

Hintergrund

Longitudinale Studiendesigns erfreuen sich großer Beliebtheit in der Versorgungsforschung, da sie mit einem höheren Informationsgehalt einhergehen. Ein Charakteristikum von longitudinalen Datensätzen stellt die Tatsache dar, dass eine Vielzahl möglicher Fragestellungen damit beantwortet werden kann, u.a. ein Vergleich der zeitabhängigen Trajektorien in Vergleichsgruppen. Hierbei kann es mitunter praktikabel sein die Dimension der Beobachtung zu reduzieren, d.h. die vielzähligen Informationen zum Zeitverlauf in einem Wert abzubilden. Ein solcher Ansatz stellt die Berechnung der so genannten Area under the Curve (AUC) dar. Der AUC-Wert repräsentiert die Fläche, die von der Verlaufskurve und den Koordinatenachsen eingeschlossen wird. In der Praxis hat sich vor allem die AUC-Berechnung auf Basis der so genannten linearen Trapezregel etabliert.

Berechnung der AUC

A) Lineare Trapezregel: $AUC_{tr} = \frac{1}{2} \cdot \sum_{i=1, \dots, n-1} (t_{i+1} - t_i) \cdot (C_{i+1} + C_i)$

B) AUC oberhalb eines Schwellenwertes:

- i) $C_i, C_{i+1} \geq S$: $AUC_i^{above} = \frac{1}{2} \cdot (t_{i+1} - t_i) \cdot (C_i + C_{i+1} - 2 \cdot S)$
- ii) C_i und C_{i+1} liegen auf unterschiedlichen Seiten von S : $AUC_i^{above} = \frac{1}{2} \cdot |t_{cut} - t_{i+\delta_{(1)}}| \cdot |S - \delta_{(2)}|$
- iii) $C_i, C_{i+1} \leq S$: $AUC_i^{above} = 0$

C) AUC unterhalb eines Schwellenwertes:

- i) $C_i, C_{i+1} \leq S$: $AUC_i^{below} = \frac{1}{2} \cdot (t_{i+1} - t_i) \cdot (C_i + C_{i+1} - 2 \cdot S)$
- ii) C_i und C_{i+1} liegen auf unterschiedlichen Seiten von S : $AUC_i^{below} = \frac{1}{2} \cdot |t_{cut} - t_{i+\delta_{(1)}}| \cdot |S - \delta_{(2)}|$
- iii) $C_i, C_{i+1} \geq S$: $AUC_i^{below} = 0$

mit Messwerten C_i , Zeitpunkten t_i und $\delta = (\delta_{(1)}, \delta_{(2)}) = (1(C_{i+1} > C_i), \max\{C_i, C_{i+1}\})$ für oberhalb bzw. $(1(C_{i+1} < C_i), \min\{C_i, C_{i+1}\})$ für unterhalb.

Ergebnisse von Beispieldatensätzen

1) Cerebrale Sauerstoffsättigung von Frühgeborenen

Ziel: Erfassung der Intensität, mit der die neonatalen Patienten dreier Vergleichsgruppen das mittlere StO_2 -Level von 72% unterschreiten.

Summary statistic	Group 1 HR ≤ 80	Group 2 SpO2 ≤ 75	Group 3 HR ≤ 80 and SpO2 ≤ 75
Mean (SD)	435 (1028)	11,215 (12,597)	260 (476)
Median (IQR)	124 (31 - 267)	6437 (3057 - 13,180)	72 (0 - 267)

2) Blutdruck-Monitoring in Patienten mit septischem Schock:

Ziel: Erfassung des Verlassens des Target-Bereichs von 60-100mmHg arteriellem Druck (MAP) bei Patienten mit hohem und niedrigem Zielbereich.

