

Evaluation einer Chemotherapie-Studie:
Geriatrische Onkologie – Der alte
Tumorpatient
Entwicklung von Kriterien für
Behandlungsentscheidungen

Analyse kausaler Effekte der Intensität von
chemotherapeutischer Behandlung auf das Ausmaß der
Depressivität unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht,
WHO-Status, Dauer der Gesamtbehandlung und
Ausgangswerten der Depressivität

Friedrich-Schiller-Universität Jena
Institut für Psychologie
Seminar: Kausale Modellbildung
Wintersemester 2006/07
Seminarleiter: Prof. Dr. R. Steyer
Referenten: Iris Bartenstein, Anika Fäsche, Christiane Jäckel
Datum: 2007-02-28

Gliederung

1. Einleitung
 - a. Fragestellung
 - b. Hypothesen
2. Datensatz
 - a. Ursprungsstudie
 - b. Auswahl relevanter Variablen
 - c. Datenbeschreibung
3. Analyse in Effect-Lite
4. Diskussion der Ergebnisse
5. Zusammenfassung

1. Einleitung

Fragestellung

Die globale demographische Entwicklung gehört zu den gravierendsten Problemen unserer heutigen modernen Gesellschaft. Auch Deutschland sieht sich seit mehreren Jahrzehnten einem eindeutigen Trend ausgesetzt, der durch eine kontinuierlich steigende Lebenserwartung der Bevölkerung, sinkenden Geburtenraten sowie hoher Abwanderung die Gesamtbevölkerung charakterisiert ist und sich in der „Überalterung“ eines Landes ausdrückt. Auswirkungen sind schon jetzt in den Bereichen der Sozial- und Versicherungssysteme zu spüren, werden aber auch im medizinischen Bereich salienter. Denn das hohe Lebensalter ist eng mit der Entstehung maligner Erkrankungen verbunden, die sich unter anderem in einer erhöhten Inzidenz für altersbedingte Krebserkrankungen ausdrückt.

Gerade bei alten Menschen wird wenig Wert auf Prävention gelegt, sie werden weniger in Screeningprogramme einbezogen, so dass die Erkrankung häufig erst in einem späten Stadium erstdiagnostiziert wird, was eine Behandlung um so schwieriger macht. Die Gründe hierfür sind laut den Verfassern des Endberichts der Ursprungsstudie vielschichtig und sowohl beim Patienten, beim Arzt als auch beim Gesundheitssystem zu suchen, aber auch ein Mangel an klinischen Daten erschwert die Behandlungsentscheidung enorm. Allerdings sind alte Patienten mit Krebserkrankungen in klinischen Studien nur unzureichend berücksichtigt. Deshalb widmet sich die vorliegende Studie dieser Aufgabe.

Um diesen Fragen nachzugehen, wurde eine prospektive Studie angelegt. Dabei kam es zu einer Zusammenarbeit verschiedener Abteilungen der Friedrich-Schiller-Universität und der ihr zugeordneten Kliniken.

Hypothesen

Während sich die Autoren der Studie vor allem den Kernfragen der differentiellen Indikation der Behandlung von Krebspatienten zuwandten, gingen wir der Idee der Auswirkungen von chemotherapeutischer Behandlung nach. Wir stellten uns die Frage:

Beeinflusst die Intensität von chemotherapeutischer Behandlung das Ausmaß der Depressivität von Krebspatienten?

Und zeigen sich womöglich unterschiedliche Wirkungen in Abhängigkeit vom Alter, dem Geschlecht und allgemeinen Funktionsniveau der Patienten, der Behandlungsdauer sowie dem Ausgangsniveau der Depressivität.

Wir erwarten Unterschiede im Ausmaß der Depressivität der Patienten in Abhängigkeit der Intensität der chemotherapeutischen Behandlung gegeben der Kovariaten Alter, Geschlecht, allgemeines Funktionsniveau, Behandlungsdauer und Eingangsniveau der Depressivität. Das heißt, dass die Differenz der Erwartungswerte in den Depressivitätswerten zwischen denen, die eine hohe Dosis an Chemotherapie erhalten und denen, die wenig Chemotherapie erhalten, gegeben obiger Kovariaten signifikant von null unterschieden sind. Sind die z-bedingten Erwartungswerte und deren Differenzen unverfälscht, lässt sich im kausaltheoretischen Sinne sagen, dass eine mögliche Erwartungswertdifferenz kausal zu interpretieren ist.

