

Einführung

Im Vordergrund dieser Arbeit steht die Modellierung der Heterogenität in multizentrischen Studien. Die Evaluierung multizentrischer Studien steht seit geraumer Zeit im Interesse von Wissenschaft und Praxis. In der Epidemiologie gibt es verschiedene Maßzahlen, die den Behandlungseffekt einer Studie schätzen. Dazu gehören das Relative Risiko (RR), die Risikodifferenz (RD), oder das Odds Ratio (OR). Die RD ist die Inverse der „Number Needed to Treat“ (NNT). In der Praxis wird oft die NNT benutzt, da dieses Effektmaß leicht zu interpretieren ist. Der Statistiker bevorzugt wegen der guten statistischen Eigenschaften lieber das OR und das RR. Diese Arbeit wird sich im weiteren Verlauf nur auf das Schätzen des Relativen Risikos beschränken. Unter der Homogenitätsannahme können existierende Verfahren heute sehr gut den Effekt in multizentrischen Studien schätzen. Häufig ist diese Annahme aber zu schwach, da sich Therapieerfolge in manchen Zentren als vorteilhaft, in anderen als ungünstig darstellen. Es könnte in einer Studie bei einigen Zentren ein Therapieerfolg und bei einigen Zentren eine negative Therapiewirkung vorliegen. Werden nun alle Zentren zusammengefasst, dann könnte diese Charakteristik im Behandlungseffekt nicht dargestellt werden. Dies würde auch bedeuten, dass wichtige Informationen über Gruppierungen in der Population verloren gingen. Das Auftreten von Heterogenität lässt keine einfache Interpretation des Effektes zu. Dabei ist interessant, dass das an sich recht elementare Problem keiner einfachen Lösung zugänglich ist. Das Verhältnis zweier Raten lässt sich nicht mehr durch eine einfach darzustellende Verteilung beschreiben. Damit ist ein Zugang zur Modellierung der Heterogenität verbaut.

Es gibt unterschiedliche Methoden, die sich dem Problem nähern. Ein Ansatz basiert auf dem Profil-Likelihood (weiterhin PL). Dazu wird die Poisson-Likelihood-Funktion gebildet. Diese Funktion hängt aber nicht nur von dem interessanten Parameter, dem Relativen Risiko, ab, sondern auch von dem Nuisance-Parameter oder Störparameter. Dieser Nuisance-Parameter ist in dem vorliegenden Fall der Baseline-Parameter. Mit dem Profil-Maximum-Likelihood-Schätzer kann der Nuisance-Parameter eliminiert werden. Dadurch entsteht der PL, der dann nur noch eine Funktion des Relativen Risikos ist. Der ent-

sprechende Ansatz ist auch für die Binomial-Likelihood-Funktion möglich. Der rechnerische Aufwand ist dann allerdings weitaus größer. Weiterhin kann die Modellierung des Behandlungseffekts anhand der Normalverteilung (weiterhin ND) auf der Basis des logarithmischen Relativen Risikos erfolgen. Dazu wird angenommen, dass das log-Relative Risiko normalverteilt ist. Ein nächster Ansatz ist das Multi-Level Modell (weiterhin ML-Modell), welches von Aitkin [2] vorgeschlagen wird. Alle drei Verfahren modellieren die Heterogenität des Effektes anhand einer diskreten Mischverteilung.

Diese Arbeit beschreibt und vergleicht diese verschiedenen Methoden. Darüber hinaus werden die Modelle an einer Vielzahl von Beispielfallstudien und Simulationsstudien getestet. So werden die Unterschiede und die Leistungsfähigkeit der verschiedenen Ansätze verdeutlicht. Die Beispieldaten stammen von publizierten Studienergebnissen.

Diese Dissertation ist nach folgendem Schema aufgebaut. Das erste Kapitel befasst sich mit der Bedeutung der multizentrischen Studien in der epidemiologischen Praxis und stellt alle in dieser Arbeit verwendeten Studien vor. Zu jedem Datensatz gibt es eine inhaltliche Erklärung mit Quellenangabe. Im zweiten Kapitel stehen die Modellierung der Effektheterogenität und die drei statistischen Modelle im Vordergrund. Dabei wird jedes Modell detailliert erklärt. Ein wichtiger Teil in dem Kapitel 3 ist die Schätzung der Parameter mit Hilfe des EM-Algorithmus. Es wird ein weiterentwickelter Algorithmus zur Schätzung der optimalen Lösung vorgestellt. Dabei wird die numerische Stabilität des Algorithmus mit berücksichtigt. Probleme die Auftreten bei der Maximierung der Likelihoodfunktion werden diskutiert. Im nachfolgenden Kapitel wird mit dem entwickelten Maximierungsalgorithmus der Behandlungseffekt von allen hier beschriebenen Studien je nach Modell geschätzt. Mit einer Simulationsstudie wird im 5. Kapitel die Güte der Schätzung je nach Modell untersucht. Im ersten Teilabschnitt wird der Homogenitätsfall betrachtet. Im zweiten wird die unbeobachtete Heterogenität im Effekt zugelassen. In der abschließenden Diskussion werden die in den vorhergehenden Kapiteln beschriebenen Ergebnisse noch einmal kritisch betrachtet und weitere Entwicklungsmöglichkeiten werden vorgeschlagen.