

## Meta-analytische Methoden zur Kombination kontrollierter klinischer Studien mit ordinalem Response basierend auf dem „Random-Cut-Point-Modell“

Henke H, Knapp G

Fachbereich Statistik, Universität Dortmund, Deutschland.  
henke@statistik.uni-dortmund.de

In kontrollierten klinischen Studien mit ordinaler Zielgröße werden die einzelnen Studienergebnisse für die Patienten einer Kategorie  $C_1, \dots, C_m, m > 2$ , zugeordnet, wobei die Kategorien geordnet sind von z. B.  $C_1 =$  beste Kategorie bis  $C_m =$  schlechteste Kategorie. Es wird davon ausgegangen, dass die Realisationen in den Behandlungsgruppen jeweils einer latenten, stetigen Verteilung  $H_i, i=1, 2$ , mit demselben Träger und einer Grenzverteilung  $H$  entstammen, wobei  $H = wH_1 + (1-w)H_2$  und  $w$  die Wahrscheinlichkeit für einen Response aus der ersten Behandlungsgruppe bezeichnet [1].

Mit Hilfe von Cut-Points werden die Realisation einer Kategorie zugeordnet und innerhalb  $(2 \times m)$ -Kontingenztafeln betrachtet. Ein Cut-Point ist dabei ein Element einer  $(m-1)$ -elementrigen Menge, welche den Träger in  $m$  zusammenhängende Intervalle aufteilt. Neben der Annahme fest vorgegebener Cut-Points können diese als Zufallsstichprobe vom Umfang  $m-1$  einer Verteilung  $F$ , welche nicht unabhängig von  $H$  sein muss, angesehen werden. Dies hat zur Folge, dass die einzelnen Zellwahrscheinlichkeiten selbst zufällig sind. Ist eine Funktion  $G$  bekannt für die gilt  $F=G(H)$  zeigt Edwardes [2], dass Funktionen, die von den Zellwahrscheinlichkeiten abhängen wie bspw. die Mann-Whitney-Statistik  $U$ , ein verallgemeinertes Odds-Ratio oder eine verallgemeinerte Riskodifferenz [3], ebenfalls bekannt sind. Die Anpassung von  $G$  kann anhand des Datenmaterials mit Hilfe des Anderson-Darling-Test überprüft werden. Für  $G$  wird genau die Funktion gewählt, welche unter allen gültigen Funktion den größten p-Wert liefert. Da keinerlei Annahmen über die Verteilungen getroffen werden, ist dieser Ansatz als nichtparametrisch anzusehen und hiermit werden mit Hilfe der entsprechenden Testverfahren in der Regel kleinere p-Werte als unter dem Modell mit fester Kategorieinteilung erhalten.

In diesem Vortrag werden sowohl die herkömmlichen als auch die auf dem *Random-Cut-Points-Modell* basierenden Auswertungsmöglichkeiten betrachtet und anschließend in die Meta-Analyse übertragen. Neben der Inversen-Normal-Methode, die auf der Verknüpfung von p-Werten beruht, werden Kombinationsmethoden präsentiert, wie sie etwa in Hartung und Knapp [4] und Hartung et al. [5] beschrieben werden sind.

Insgesamt ist es auch nicht zwingend, dass in allen Studien dieselbe Kategorisierung der Responsevariablen vorgenommen wird, d.h. sowohl die Art als auch die Anzahl der Cut-Points darf variieren.

Die vorgestellten Verfahren werden durch reale Datenbeispiele illustriert und darüber hinaus anhand von einigen Simulationsergebnissen verglichen.

### Literatur

- [1] Edwardes MD. Univariate random cut-points theory for the analysis of ordered categorical data. JASA 1997, 92, 1114-23.
- [2] Edwardes MD. Implications of random cut-points theory for the Mann-Whitney and binomial test. Can J Statist 2000, 28, 427-38.
- [3] Edwardes MD, Baltzan M. The generalization of the odds ratio, risk ratio and risk difference to  $r \times k$  tables. Statist Med 2000, 19, 1901-14.
- [4] Hartung J, Knapp G. A refined method for the meta-analysis of controlled clinical trials with binary outcome. Statist Med 2001, 20, 3875-89.
- [5] Hartung J, Böckenhoff A, Knapp G. Generalized Cochran-Wald statistics in combining of experiments. JSPI 2003, 113, 215-37.