

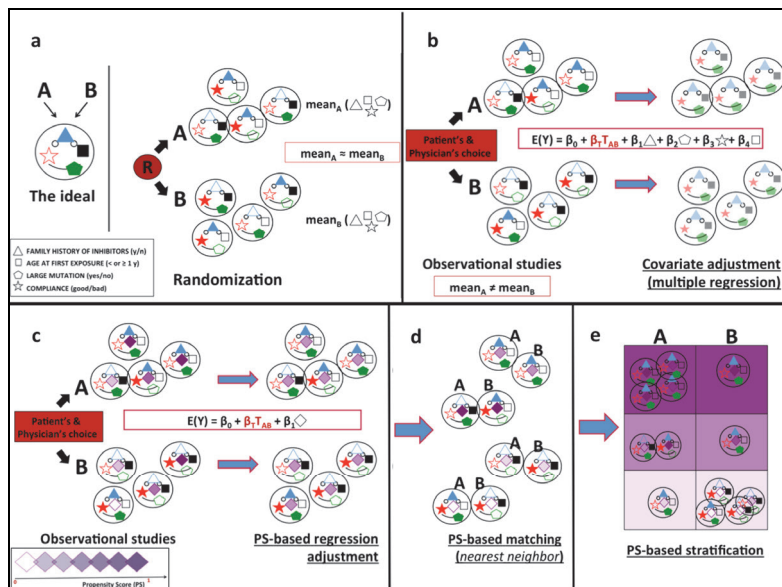
# Inhibitorentwicklung bei Patienten mit Hämophilie – die Rolle statistischer Modelle

M. Marcucci

Dept. of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan & Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italien

▲ Obwohl es verschiedene Definitionen seltener Krankheiten gibt, haben alle die geringe Prävalenz und die Erkenntnis gemeinsam, dass Therapie und Forschung ungenügend sind (5). Gilt das auch für die Hämophilie? Wenn wir die Errungenschaften bezüglich Lebensqualität und Lebensdauer betrachten, würden wir dies verneinen. Was aber die Herausforderung der Inhibitorentwicklung als gegenwärtige Hauptbedrohung der Therapieeffizienz betrifft, kann Unzulänglichkeit postuliert werden. Unsere Erfahrungen mit einer individuell-basierten Metaanalyse verschiedener Kohorten zuvor nicht behandelter Hämophilie-A-Patienten (zur Erforschung der Rolle behandlungsbedingter Faktoren bei der Inhibitorentwicklung (6)) konfrontieren uns mit den methodischen Limitationen der verfügbaren, auf Beobachtungsstudien basierenden Daten. Die ideale Studie zum Vergleich von Therapie A und B (z.B. die gleichzeitige Behandlung mit A und B beim sel-

ben Patienten und zur gleichen Zeit – was grundsätzlich undurchführbar ist) wäre eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT). Tatsächlich ermöglicht nur eine Randomisierung ein Gleichgewicht bei der Verteilung bekannter und unbekannter prognostischer Faktoren beim Vergleich zweier Behandlungsgruppen (Abb. 1, Bild a) und garantiert die Validität der statistischen Signifikanztests (4). Im Vergleich mit RCTs sind Beobachtungsstudien anfälliger für systematische Fehler und zeigen eher verwirrende Assoziationen zwischen Exposition (Therapie) und Ergebnis. In Wirklichkeit behandeln wir Patienten nicht zufällig mit plasmatischen oder rekombinanten Faktor-VIII-Konzentraten, wie wir mit unserer Analyse bestätigten (6). Aus diesem Grund weisen Patienten, die mit A oder B behandelt werden, eine unterschiedliche Verteilung mutmaßlicher Störfaktoren auf (Abb. 1, Bild b), nämlich Variablen, die möglicherweise mit Therapie und Ergebnis assoziiert sind.



