

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.14.009

方法学与临床评价

临床试验中脱落、退出和失访病例的统计学处理和报告规范

张抗, 李文元, 冯硕, 梁宁, 韩梅, 刘建平*

(北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029)

[摘要] 由于各种原因造成临床试验中受试者脱落(退出和失访), 可造成临床数据缺失, 若无法合理处理缺失的数据, 将对统计分析结果造成一定偏倚, 影响临床试验结论的可靠性。因此, 在临床试验设计、实施、统计分析和报告等各个阶段都应注意到数据缺失问题。从缺失数据处理方法、规范脱落病例报告、优化试验设计方案、提高受试者依从性等方面提出相应的改善意见和建议, 为提高临床试验数据和结论的可靠性提供参考。

[关键词] 脱落; 退出; 失访; 数据缺失机制; 统计学处理; 报告规范

由于受试者在临床试验中出现脱落(drop out)、退出(withdrawal)或失访(loss to follow up), 使某些受试者结局数据无法获取, 这种情况通常称之为数据缺失, 由此可能导致这些病例在资料分析中被排除。研究表明, 数据缺失是导致临床试验统计分析结果出现偏倚的重要因素, 当数据缺失比例较大时, 可对临床试验结果的解释以及结论可信度造成明显影响^[1]。然而在现实中受各种因素影响, 无论多么严格设计和实施的临床试验, 数据缺失都是不可避免的^[2-3]。因此, 如何减少数据缺失, 如何在统计分析中处理缺失数据, 这些都是临床研究者必须考虑的重要内容^[4]。本文从试验设计、实施、缺失数据统计学处理、脱落病例规范化报告等方面进行阐述, 为国内临床试验研究提供参考。

1 脱落、退出和失访的定义

临床试验报告中常使用“脱落”“退出”“失访”这 3 个术语来反映受试者对试验的依从性, 然而对于国内研究者而言, 这三者的概念很容易混淆。脱落是指临床试验过程中受试者由于各种原因不能完成试验规定的全部流程而提前退出^[5]。这里强调无论何种原因只要没有完成临床试验者都视为脱落。由于 20% 以上脱落率可严重影响试验的

内部真实性, 研究结果基本难以成立, 故在样本量计算时, 常考虑 10% ~ 20% 的脱落率。退出和失访是脱落最典型的两种形式。退出是指研究者主动实施的终止或受试者主动退出临床试验的情况。受试者在试验中出现重要器官功能异常、药物过敏反应、依从性差、病情加重或出现严重不良反应需要停止试验药物治疗或采用其他治疗方法治疗时, 都应退出试验; 受试者如疗效不佳、不能耐受不良反应、希望采取其他治疗方法或无任何理由也可主动退出试验^[6-7]。无论如何, 退出的受试者虽然停止治疗, 但仍可以联系到并获得随访和疗程结束后的数据(如疾病是否进展, 患者是否出现心脑血管事件等), 因此需要做好记录并在一定时间内进行观察、治疗和护理, 保证其退出试验后的安全^[6]。失访则是在研究过程中, 受试者可能按照要求进行治疗, 但由于种种原因受试者没有按时随访导致研究者无法得到最终的观察结果, 多由于随访时间较长、搬家、药物副作用等原因导致^[8]¹²。对于以上原因出现的缺失数据均应予以一定的统计学方法进行处理。

2 数据缺失的处理

2.1 数据缺失机制

数据缺失的机制主要有 3 种^[9-10]: 1) 完全随机缺失(missing completely at random, MCAR): 受

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201207007)

* 通讯作者: jianping_l@hotmail.com

试者的数据缺失完全是由随机因素造成的, 与研究变量和其他因素无关, 例如受试者搬家、遭受其他意外而死亡等原因从研究中脱落, 导致研究者未能评估相关设计因素而出现数据缺失。此类缺失在缺失率较低时, 完整病例所组成的样本可以代表总体样本, 删除数据一般对观察结果不会产生偏倚。

