

Vergleich von Punkt- und Intervallschätzern für Überlebenszeitraten in gruppensequentiellen Überlebenszeitstudien

Emser A, Faldum A

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz, Deutschland
emser@imbei.uni-mainz.de

Eine der wichtigsten primären Zielgrößen bei onkologischen klinischen Studien ist die Überlebenszeit oder die progressionsfreie Überlebenszeit. Da die Studiendauer solcher Überlebenszeitstudien meist mehrere Jahre beträgt, sind gruppensequentielle Studiendesigns sinnvoll, um möglichst früh die Hauptfragestellung beantworten oder, falls die Erfolgchancen sehr gering sind, die Studie abbrechen zu können.

Die Anwendung von gruppensequentiellen Designs sichert die Einhaltung des Signifikanzniveaus für die primäre Zielgröße. Für die Darstellung von Studienergebnissen spielen Kaplan-Meier Schätzer und Konfidenzintervalle für Überlebensraten eine wichtige Rolle. Zur Schätzung von Konfidenzintervallen in einstufigen Überlebenszeitstudien wurden unter anderem von Greenwood, Peto und Rothman Methoden vorgeschlagen ([1 - 3]). Bei der deskriptiven Auswertung von sekundären Zielgrößen kann es durch das gruppensequentielle Design zu Verzerrungen der jeweiligen Schätzer kommen [4].

Ziel dieser Simulationsstudie ist das Ausmaß der Verzerrung von Schätzer und Konfidenzintervallen durch ein gruppensequentielles Studiendesigns beispielhaft für eine klinische Studie aus der pädiatrischen Onkologie darzustellen. Neben den Kaplan-Meier Schätzern für Überlebensraten werden die Methoden von Greenwood, Peto, Rothman und eine Transformation der Greenwoodschen Formel zur Schätzung von Konfidenzintervallen für Überlebensraten miteinander verglichen.

Hierzu wurden die Schätzer auf simulierte Daten angewendet. Bei dem simulierten Studiendesign handelt es sich um einen Parallelgruppenvergleich von Überlebenszeiten. Die Fragestellung wird mittels eines zweiseitigen log-rank Test ausgewertet. Das Signifikanzniveau der Studie beträgt 5%. Die Überlebens- und Zensierungszeiten wurden als exponential verteilt angenommen. Die Eintrittszeiten in die Studie seien über den Rekrutierungszeitraum gleichverteilt. Die simulierte Studie umfasst zwei Zwischenauswertungen und eine Endauswertung. Die Analysen finden nach einem Drittel, Zweidrittel und allen beobachteten Ereignissen statt. Für die Verteilung des Signifikanzniveaus auf die drei Analysen wurden verschiedene gruppensequentielle Designs gewählt (alpha-spending, Pocock, O'Brien und Fleming).

Literatur

- [1] Greenwood, M. The natural duration of cancer. In: Reports on Public Health and Medical Subjects. London: Her Majesty's Stationery Office, 1926: 1-26.
- [2] Peto, R, Pike, MC, Armitage, P et al. Design and analysis of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II Analysis and examples. *British Journal of Cancer* 1977; 35: 1-39.
- [3] Rothman KJ. Estimation of the Confidence Limits for the Cumulative Probability of Survival in Life Table Analysis. *Journal of Chronic Diseases* 1978;31: 557-560.
- [4] Gorfine, M. Survivor function estimators under group sequential monitoring based on the logrank statistic. *Lifetime Data Analysis* 2003; 9: 175-193.