

Die Behandlung fehlender Werte in Randomisationstests

Bauer D¹, Heussen N²

¹Fachbereich Statistik, Universität Dortmund

²Institut für Medizinische Statistik, RWTH Aachen

diana.bauer@uni-dortmund.de

Randomisierte, kontrollierte Studien stellen den Goldstandard in der klinischen Forschung dar und sind somit ein wichtiger Bestandteil der heutigen Medizin. Die Randomisierung wird in der ICH Richtlinie „Guideline for good clinical practice“ [1] als wesentlicher Bestandteil kontrollierter klinischer Studien beschrieben, um systematische Verzerrungen der Studienergebnisse etwa durch Selektion zu reduzieren. Die Randomisierung gewinnt als methodisches Instrument der zufälligen Zuweisung von Patienten zu Behandlungen zunehmend an Bedeutung und bildet darüber hinaus die Basis für statistische Inferenz mittels Randomisationstests, wobei die zufällige Zuweisung die Grundlage der Auswertungsstrategie bildet. Insofern kann die Auswertung mittels Randomisationstests bei nicht zutreffender Annahme einer Zufallsstichprobe in klinischen Studien oder unzutreffender Verteilungsannahme als eine mögliche Alternative zu parametrischen Analysen gesehen werden. Diese Tests sind abhängig vom verwendeten Randomisierungsverfahren [2] und erfüllen somit eine Forderung der ICH Richtlinie „General consideration for clinical trials“ [3], die in Abschnitt 3.2.4 darauf verweist, das verwendete Randomisierungsverfahren bei der Analyse der erhobenen Daten zu berücksichtigen.

Innerhalb klinischer Studien ist man häufig mit dem Problem fehlender Werte konfrontiert. Somit stellt sich die Frage nach der geeigneten Behandlung fehlender Werte bei der Analyse mittels Randomisationstest, da von der ursprünglichen Randomisierungsvorschrift durch das Auftreten fehlender Werte abgewichen wird. Dadurch ergibt sich das Problem der Definition einer geeigneten Referenzmenge, die im Falle einer „intention to treat“-Auswertung beibehalten werden kann, im Falle einer „per protocol“-Auswertung jedoch eingeschränkt werden muss.

Es werden Randomisationstests basierend auf der Rangsummenstatistik nach Wilcoxon bei einem Zweigruppenvergleich betrachtet. Beruhend auf Daten einer kontrollierten klinischen Studie [4] wird eine Stichprobe von möglichen Zuweisungsfolgen aus der jeweiligen Referenzmenge gezogen und die Verteilung der Teststatistik unter der Nullhypothese berechnet. Die Anzahl fehlender Werte wird systematisch variiert und die beiden Methoden, mit fehlenden Werten umzugehen, werden bei verschiedenen Randomisierungsverfahren hinsichtlich der Verteilung der Teststatistik und der p-Werte verglichen.

Literatur

- [1] ICH E6, Guideline for good clinical practice, <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>, 1996.
- [2] Edgington ES. Randomization tests. New York: Dekker; 3. Auflage, 1995.
- [3] ICH E8, General considerations for clinical trials, <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA484.pdf>, 1997.
- [4] Heimann H, Hellmich M, Bornfeld N, Bartz-Schmidt KU, Hilgers RD, Foerster MH. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment (SPR Study): Design issues and implications. SPR Study report No.1 Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2001; 239: 567-574.