2. Datensatz

Ursprungsstudie

Die Studie mit dem Thema „Geriatrische Onkologie: Der alte Tumorpatient“ wurde in Zusammenarbeit von unterschiedlichsten Institutionen durchgeführt.

Beteiligt waren: die Innere Medizin, die klinische Pharmakologie, die Psychiatrie, die Entwicklungspsychologie, die Neuropsychologie und die Medizinische Psychologie.

Gemeinsames Ziel all dieser Institutionen war es, Kriterien für die Behandlungsentscheidung zu entwickeln.

Die vorliegende Studie ging dabei folgenden Hauptfragen nach:

- (1) Welche Therapie ist in medizinisch sinnvoller Weise durchführbar?
- (2) Was möchte der ältere Patient?

Dabei handelt es sich um eine prospektive Studie. Die Hauptinteressengruppe waren ältere Patienten mit Krebserkrankungen. Zusätzlich wurden 4 Kontrollgruppen gebildet:

Gruppe 1	Patienten, älter als 60 Jahre mit einer Krebserkrankung
Gruppe 2	Patienten, jünger als 60 Jahre mit einer Krebserkrankung
Gruppe 3	Patienten, älter als 60 Jahre ohne Krebserkrankung, die auf Grund anderer internistischer Diagnosen stationär in das Krankenhaus aufgenommen wurden
Gruppe 4	gesunde Personen, älter als 60 Jahre, der Allgemeinbevölkerung
Gruppe 5	gesunde Personen, jünger als 60 Jahre, der Allgemeinbevölkerung

In einer Querschnittsanalyse wurden die Daten dieser fünf Gruppen miteinander verglichen. Gleichzeitig wurden längsschnittliche Verlaufsmessungen aller fünf Untersuchungsgruppen zu verschiedenen definierten Messzeitpunkten vorgenommen.

Rekrutiert wurden die Patienten der Studien aus Personen, die stationär in die Klinik für Innere Medizin II aufgenommen wurden.

Für die längsschnittliche Untersuchung gab es 4/5 Messzeitpunkte für diese fünf Gruppen:

Messzeitpunkt A:

Bei Patienten der 1. und 2. Gruppe: Einleitung einer Chemotherapie

Bei Patienten der 3. Gruppe: stationäre Aufnahme aufgrund einer akuten Erkrankung

Bei Patienten der 4. und 5. Gruppe: Rekrutierung und einmalige Messung

Messzeitpunkt B

1. Verlaufsmessung nach 4- 9 Monaten

Messzeitpunkt C

2. Verlaufsmessung nach 9- 18 Monaten

Messzeitpunkt D

Hier liegen nur Daten für die Neuropsychologie vor.

Messzeitpunkt E

3. Verlaufsmessung nach 18- 40 Monaten

Die Rekrutierung der Patienten wurde im September 2005 beendet. Insgesamt wurden 642 Teilnehmer in die Studie aufgenommen. Zu Beachten ist dabei, dass quer- und längsschnittliche Untersuchungen nicht bei allen Teilnehmern zu allen Zeitpunkten durchgeführt werden konnten, so dass für die Studienteilnehmer individuell unterschiedliche Daten zu verschiedenen Messzeitpunkten vorliegen.

Auswahl relevanter Variablen

Outcome-Variable:

Die abhängige Variable bildet den Depressivitätswert der Patienten an dem Messzeitpunkt ab, an dem die Depressivität der Patienten individuell zuletzt erhoben wurde. Durch den hohen Dropout setzt sich die Variable aus Messungen zu allen Erhebungszeitpunkten zusammen. Sie ging als manifeste Variable in die Analyse ein. Zur Operationalisierung der Variable Depressivität wurde das Beck-Depressions-Inventar (BDI) in der deutschen Bearbeitung von Hautzinger, Bailer, Worall und Keller (1995) verwendet. Ab einem BDI-Wert über 10 Punkten liegen Hinweise auf eine leichte depressive Symptomatik vor.

