
Avhengig sensurering

MEDISIN OG TALL

JON MICHAEL GRAN

j.m.gran@medisin.uio.no

Jon Michael Gran er professor i biostatistikk ved Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MATS JULIUS STENSRUD

Mats Julius Stensrud er lege og førsteamanuensis i biostatistikk ved École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Sveits. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

I studier av overlevelse følges sjelden alle deltakerne til de dør. Metoder for levetidsanalyse er konstruert for å håndtere slike ufullstendig observerte levetider. Vi kaller disse levetidene sensurerte. Standardmetoden for levetidsanalyse antar at sensureringstidene er uavhengige av levetidene. Når er denne antagelsen brutt? Og hva gjør vi da?

Anta at noen individer i en studie ikke har opplevd en gitt hendelse, for eksempel død, ved studiens slutt. Disse individene er rammet av administrativ sensurering. Slik sensurering vil ofte være *uavhengig*; de sensurerte skiller seg ikke fra de usensurerte. I slike situasjoner er bruk av standardmetoder tilstrekkelig. Det finnes imidlertid mange andre årsaker til sensurering hvor antagelsen om uavhengighet er tvilsom.

I mange studier avhenger frafall av helsestatus. Pasientene med dårligst helse kan for eksempel ha lavere sannsynlighet for å bli værende i studien over tid. Noen ganger kan pasienter også bli sensurert fordi de opplever andre typer hendelser enn hovedutfallet. De kan for eksempel sensureres når behandlingsprotokollen brytes i en randomisert studie. Pasientene som

gjennomgår slik sensurering, vil ofte ha en annen risiko for å oppleve hovedutfallet sammenliknet med de som ikke er sensurerte. Dette kalles *avhengig sensurering*.

Sensurering som en behandling

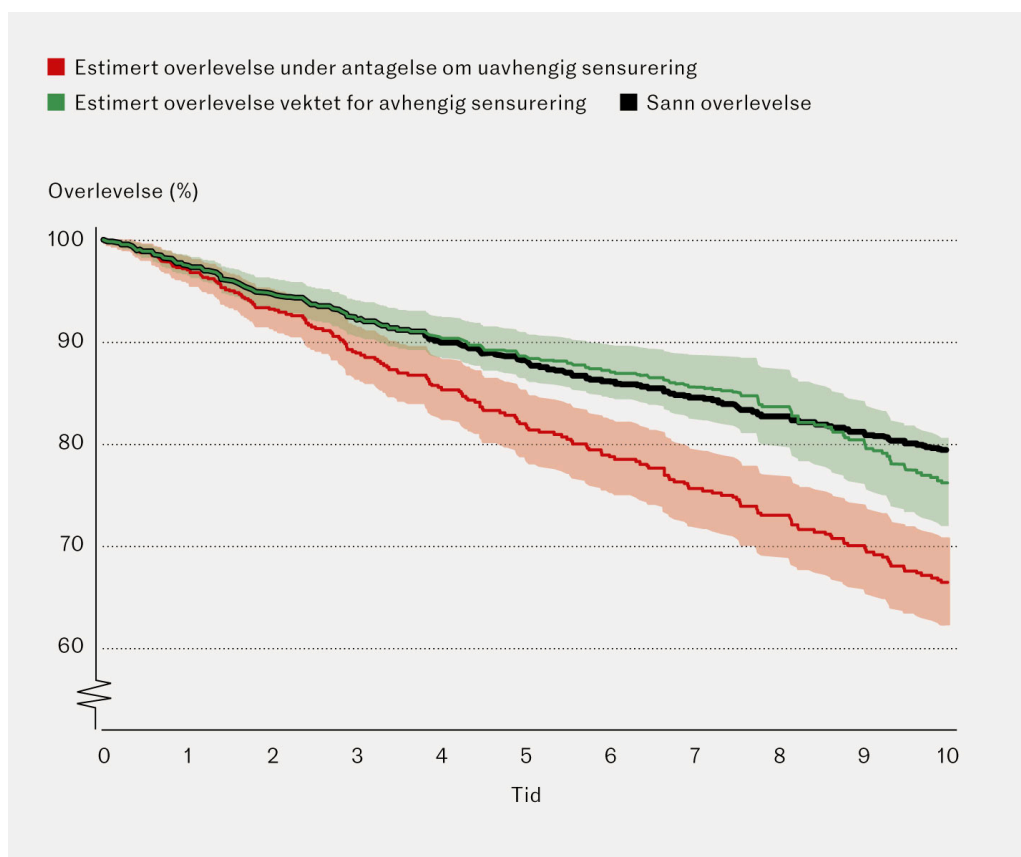
Det er nyttig å tenke på sursurering som noe som er intervenserbart, akkurat som en behandling (1). Hva ville utfallet blitt hvis man kunne «tvinge» deltakerne til å være observert frem til studieslutt? Hvis man kunne randomisert sensureringstidspunktene, ville antagelsen om uavhengig sensurering være tilfredsstillt. Da kan vanlige metoder som Kaplan-Meier-estimatoren svare på dette spørsmålet. Hvis sensurering derimot avhenger av pasientenes helse, må vi justere for forskjellene mellom de sensurerte og usensurerte. Dette er analogt til justeringer man må gjøre for å utjevne forskjeller mellom behandlingsgrupper i observasjonelle studier. Sensurering kan derfor håndteres med metoder for kausal inferens.