A and B stellen Beispiele für zwei verschiedene Behandlungen dar (z.B. mit plasmatischen und rekombinanten Faktor-VIII-Konzentraten). R: Randomisierung; E(Y): Abschätzung der Wirkung nach Therapieart ( $T_{AB}$ ) auf das Ergebnis Y;  $\beta_0$ : Regressionsschnittpunkt;  $\beta_1$ : Regressionskoeffizient für Behandlungsvariable;  $\beta_{1-4}$ : Regressionskoeffizienten für Kovariaten; PS: Propensitätsscore

Abb. 1: Vergleich zwischen randomisierten kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien bezüglich des Risikos der ungleichen Verteilung möglicher Störfaktoren zwischen Behandlungsgruppen und verschiedene statistische Ansätze, mit der Konfundierung umzugehen.

Im Normalfall werden Störfaktoren als Kovariaten in ein Regressionsmodell eingeschlossen, um die Wirkung der Behandlung abzuschätzen, während alle anderen Variablen konstant gehalten werden.

Analytisch gesprochen ist es so, als ob wir die beiden Behandlungsgruppen in Patientengruppen mit dem gleichen (durchschnittlichen) Wert jedes Störfaktors transformiert haben (Abb. 1, Bild b). In Wirklichkeit ist die Anzahl der Kovariaten, die man in ein multivariates Modell einschließen kann, durch Probengröße und Ereigniszahl begrenzt (2). Man kann entweder dieses Limit ignorieren und verzerrte Anhaltswerte akzeptieren oder nur eine begrenzte Anzahl an Kovariaten herausgreifen und sich bewusst sein, dass einige restliche Konfundierungseffekte auftreten können. Oder man kann alternative analytische Ansätze implementieren, zum Beispiel solche, die auf dem Propensitätsscore (PS) basieren, wie wir es gemacht haben

(6). Der PS ist ein skalares Produkt mit Werten zwischen 0 und 1, der die Wahrscheinlichkeit, Therapie A oder B zu erhalten, repräsentiert und ist von einer Zusammenstellung prätherapeutischer Variablen abhängig (3). Er kann unter Verwendung der logistischen Regression abgeschätzt werden.

Die PS-basierte Adjustierung (z.B. PS in ein Regressionsmodell einschließen entweder als die einzige Kovariate oder nur mit den wichtigsten Prädiktoren (Abb. 1, Bild c)) hat den Hauptvorteil gegenüber traditionellen Regressionsmodellen, dass man einen komplizierten PS ohne Bedenken der Überparametrierung anpassen kann. Andere PS-basierte Methoden sind Matching und Stratifizierung (Abb. 1, Bild d und e) (1).

Es gibt andere Aufgaben, die in Studien über die Inhibitorentwicklung auftreten können, bei denen Statistik zu einer Lösung beitragen kann (z.B. Wirkungsmodifizierung, zeitabhängige Therapie und Konfundierung, fehlende Daten). Die Einführung verschiedener Ansätze kann dabei helfen, unser Vertrauen in Ergebnisse aus Beobachtungsstudien zu stärken, sodass die Forschung auch bei seltenen Erkrankungen hinreichend ist.

## Literatur

1. Austin PC, Grootendorst P, Anderson GM. A comparison of the ability of different propensity score models to balance mea-

sured variables between treated and untreated subjects: a Monte Carlo study. *Stat Med* 2007;26:734-753.

2. Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med* 2004;66:411-421.

3. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265-2281.

4. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Basic Study Designs*. In: *Fundamentals of Clinical Trials*. 4th Edition. Springer-Verlag, New York 2010;67-96.

5. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M et al. Rare Diseases Clinical Research Network. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab* 2009;96:20-26.

6. Marcucci M, Mancuso ME, Santagostino E et al. Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUPs with haemophilia A. A patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015;113:958-967.

*Dieser Beitrag beruht auf einem Vortrag auf der 60. Jahrestagung der GTH vom 17.-20.02.2016 in Münster.*

---

## Korrespondenzadresse

Maura Marcucci, MD, MSc

Dept. of Clinical Sciences and Community Health

University of Milan & Fondazione IRCCS

Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Via Francesco Sforza, 35, I-20122 Milan, Italien

E-Mail: [marcucci.maura@gmail.com](mailto:marcucci.maura@gmail.com)