2) 随机缺失 (missing at random, MAR): 观察值出现缺失的概率取决于已经观察到的结果, 如在一个降糖药的临床试验中, 受试者发现降糖效果不理想而决定退出研究, 或受试者服药后痊愈而决定退出研究, 这都与受试者脱落前的观察值有关, 可根据脱落前的观察值来判定脱落的原因和估算缺失值。3) 非随机缺失 (missing not at random, MNAR): 观察值出现缺失的概率与未观察到的终点结局有关, 一般不符合以上两种机制的可归类为 MNAR。这类缺失比较复杂, 不能通过模型对未观测结果作无偏倚的预测。对缺失值和缺失机制的推测一般依赖于所收集的受试者信息 (如受试者对就诊的距离和交通情况的态度)、对数据缺失原因的记录和研究者丰富的知识背景, 需要根据不同的缺失机制选择适用的处理方法, 尽量减少数据缺失对研究结局造成的偏倚^[11]。

2.2 缺失数据的处理方法

2.2.1 忽视缺失值 直接删除含缺失数据的受试者, 只纳入数据完整的受试者进入统计分析。该法只适用于 MCAR 机制, 当缺失率较高时, 采用该法可损失相当数量的隐藏信息, 而仅采用符合方案分析也违背了意向性分析原则^{[8]208}, 导致统计结论出现偏倚。因此不建议将该方法作为研究的主要分析方法。

2.2.2 填补法 缺失数据为 MNAR 机制时, 填补数据要比忽视缺失值所得结论更稳固。缺失率较小 (10% ~ 15%), 同时含缺失值变量对所研究问题具有重要意义时, 应将填补法作为缺失数据的主要分析方法。填补时应尽量保守, 并对不同填补方法所得结论进行敏感性分析^[12]。填补法有以下两种: 1) 单一/简单填补, 即从预测分布中取一值对每个缺失值进行填补。最常使用的有末次观测值结转和基线观测值结转法, 此外还有均值填补 (条件/非条件均数填补)、单一回归填补和单一热层填补等^[13], 其中末次观测值结转和基线观测值结转适用于 MCAR 机制, 统计结果相对保守。这些简单的填补方法都有局限性, 因填补缺失值时无法解释其不确定性, 不适当地缩小了可信区间, 使 P 值

变小, 从而使试验结果产生偏倚^[14]。2) 多重填补: 通过随机模型将缺失数据用随机生成数值替换得到多个原始数据集, 将各数据集统计结果进行综合后得到总体参数的估计值。该法适用于 MCAR 和 MAR 机制, 且要求数据服从多元正态分布。常用的多重填补法有随机回归填补法、趋势得分法、马尔可夫链蒙特卡罗法^[13]。相比单一填补法, 多重填补法更为严谨, 不但能够反映缺失数据的不确定性还可保持变量间相关性, 使得统计推断更加有效, 因此多重填补法适用范围更加广泛。

2.2.3 意向性分析与敏感性分析 意向性分析^{[8]208}主要用于退出的病例, 该类研究对象虽然不依从, 但仍能随访并获得最终的试验结果, 将这些对象的试验结果也纳入疗效的统计分析。即所有受试者不论试验过程中是否依从所分配的治疗方案或是否退出、失访, 均应根据最初分组时所在的组别进行疗效的统计分析, 而不是根据后来实际接受治疗方案或将脱落的受试者排除。随机的目的在于保证组间均衡可比, 排除这些病例会违背这一原则造成偏倚, 从而影响结果的真实性。

敏感性分析^[12]主要用于失访病例, 目的在于探讨失访病例对主要结果有无影响。若敏感性分析结果与主要分析结果相一致, 可认为脱落未对研究结果造成影响, 若不一致或对处理效应的估计值显著降低, 应讨论它们对试验结论的影响, 在后来的 Meta 分析时需要适当降低该研究在分析中的权重。计量资料的敏感性分析采用末次观测值结转或基线观测值结转的结果作为最后分析的测定值。计数资料的敏感性分析包括将试验组和对照组脱落病例视为治疗无效和最佳/最差情况分析^[12]。最差情况分析即将对照组脱落对象作为治疗成功, 试验组作为治疗失败处理, 若结果仍未发生改变, 那么可以肯定结果是稳固可靠的; 最佳情况分析则相反, 若处理后试验组疗效仍劣于或与对照组无显著性差异, 那么可以较为肯定试验组干预措施无效, 通常与最差情况分析合用, 并与主要统计分析结果进行一致性比较。

经意向性分析和敏感性分析处理后, 临床和统计学意义与未处理的结果一致, 则结果具有真实和应用价值, 若不一致, 则应慎重下结论。对于含有重复测量的研究, 应记录每个测量时点退出和失访病例, 分别进行意向性分析和敏感性分析。

