

Kristina Meyer

Dr. sc. hum.

Intention-to-treat: Umgang mit fehlenden Werten bei sich fortlaufend verschlechternden Zielgrößen in Therapiestudien

Geboren am 23.02.1969 in Ibbenbüren

Reifeprüfung am 26.05.1988 in Ibbenbüren

Studiengang der Fachrichtung Mathematik vom WS 1988/89 bis WS 1993/94

Vordiplom am 04.12.1990 an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Diplom am 07.10.1993 an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Promotionsfach: Medizinische Biometrie und Informatik

Doktorvater: Priv-Doz. Dr. med. J. Windeler

In den letzten Jahren hat sich mehr und mehr die Erkenntnis durchgesetzt, daß die Planung und Auswertung kontrollierter klinischer Studien nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) erfolgen sollte. In seiner strengen Form bedeutet das ITT-Prinzip, daß jeder in eine Studie aufgenommene Patient entsprechend der ihm als Ergebnis der Randomisation zugewiesenen Gruppenzugehörigkeit ausgewertet wird. Bei der praktischen Umsetzung des ITT-Prinzips stellt sich die Frage, wie mit fehlenden Werten bezüglich der Hauptzielgröße umgegangen werden soll.

Die unkritische Anwendung verschiedener Adhoc-Strategien ist in der Praxis weit verbreitet. In der methodischen Literatur finden sich jedoch nur wenige Hinweise auf mögliche Gefahren bei der Anwendung dieser ITT-Strategien zum Umgang mit fehlenden Werten, insbesondere gibt es bisher keine systematischen Untersuchungen.

In dieser Arbeit wird daher eine gründliche Untersuchung von Strategien zum Umgang mit fehlenden Werten angestellt, um Empfehlungen für ihren Einsatz abgeben zu können. Die durchgeführte Simulationsstudie bleibt auf Therapiestudien mit sich fortlaufend verschlechternden Zielgrößen beschränkt.

Da die in der Literatur gemachten Vorschläge zur Klassifikation von fehlenden Werten uneinheitlich und zum Teil widersprüchlich sind, wird zunächst eine eigene Klassifikation für Dropoutmechanismen vorgestellt, um die Kommunikation über Voraussetzungen und Ergebnisse dieser Arbeit zu erleichtern.

Am Beispiel einer Therapiestudie zur Osteoporose werden im Rahmen einer Simulationsstudie die Auswirkungen von verschiedenen Strategien zum Umgang mit fehlenden Werten sowohl auf den Fehler 1. Art als auch auf die Power der durchgeführten Tests untersucht. Die betrachteten Strategien gliedern sich in numerische Imputationsstrategien (Last Observation Carried Forward (LOCF), Mittelwertsstrategien, Regressionsverfahren) sowie nicht-parametrische bzw. rangba-

sierte Verfahren (Überlebenszeitmethoden, Rangierungs- und Dichotomisierungsstrategien, Worst und Best Case Analysen). Bei den Simulationen werden neben unterschiedlichen zeitlichen Verläufen der Zielgröße auch unterschiedliche Dropoutmechanismen berücksichtigt.

Das Signifikanzniveau wird unter den verschiedenen Strategien zum Teil drastisch verletzt. Sind die zeitlichen Verläufe der Zielgröße in den Therapiegruppen unterschiedlich, so sind die durchgeführten Tests schon bei moderaten Dropoutraten und 'gutartigen' Dropoutmechanismen (d.h. Dropouts, die unabhängig vom Therapieergebnis auftreten) bei einem Teil der Strategien stark antikonservativ. Insbesondere zeigt sich, daß auch bei LOCF, der wohl am weitest verbreiteten Methode zum Umgang mit fehlenden stetigen Werten, das Testniveau deutlich überschritten wird.

Der Verlust an Power ist ebenfalls zum Teil beträchtlich, insbesondere sind diejenigen Strategien, bei denen das Ausmaß der Powerreduktion akzeptabel ist, zumeist antikonservativ.

Für covariablen- und/oder therapieergebnisabhängige Dropoutmechanismen sind die Ergebnisse zum Teil noch deutlicher.

Für die Entscheidung über den Einsatz einer Strategie reicht also die Information über die Höhe der Dropoutraten nicht aus. Es sind vielmehr auch die Dropoutursachen - sofern diese ermittelbar sind - und die Verläufe der Zielgröße über die Zeit zu berücksichtigen.

Es läßt sich keine Strategie identifizieren, die unter allen betrachteten Situationen, d.h. allen Kombinationen von Dropoutmechanismen, Verläufen und Dropoutraten sowohl bezüglich des Fehlers 1. Art als auch bezüglich der Power ideal wäre.

Bei Dropoutraten nicht über 25% und nicht zu unterschiedlichen Verläufen können bei chronisch progredienten Erkrankungen fehlende Werte am ehesten durch den Mittelwert der beobachteten Patienten der konkurrierenden Therapiegruppe ersetzt werden. Hier ist jedoch vermutlich die klinische Angemessenheit des Ersatzwertes nicht gegeben. Auch eine Dichotomisierung der Zielgröße in 'Therapieziel erreicht' bzw. 'Therapieziel nicht erreicht' mit Wertung von Dropouts als Mißerfolg führt zu noch vertretbarer Niveauperletzung und Powerreduktion. Bei höheren Dropoutraten und deutlich abweichenden Verläufen ist die Ableitung entsprechender Empfehlungen nicht mehr möglich.

Aufgrund der drastischen Konsequenzen höherer Dropoutraten muß das Auftreten von fehlenden Werten so weit wie möglich vermieden werden. Nicht beobachtete Informationen lassen sich auch durch methodische Hilfsmittel nicht zurückgewinnen.

Da keine universell einsetzbare Strategie zum Umgang mit fehlenden Werten identifiziert werden kann, sollte bei Planung und Auswertung klinischer Studien stets eine Begründung erfolgen, warum eine bestimmte Strategie gewählt wird. Dabei ist es insbesondere notwendig, eine Vorstellung von den Verläufen der Zielgröße über die Zeit zu haben, um so eine für die individuelle Situation geeignete Strategie auswählen zu können.