Es gibt empirische Belege, dass für Depressivität Alters- und Geschlechtsunterschiede bestehen: ältere Menschen sind depressiver als junge Menschen, ebenso sind Frauen depressiver als Männer. Deshalb wurden die Variablen Alter und Geschlecht als Kovariaten aufgenommen.

Treatmentvariable:

Die Treatmentvariable ist die Anzahl der Chemotherapien während der Teilnahme an der gesamten Studie. Die Variable ist 5-stufig skaliert, wobei ein Wert von fünf einer Anzahl von fünf Behandlungseinheiten entspricht. Aufgrund der starken Heterogenität der Zellenbesetzungen jeder einzelnen Ausprägung der Treatmentvariablen wurde ein Mediansplit durchgeführt und die Treatmentvariable dichotomisiert. Patienten, denen der Wert $X=0$ der Treatmentvariable zugeschrieben wurde, hatten maximal eine Chemotherapie. Personen mit einem Treatmentwert von $X=1$ erhielten mindestens 2 Chemotherapien.

Diese Anzahl der Chemotherapien wird dadurch beeinflusst, wie lange die Patienten an der Studie teilgenommen haben (d.h. wie viele Messzeitpunkte diese erfasst wurden) und welcher Schweregrad die Erkrankung vorliegt. Aus diesen Gründen wurden die Variablen Behandlungsdauer in der Gesamtstudie und funktioneller Status der Patienten zum ersten Messzeitpunkt ebenfalls als Kovariaten aufgenommen.

Kovariaten:

Folgende Variablen wurden im Modell als Kovariaten berücksichtigt und gingen als manifeste stochastische Variablen ein: Das Alter, das Geschlecht, die Messung der Depressivität zum ersten Messzeitpunkt (BDI), die individuelle Dauer der Gesamtbehandlung und der funktionelle Status zum ersten Messzeitpunkt.

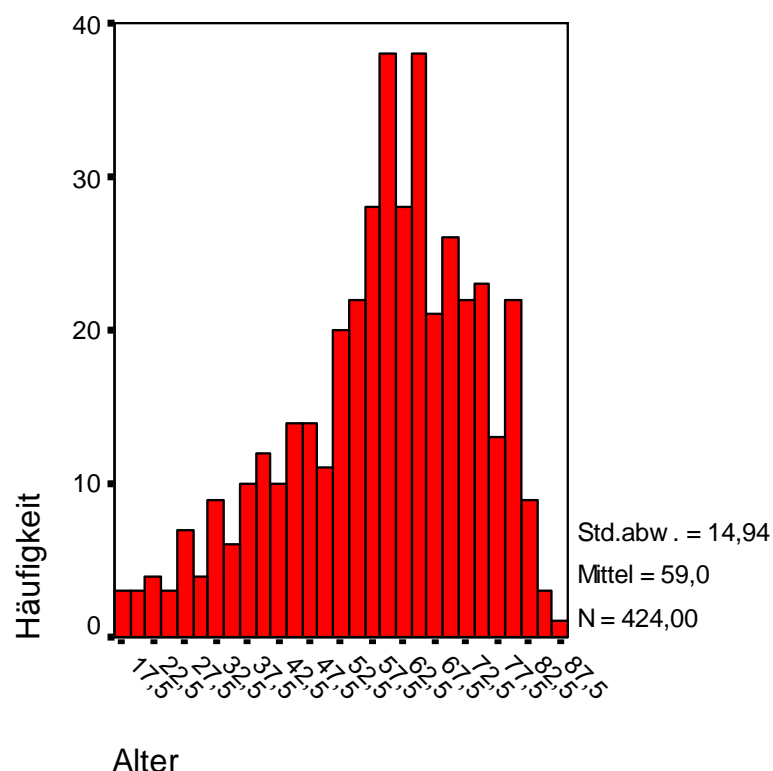
Die Kovariate Behandlungsdauer entspricht dem Zeitraum, in dem jeder Patient insgesamt an der Studie teilgenommen hat. Sie wurde als Differenz des Datums der ersten Messung und des Datums der letzten individuellen Messung in Tagen berechnet.