Metoder for justering for avhengig sensurering

En populær måte å justere for avhengig sensurering på er å bruke såkalte sensureringsvekter (2). En analyse med sensureringsvekter gjøres i to steg. Først tilpasser man en regresjonsmodell med sensurering som utfall, der kovariatene beskriver de relevante forskjellene mellom sensurerte og usensurerte. Så bruker man denne modellen til å beregne sensureringsvekter for hvert individ, hvor det vektete datasettet analyseres som om det var et vanlig datasett uten avhengig sensurering.

I praksis vektet hvert individ på hvert tidspunkt det skjer en sensurering. Vekten er den (estimerte) inverse sannsynligheten for å fortsatt være observert. En vekt på for eksempel 2 betyr at det observerte individet er vektet opp for også å representere en person som har blitt sensurert. Vektene rekonstruerer datasettet man ville hatt uten sensurering. Fremgangsmåten er imidlertid bare gyldig under de samme antagelsene som er nødvendig for å identifisere behandlingseffekter fra observasjonelle studier, inkludert antagelsen om ingen uobservert konfundering (1).

Figur 1 viser hvordan vektning kan rekonstruere virkeligheten i en hypotetisk studie der halve pasientgruppen har både høyere overlevelse og sannsynlighet for sensurering sammenliknet med øvrige pasienter.



Figur 1 Estimert overlevelse hos en hypotetisk pasientgruppe med og uten justering for avhengig sensurering.

Sensurering i randomiserte studier

Uavhengig sensurering tas ofte som en selvfølge i randomiserte studier. Likevel er denne antakelsen ofte brutt, og da kan resultatene være ugyldige (3). Selv i behandlingsintensjonsanalyser og dobbeltblindede randomiserte forsøk uten avvik fra tildelt behandling, trenger vi slike antakelser.

De førende ICH E9-retningslinjene for statistiske prinsipper i randomiserte studier ble nylig oppdatert med strategier for å håndtere uønskede og interkurrente hendelser (4). Der foreslås det blant annet en «hypotetisk strategi», som i praksis ofte vil involvere å sensurere individer når slike hendelser inntreffer, selv om andre utfall fortsatt er observert. Dette kalles gjerne *kunstig sensurering* og kan sjelden betraktes som uavhengig. Da er justering viktig, blant annet for å identifisere kausale per-protokoll-effekter, som identifiserer effekten man ville sett hvis alle i studien fulgte protokoll. Merk at dette er noe annet enn naive per-protokoll-analyser, som ofte gjøres i randomiserte forsøk. Justering gjøres nemlig sjelden, antakeligvis fordi metodene for dette ikke eksisterte da tidligere retningslinjer ble skrevet. ICH E9-oppdateringen har derfor vært viktig for å motivere til bedre analyser av randomiserte forsøk, selv om den ikke drøfter metodevalg direkte.

Konklusjon

Ved analyse av sensurerte data er det essensielt å argumentere for antagelsen om uavhengig sensurering. Hvis antagelsen er brutt, finnes det nå gode metoder for å justere for avhengig sensurering. Disse metodene krever imidlertid at det måles flere kovariater, så det er viktig å planlegge for slik justering i datainnsamlingen.

REFERENCES

1. Hernan MA, Robins JM. Causal Inference: What if. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC, 2020.
2. Robins JM, Rotnitzky A. Recovery of Information and Adjustment for Dependent Censoring Using Surrogate Markers. I: Jewell NP, Dietz K, Farewell VT, red. AIDS Epidemiology. Boston, MA: Birkhäuser, 1992.
3. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. N Engl J Med 2012; 367: 1355–60. [PubMed] [CrossRef]
4. EMA. ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e9-r1-addendum-estimands-sensitivity-analysis-clinical-trials-guideline-statistical-principles_en.pdf Lest 13.11.2023.

Publisert: 2. januar 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0685
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 27. juni 2026.