8.935)}{(7 / 1.065)} = 13,8$$

Vermeidung von 'Immortal' bzw. 'Inhospitable' Time Bias

Stichtag



Zhou,Z., Rahme,E., Abrahamowicz, M. & Pilote, L.

Survival Bias Associated with Time-to-Treatment Initiation in Drug Effectiveness Evaluation: A Comparison of Methods

Am J Epidemiol (2005) 162:1016-1023

Schlussfolgerungen

- **Da Krankschreibungen und Krankenhausaufnahmen wegen Ulkus zumeist in sehr engem zeitlichen Zusammenhang erfolgen, ist eine Wirksamkeit der Eradikationstherapie mit dem geschilderten Studiendesign kaum nachweisbar.**
- **Diese Ergebnisse lassen keine Rückschlüsse hinsichtlich der Wirksamkeit der Eradikationstherapie zu.**
- **Sie bedeuten nicht, dass die Eradikationstherapie unwirksam ist.**