Die Kovariate funktioneller Status der Patienten zum ersten Messzeitpunkt diente als Indikator für den Schweregrad der Erkrankung zu Erhebungsbeginn. Zur Operationalisierung dieser Variable wurde der WHO-Performancestatus verwendet, der in der Onkologie zu den etablierten Skalen zur Ermittlung des funktionellen Status gehört. Die Skala ist eine 5-stufige Variable (0 = keine Beschwerden, 1 = minimale Krankheitssymptome, 2 = eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, 3 = teilweise bettlägerig, eingeschränkte Selbsthygiene, 4 = moribund, Krankheit schreitet schnell fort).

Datenbeschreibung

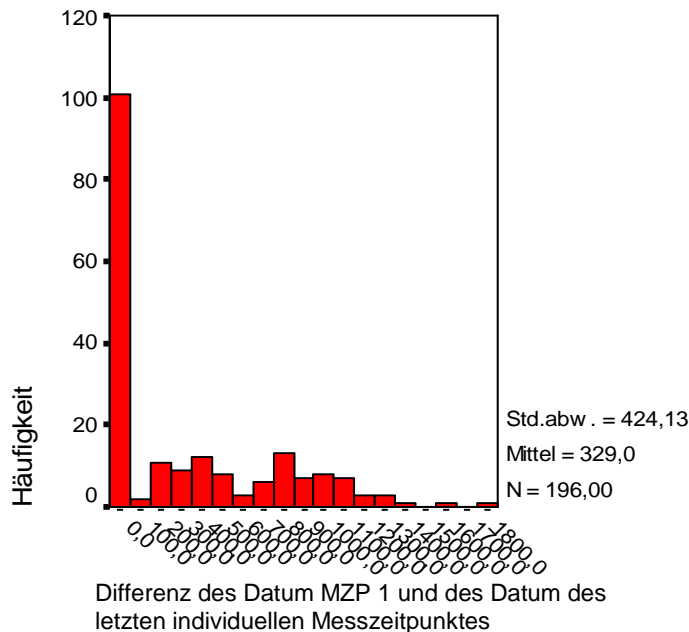
Die für unsere Analyse herangezogene Teilstichprobe bestand aus 425 Personen, die ausschließlich Tumorkrankpatienten waren, da unsere Fragestellung speziell diese Gruppe betrifft. Davon waren 44% weiblich. Das mittlere Alter der Teilnehmer beträgt 59 Jahre. Der jüngste Teilnehmer war 18 Jahre, der älteste 88 Jahre. Gemäß der Art der Erkrankung und des Fokus der ursprünglichen Studie nahmen vermehrt ältere Patienten teil (Abb. 1).

Abb. 1: Altersverteilung in Teilstichprobe



Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Teilnehmer beträgt 329 Tage. Dieser Wert ergab sich aus der Differenz zwischen dem Behandlungsende und dem Behandlungsbeginn in Tagen. Mehr als die Hälfte der Patienten haben 0 Tage teilgenommen, was bedeutet, dass sie nur am ersten Messzeitpunkt erhoben wurden, da ihr Behandlungsende gleichzeitig der Behandlungsbeginn ist. Das Maximum der Behandlungsdauer liegt bei 1771 Tage (Abb.2).

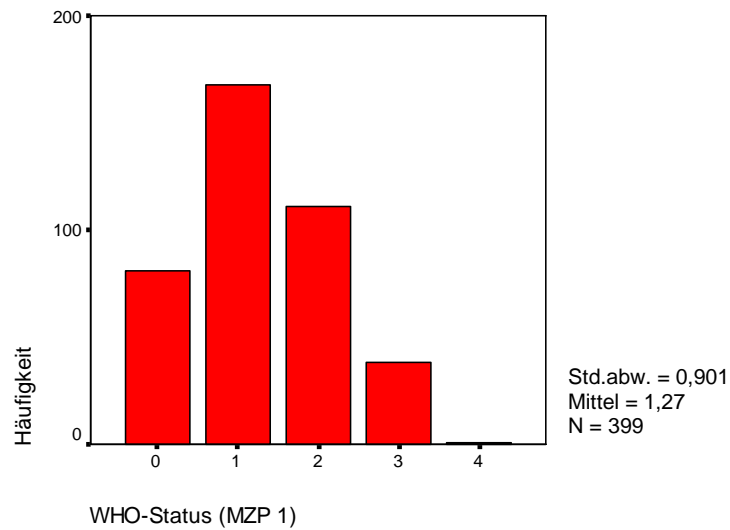
Abb. 2: Behandlungsdauer der Teilnehmer in Tagen