2.2.4 混合效应模型、广义估计方程、生存分析 混合效应模型指同时考察固定因素和随机因素对输

出结果影响的一类统计模型。依据输出结果的性质可分为: 1) 线性混合效应模型: 要求反应变量服从正态分布, 如重复测量的混合效应模型, 用于连续取值需要进行重复测量的情况; 2) 广义线性混合效应模型: 针对分类资料; 3) 非线性混合效应模型: 针对非线性资料。

广义估计方程主要用于有序多分类重复测量资料, 要求反应变量服从指数分布, 适用于符合 MCAR 和 MAR 机制的缺失数据处理。当数据缺失符合 MCAR 和 MAR 机制时, 采用似然法及延展性广义估计方程模型来处理。当数据缺失为 MNAR 时 (如药物无效和不良反应导致脱落), 可采用模式混合模型、选择模型和共享参数模型来处理^[13,15]。

生存分析是一种结合生存时间和随访结局进行分析和推断的统计方法, 能够探索生存时间和结局与各影响因素之间的关系, 可同时分析完整数据 (观察到终点事件发生并获得准确的生存时间) 和不完整数据 (又称截尾数据, 由于失访、死亡等原因未能观察到规定的终点事件), 从而减少偏倚, 更加充分和准确地评价和比较随访资料^[16]。

上述 3 种分析方法均无需对缺失值进行填补。

3 退出、失访病例的报告

临床试验中从受试者招募到最后的数据分析, 各阶段都要严格按照 CONSORT 声明^[17] 中的要求来报告, 包括: 1) 提供受试者流程 (推荐流程图)。2) 招募受试者: 记录参与合格性评价、不符合纳入标准和拒绝参加试验的人数。有些临床试验只报告了参与随机的人数, 而没有报告参与合格性评价的研究对象数量, 这个数字对所有就诊患者具有代表性, 且与试验的外部真实性相关。另外, 记录和报告不符合纳入标准或拒绝参加试验的人数, 可以判断研究者排除这部分招募对象的理由是否恰当, 尽量减少在随机分组后才发现受试者不符合纳入标准的情况。3) 随机分配: 最终参与随机的人数 (意向性分析的根据)。4) 分配治疗: 分配到每种治疗及未按分配接受治疗的人数和原因; 报告偏离研究方案的性质和随机后排除研究对象的原因。5) 随访: 完成与未完成治疗、随访的受试者人数, 并给出未完成治疗的原因 (例如脱落、失访或被研究者剔除) 及相应的时间点; 记录招募期和随访时间长短; 对于时间-事件资料, 对全部研究对象的随访通常在某一特定日期截止, 应报

告这一日期及最短、最长和中位随访期并说明具体日期。6) 纳入分析: 纳入每种分析, 如意向性分析、符合方案集分析、安全性分析^{[8]208} 的受试者人数, 未纳入主要分析人数及原因^[18]。此外, 有的临床试验报告的样本量较少但疗效显著, 很可能是因为提前获益而终止了研究, 使得样本量少于试验方案中制定的样本量, 出现这种情况时也应予以报告^[19]。

4 减少退出或失访病例

虽然处理缺失数据的方法很多, 但在试验设计和实施过程中就应尽量减少退出或失访病例的出现。在试验设计阶段应制定合理、准确的纳入与排除标准, 如制定筛选清单, 在进行各项检查后对符合标准的对象进行随机, 避免随机序列的浪费; 合理估算样本量, 考虑 10% ~ 20% 的脱落率; 所有分配到治疗组的受试者都进入导入期, 在此期间对治疗耐受且依从性良好的受试者可以进入研究; 考虑附加治疗方案, 研究治疗附加到已证明有效的治疗措施上, 可降低由于缺乏疗效而引起的脱落; 使用研究方案中治疗方案特定的急救药品, 在受试者病情严重或恶化时马上启用以保证受试者的安全^[20]。

在试验实施阶段, 应尽量提高受试者依从性, 如向受试者解释清楚有关试验的详细情况, 使其对风险、受益及需要配合的内容有足够的了解, 解释清楚用药方法和注意事项, 强调坚持用药的重要性, 提供方便措施 (如在药品包装上加印提示性语言或标志), 提高医护质量并建立良好的医患关系, 减少不必要的检查和辅助治疗, 定期核查治疗实施情况。应当尽可能地避免遗漏主要结局的观察, 同时对撤出治疗的病例也应当进行继续随访, 获得结局资料。试验实施中严格按照方案执行, 防止因偏离纳入、排除标准, 后期因不合格而剔除^[7]。

