

Erich-Peter Bluhmki

Dr. sc. hum.

### *Unterschiedliche Wege der Evaluierung von Schlaganfalltherapien in klinischen Studien*

Geboren am 12.07.61 in Oberhausen

Reifeprüfung am 28.05.1980 in Oberhausen

Studiengang der Fachrichtung Statistik vom WS 1980 bis WS 1985

Vordiplom am 21.04.1983 an der Universität Dortmund

Diplom am 26.03.1986 an der Universität Dortmund

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Werner Hacke

Obwohl graphische Verfahren zur deskriptiven Analyse keine konfirmatorische Schlußweise zulassen, so erlauben sie doch eine einfache Visualisierung des (z.B. nicht-normalverteilten) Datenmaterials, geben Hinweise auf die statistische Signifikanz des Resultats und können unabhängig von einer bestimmten Verteilung der zu betrachtenden Endpunkte angewendet werden.

Im Zweistichprobenproblem kommt diesbezüglich, neben dem Sternbild im multivariaten Fall, insbesondere dem P-P Plot im univariaten Fall eine besondere Bedeutung zu, da dieser den Behandlungsunterschied nicht nur durch zwei einzelne Maßzahlen sondern durch einen Graph beschreibt, was eine umfassendere Interpretation erlaubt. Ferner stellt die Fläche zwischen dem P-P Plot und der Winkelhalbierenden ein Maß für den Lokationsunterschied und somit ein Maß für die Power des Wilcoxon-Tests (zur konfirmatorischen Analyse) dar.

Desweiteren läßt sich am P-P Plot auch leicht ein (aus statistischer Sicht) geeigneter Dichotomisierungspunkt ablesen: Man dichotomisiert die neurologische Skala an derjenigen Stelle (Kategorie), an welcher der P-P Plot den maximalen Abstand zur Winkelhalbierenden aufweist. Ist nämlich das Homomeritätspostulat des Wilcoxon-Tests nicht erfüllt, d.h. handelt es sich bei dem erwarteten Therapieeffekt nicht primär um einen Lokationsunterschied, so

bieten sich als Alternative sowohl der Odds-Ratio-Test (nach geeigneter Dichotomisierung) als auch der Median-Test an.

In einer Simulationsstudie (Teil 1) wurde die Power des Wilcoxon- mit der des Median- und der des Odds-Ratio-Tests hinsichtlich ihrer Anwendung auf die neurologischen Skalen Modified Rankin Scale, Barthel Index und NIHSS verglichen. Ausgangspunkt hierbei waren die Verteilungen der Endpunkte unter Placebo in ECASS I. Es wurden verschiedenen Szenarien von möglichen Verumeffekten simuliert, so daß die Auswirkung der spezifischen Verteilungsformen und der verschiedenartigen Behandlungseffekte (Lage- und/oder Dispersionsunterschied) Berücksichtigung fanden.

Stellt der Therapieeffekt primär einen Lageunterschied dar, so ist sowohl der Wilcoxon- als auch der Median-Test etwas schärfer als der Odds-Ratio-Test (bei Dichtomosierung der Endpunkte gemäß Tilley et al., 1996). Dies gilt unabhängig von der Verteilungsform. Der Median-Test selbst zeigt keinen Vorteil gegenüber dem Wilcoxon-Test.

Handelt es sich aber beim Therapieeffekt primär um eine Dispersionsunterschied, so ist die Power des Odds-Ratio-Tests deutlicher größer als die des Wilcoxon- oder Median-Tests. Beim Barthel-Index ist dieser Vorteil weniger ausgeprägt, da aufgrund der strengen U-Verteilung wenig an den Rand verschoben werden kann.

Stellt der Therapieeffekt sowohl einen Lage- als auch einen Dispersionsunterschied dar, so ist der Odds-Ratio-Test etwas schärfer als der Wilcoxon- bzw. Median-Test solange Lage- und Dispersionsverschiebung nicht gegenläufig gerichtet sind, anderenfalls besitzen Wilcoxon- bzw. Median-Test die größere Power, wobei hier der Median-Test teilweise dem Wilcoxon-Test unterlegen ist.

In Teil 2 der Simulationsstudie wurde die Power des multivariaten Wilcoxon-Test (nach O'Brien) mit der des Globalen Odds-Ratio-Tests (bei Dichtomosierung der Endpunkte gemäß Tilley et al., 1996) hinsichtlich ihrer Anwendung auf die neurologischen Skalen Modified Rankin Scale, Barthel Index und NIHSS verglichen.

Grundsätzlich gelten auch hier die im univariaten Fall gefundenen Eigenschaften des nicht-dichotomen im Vergleich zum dichotomen Ansatz. Darüber hinaus ist sowohl der multivariate

Wilcoxon-Test (nach O'Brien) als auch der Globale Odds-Ratio-Test jeweils etwas trennschärfer als die entsprechenden univariaten Tests.

Als Fazit kann festgehalten werden, daß für die konfirmatorische Auswertung neurologischer Skalen (kategoriale Variablen mit beschränktem Wertebereich) in klinischen Studien bei zerebraler Ischämie der (multivariate) Wilcoxon-Test immer dann dem (globalen) Odds-Ratio-Test vorzuziehen ist, falls Unsicherheit über die medizinische bzw. statistische Validität des Dichotomisierungspunktes besteht. A priori kann anhand von P-P Plots aus vorangegangenen Studien ein (aus statistischer Sicht) geeigneter Dichotomisierungspunkt für die jeweiligen Endpunkte bestimmt werden.