An dieser Stelle sei noch mal auf das Problem verwiesen, dass nicht alle Patienten an allen fünf Messzeitpunkten teilgenommen haben. D.h., es gibt Teilnehmer, die nur zum ersten Messzeitpunkt erhoben wurden, und es gibt Teilnehmer, die an zwei, drei, vier oder an allen fünf Messzeitpunkten erhoben wurden.

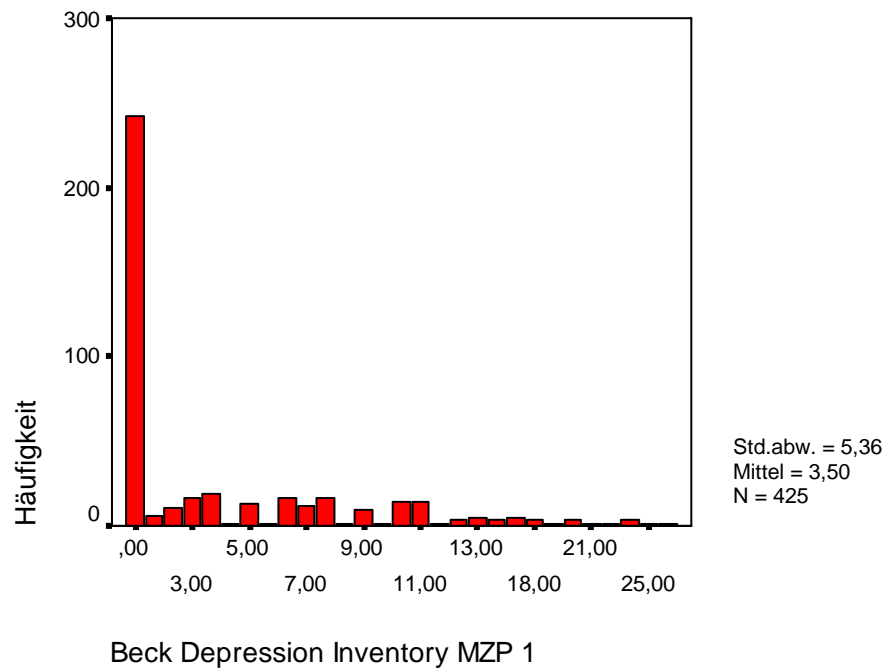
Im Mittel hatten die Teilnehmer zu Beginn der Untersuchung einen guten funktionellen Status ($M = 1,27$, $SD = 0,90$): 19% der Teilnehmer konnten weiterhin ihren täglichen Aufgaben ohne Einschränkungen nachgehen, 40% der Teilnehmer bemerkten nur unter physisch anstrengender Tätigkeit Ermüdungserscheinungen, 25% der Teilnehmer konnten ihre Arbeit nicht mehr ausüben und waren aber mehr als die Hälfte des Tages wach, 9% der Teilnehmer waren bettlägerig und eingeschränkt in ihrer Körperpflege, und weniger als 1% der Teilnehmer waren schwerbeschädigt (Abb. 3).