综上所述, 临床研究在设计、实施、统计分析和报告阶段都应注意受试者脱落的问题, 将来的研究应着眼于优化试验设计、提高质量控制和受试者依从性来降低缺失数据带来的影响。

参考文献

- [1] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. E9: Statistical principles for clinical trials [EB/OL]. (1998 - 02 - 05) [2016 - 03 - 10]. <http://www.ich.org/>

- fileadmin/Public_Web_Site/ICH. Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.
- [2] CRUTZEN R, VIECHTBAUER W, KOTZ D, et al. No differential attrition was found in randomized controlled trials published in general medical journals: a meta-analysis [J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(9): 948-954.
 - [3] FLYER P, HIRMAN J. Missing data in confirmatory clinical trials [J]. J Biopharm Stat, 2009, 19(6): 969-979.
 - [4] FLEMING TR. Addressing missing data in clinical trials [J]. Ann Intern Med, 2011, 154(2): 113-117.
 - [5] WAHLBECK K, TUUNAINEN A, AHOKAS A, et al. Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials [J]. Psychopharmacology (Berl), 2001, 155(3): 230-233.
 - [6] 田少雷, 邵庆翔. 药物临床试验与 GCP 实用指南 [M]. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 31.
 - [7] 刘建平. 随机对照试验的依从性和意向性治疗分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(12): 884-886.
 - [8] 王家良. 临床流行病学: 临床科研设计、测量与评价 [M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2009.
 - [9] RUBIN DB. Inference and missing data [J]. Biometrika, 1976, 63(3): 581-592.
 - [10] LITTLE RODERICK JA, RUBIN J. Statistical analysis with missing data [M]. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 2002: 11-49.
 - [11] NEWGARD CD, LEWIS RJ. Missing data: how to best account for what is not known [J]. JAMA, 2015, 314(9): 940-941.
 - [12] GAMBLE C, HOLLIS S. Uncertainty method improved on best-worst case analysis in a binary meta-analysis [J]. J Clin Epidemiol, 2005, 58(6): 579-588.
 - [13] 陈渊成, 张菁. 确证性临床试验中数据缺失的处理指南 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(7): 732-736.
 - [14] 武建虎, 贺佳, 贺宪民, 等. 多变量缺失数据的不同处理方法及分析结果 [J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(9): 1013-1016.
 - [15] 唐健元, 杨志敏, 杨进波, 等. 临床研究中缺失值的类型和处理方法研究 [J]. 中国卫生统计, 2011, 28(3): 338-341, 343.
 - [16] 蔡泳. 病例随访资料的统计分析方法: 生存分析 [J]. 上海口腔医学, 2004, 13(4): 315-317.
 - [17] MOHER D, HOPEWELL S, SCHULZ KF, et al. CONSORT2010 说明与详述: 报告平行对照随机临床试验指南的更新 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(8): 701-741.
 - [18] SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D, et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials [J]. Ann Intern Med, 2010, 152(11): 726-732.
 - [19] MONTORI VM, DEVEREAUX PJ, ADHIKARI NK, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review [J]. JAMA, 2005, 294(17): 2203-2209.
 - [20] LITTLE RJ, D'AGOSTINO R, COHEN ML, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials [J]. N Engl J Med, 2012, 367(14): 1355-1360.

Statistical Analyses and Reporting Specification of Dropouts, Withdrawals and Loss to Follow-ups of Participants in Clinical trials

ZHANG Kang, LI Wenyuan, FENG Shuo, LIANG Ning, HAN Mei, LIU Jianping

(Centre for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

ABSTRACT Dropouts, withdrawals or loss to follow-ups during the clinical trial are nearly inevitable, causing outcome data of some of the participants were unavailable, and lead to missing data during the statistical analyses. If missing data was inappropriately handled, it may therefore be prone to biased estimates and affect the reliability of results. Missing data should therefore be paid attention to at the design, conduct, analysis and report stages of a trial. By putting forward some recommendations on method of handling missing data, reporting specification of dropouts' information, trial design, and improving participants' adherence, this article was to provide a valuable reference to improve the robustness of data and conclusion of trial.

Keywords dropout; withdrawal; loss to follow up; missing data; statistical analyses; reporting specification

(收稿日期: 2016-01-22; 修回日期: 2016-05-03)

[编辑: 焦 爽]