Abb. 3: Verteilung des WHO-Status zum ersten Messzeitpunkt



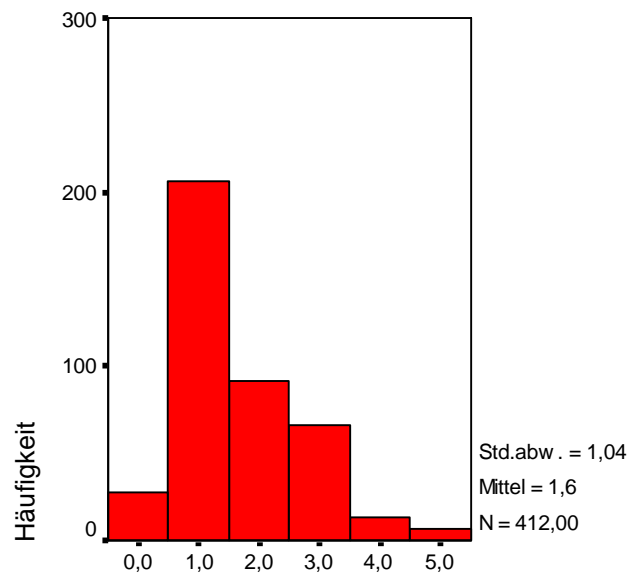
Vergleichsweise positiv sieht es mit der Depressivität zum ersten Messzeitpunkt aus: die Teilnehmer kommen im Mittel nicht über den Cut-Off-Wert für Depressivität (Abb. 4). Erst ab einem BDI-Wert über 10 kann man von einer leichten depressiven Symptomatik sprechen.

Abb. 4: Verteilung der Depressivität zum ersten Messzeitpunkt



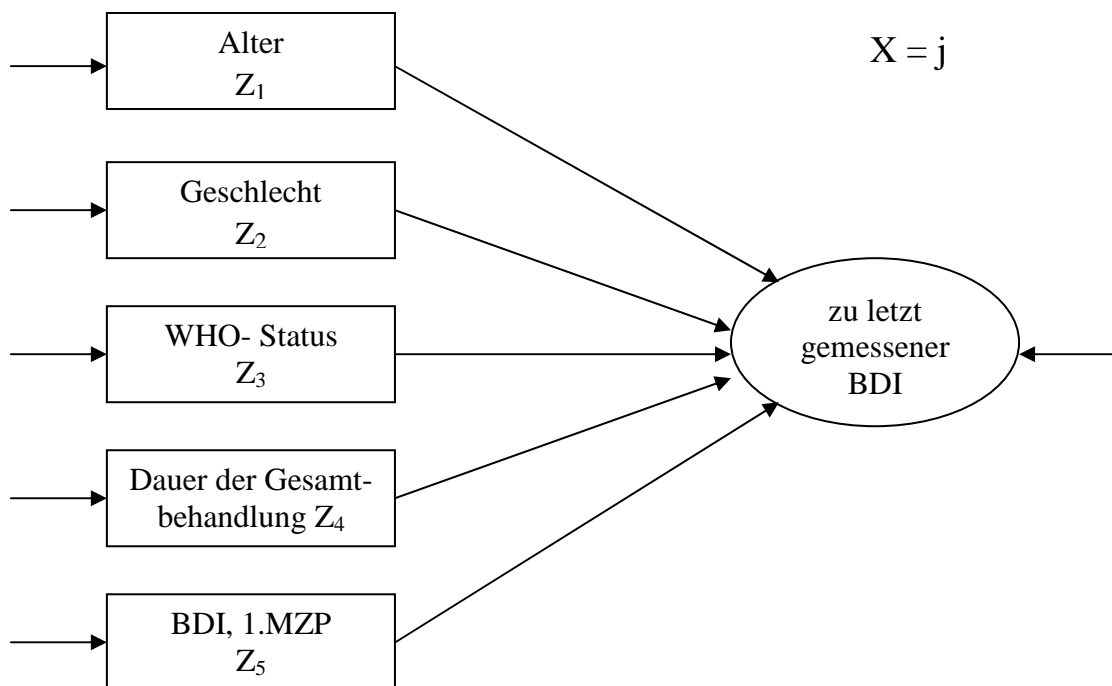
Die Verteilung der Variable Anzahl der Chemotherapien ist in Abbildung 5 dargestellt. Von den Teilnehmern haben 57% keine oder maximal eine Chemotherapie, 43% mindestens zwei und maximal fünf Chemotherapien erhalten. Der Median liegt bei 1,00, auf dessen Grundlage die Behandlungsvariable dichotomisiert wurde. Demnach wurden von 425 Teilnehmern 234 der Kontrollgruppe und 178 der Treatmentgruppe zugeordnet.

Abb. 5: Anzahl der Chemotherapien



3. Datenanalyse

Beim Versuch, die von uns selektierten Variablen zu modellieren, gelangt man zu folgendem Strukturgleichungsmodell. In diesem sind über die Behandlungsbedingungen $X=j$ die bei der Modellierung der Outcome-Variablen „zu letzt gemessener BDI“ beteiligten manifesten Kovariaten Alter, Geschlecht, WHO-Status, Dauer der Gesamtbehandlung und initialer BDI-Wert dargestellt.



Bei der Übersetzung dieses Pfadmodells in Regressionsschreibweise ergibt sich folgende Gleichung für die Regression der Outcome-Variablen Y auf die Treatmentvariable X gegeben der Kovariaten $Z=(Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5)$:

$$E(Y|X,Z) = g_0(Z) + g_1(Z)X$$

$$= (\beta_{00} + \beta_{01}Z_1 + \beta_{02}Z_2 + \beta_{03}Z_3 + \beta_{04}Z_4 + \beta_{05}Z_5) + (\gamma_{10} + \gamma_{11}Z_1 + \gamma_{12}Z_2 + \gamma_{13}Z_3 + \gamma_{14}Z_4 + \gamma_{15}Z_5)X$$

Man erkennt also, dass keine restriktiven Annahmen gemacht wurden, wie z.B. die Gleichheit der Fehlervarianzen.

Die Grundlage zur Analyse einer kausalen Fragestellung ist das PC-Programm EffectLite.

Dabei werden drei Hypothesen getestet:

$E(g_1) = 0$	Gemittelt über alle Ausprägungen der Kovariaten gibt es keinen Effekt der Treatment- auf die Outcome-Variable.
$g_0 = \text{konstant}$	In der Kontrollgruppe gibt es keine Effekte der Kovariaten. $\gamma_{01} = 0$
$g_1 = \text{konstant}$	Es gibt keine Kovariaten-Treatment-Interaktion, der Treatment- Effekt ist für die betrachtete Kovariate konstant. $\gamma_{11} = 0$

Bei der Analyse und Interpretation unserer Berechnung zeigen sich nun folgende Ergebnisse:

Hypothesis	Chi-sq	DF	Prob
No average treatment effect: $E(g_1) = 0$	0.004	1	0.9500
No covariate effect in control group: $g_0 = \text{konstant}$	74.409	5	0.0000
No treatment*covariate interaction: $g_1 = \text{konstant}$	2.645	5	0.7545

Wald test for the hypothesis of no average treatment effect: 0.004 (P=0.950)

Die Nullhypothese, dass es keine durchschnittlichen Treatment-Effekte gibt, wird beibehalten, da mit $p = 0.950$ diese auf einem 5-prozentigen Alpha-Niveau nicht signifikant ist. Es gibt also keinen durchschnittlichen kausalen Effekt. Das heisst, dass, über alle Kovariaten gemittelt, die Differenz der Z-bedingten Erwartungswerte gegeben Treatment $X=1$ und Treatment $X=0$ nicht von 0 verschieden ist.

Ebenso wird die Annahme, dass es keine Treatment-Kovariaten-Interaktion gibt, mit einem p-Wert von 0.7545 nicht verworfen.

Es zeigt sich allerdings, dass es eine differentielle Wirkung der Kovariaten in der Kontrollgruppe gibt. Mit einem p-Wert von 0.00 muss die Nullhypothese verworfen werden, dass es keine Effekte der Kovariaten in der Kontrollgruppe gibt.

Aufgrund der nicht vorhandenen durchschnittlichen Treatment-Effekte erübrigt sich eine Prüfung der Unkonfundiertheit.

4. Diskussion der Ergebnisse

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es keinen kausalen Effekt der Intensität der chemotherapeutischen Behandlung auf die Depressivität von Krebspatienten gibt, unter Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts, des WHO-Status, der Dauer der Gesamtbehandlung sowie der Ausgangswerte der Depressivität.

Der vorliegende Datensatz hat verschiedene Schwachpunkte, die die Gruppenvergleiche erschweren und die Analyse von Mittelwertsunterschieden im kausaltheoretischen Sinne nicht zulassen.

Um überhaupt in der Lage zu sein kausale Schlüsse zu ziehen, das heißt, dass vorhandene Unterschiede in den Erwartungswerten zwischen verschiedenen Treatmentbedingungen den Unterschieden in den Erwartungswerten der wahren Werte der Personen entsprechen, müssen bestimmte Bedingungen erfüllt sein. Die fundamentalste und im experimentellen Setting am besten herstellbare Bedingung ist die randomisierte Zuweisung von Personen zu Treatmentbedingungen. Denn dadurch erreicht man die Unabhängigkeit von Personenvariablen und der Treatmentvariablen. In einer Studie mit einem solchen Hintergrund, wäre diese Zuweisungsstrategie aus ethischen Gründen nicht denkbar. Allerdings gelte oben genannte Gleichheit der Erwartungswerte auch für Z-bedingte randomisierte Zuweisung, dass also innerhalb der Ausprägung einer Kovariaten, z.B. für Leute mit hohen Werten der WHO-Skala (Indikator für das allgemeine Funktionsniveau), Unabhängigkeit zwischen Treatment und Personenvariable besteht. Das heißt, alle Personen mit den gleichen Werten auf einer Kovariaten haben die gleiche Wahrscheinlichkeit zu einer Behandlungsbedingung zugewiesen zu werden.

Was man durch dieses Verfahren erhält, sind dann Gruppeneinteilungen, die in allen relevanten Merkmalen vergleichbar sind. Aufgrund dieser fehlenden Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen ließen sich bei unserem Datenbeispiel keine vernünftigen Vergleiche ziehen.

Auch durch die eher willkürliche Festlegung der Kontrollgruppe, also den Personen die eine oder keine Chemotherapie erhielten, wird eine kausaltheoretische Interpretation erschwert. Denn die Kontrollgruppe ist nicht unbehandelt, weshalb die Schlussfolgerung, dass die Chemotherapien wirklich keinen Effekt auf die Depressivität haben, nicht vollständig

abgesichert ist. Es könnte vielmehr auch daran liegen, dass mehr als eine Chemotherapie keinen zusätzlichen Effekt hat.

Ein weiteres großes Problem waren die unterschiedlich langen Behandlungszeiträume und die dadurch bedingten Dropouts. Zudem gab es kaum Anhaltspunkte, warum die Patienten abgebrochen haben, so dass eine Analyse der Gründe für den Abbruch unmöglich erscheint.

Insgesamt gesehen muss man allerdings sagen, dass der Datensatz gut angelegt ist. Verschiedene Konstrukte wurden mit unterschiedlichsten Instrumenten gemessen. Da aber im Laufe der Erhebung unselektiv bei vielen Personen Messinstrumente nicht eingesetzt wurden und dadurch viele fehlende Werte entstanden, ist eine Analyse unter Einbeziehung aller Messzeitpunkte erschwert.

Um unsere Analyse zu verbessern könnte man allerdings den Erfolg der 1. (bzw. der folgenden) Chemotherapie(n) als Kovariate(n) zusätzlich einzuführen, um zum einen näher einzugrenzen, warum die Patienten aufgehört haben könnten, und zum anderen um den individuellen Verlauf einer solchen Erkrankung näher zu spezifizieren.

Kernproblematik bei der Auswahl sinnvoller Treatmentvariablen und Kovariaten war jedoch, dass für viele der Patienten nur zu einem Zeitpunkt, was meist die Ersterhebung war, Messergebnisse zur Verfügung standen. Dieses hätte zur Folge gehabt, dass man den Großteil der Personen nicht in die Analyse hätte einbeziehen können und dann nur Aussagen über einen verschwindend geringen Anteil der Gesamtstichprobe hätte machen können.

Die Analyse unserer Fragestellung würde sich vereinfachen, wenn man zwischen den Gruppen Vergleichbarkeit bezüglich der wichtigsten Personeneigenschaften, wie z.B. Krebsart, Schwere der Erkrankung, hätte. Entweder man investiert viel Arbeit, Zeit und Geldmittel in die Organisation dessen, um dann auch eine möglichst hohe Stichprobengröße zu erhalten, oder man geht personenorientiert vor und erhebt wesentlich weniger Personen dafür aber an mehreren Zeitpunkten (vor, während und direkt nach einer Chemotherapie).