Summary statistic	Low-target group (A) MAP 65-70mmHg		High-target group (B) MAP 80-85mmHg	
	MAP > 100	MAP < 65	MAP > 100	MAP < 65
Mean (SD)	18.7 (54.7)	42.3 (76.6)	36.9 (79.0)	16.6 (48.0)
Median (IQR)	0 (0-10.6)	14.9 (1.3-44.8)	6.8 (0 - 48.7)	0.2 (0-7.4)

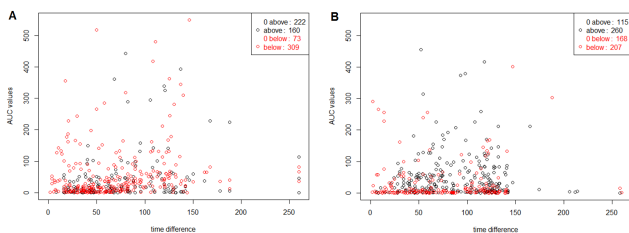


Abbildung 2: AUC-Werte und Anzahl Patienten für MAP < 65 (rot) und > 100 (schwarz)

References

- Chiou WL. Critical evaluation of the potential error in pharmacokinetic studies of using the linear trapezoidal rule method for the calculation of the area under the plasma level-time curve. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1978, 6(6): 539-546.
- Purves RD. Optimum numerical integration methods for estimation of area-under-the curve (AUC) and area-under-the-moment-curve (AUMC). *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1992, 20: 211-226.

Problemstellung

Oftmals sieht man sich jedoch mit dem Problem konfrontiert, dass der AUC-Wert an sich nicht exakt das widerspiegelt, was für die Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung eigentlich relevant wäre. So können beispielsweise die gängigen AUC-Formeln nicht angewandt werden, wenn nur ganz bestimmte Teilmengen der AUC von Interesse sind. Praktische Relevanz hat die Betrachtung von AUC-Teilmengen z.B. bei Fragen, in welchem Ausmaß Patienten einen bestimmten Schwellenwert über- oder unterschreiten im Beobachtungszeitraum. Entsprechende Anpassungen der verfügbaren Berechnungsverfahren sind hierfür notwendig, wurden bislang jedoch noch nicht umgesetzt. In diesem Beitrag werden Weiterentwicklungen bestehender Ansätze zur AUC-Berechnung vorgestellt. Diese werden anhand realer Beispieldatensätze aus der Praxis demonstriert.

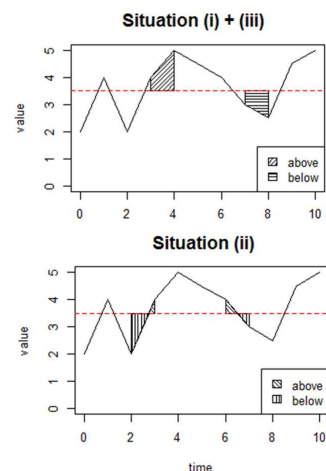


Abbildung 1: Beispiel-Trajektorie mit Schwellenwert 3.5 und Illustration der adaptierten AUC-Formeln

Diskussion

Die Verwendung von longitudinalen Studiendesigns kann in der Versorgungsforschung häufig beobachtet werden. Neben einer Vielzahl anderer im Fokus stehender Fragestellungen, welche den zeitlichen Effekt der Wiederholungsbeobachtung im Rahmen angestrebter Gruppenvergleiche beispielsweise mit berücksichtigen, stellt die Berechnung von AUCs ein häufig verwendetes Vorgehen dar, um die Verlaufstrajektorien von Patienten besser analysieren und vergleichen zu können. Eine Betrachtung patienten- oder probandenindividueller Verlaufskurven ist üblicherweise in Studie mit großer Fallzahl aus Gründen der Übersichtlichkeit kaum anschaulich möglich. In diesen Situationen kann die AUC als ein eindimensionales Maß genutzt werden, um die longitudinalen Informationen über jeden Studienteilnehmer zusammenzufassen. Besonderer Charme der AUC ist, dass sie einen metrisch-skalierten Endpunkt darstellt, der anschließend mit Standardmethoden der Medizinstatistik ausgewertet und interpretiert werden kann. Des Weiteren lassen sich die gängigen Formeln leicht in einer beliebigen Datenverarbeitungssoftware umsetzen. Der aktuelle Beitrag hat versucht eine bis dato existierende Lücke im methodischen Bereich zu schließen, da die bislang verfügbaren Formeln jeweils nur die gesamte AUC unter einer Trajektorie berechneten, nicht jedoch die Möglichkeit gegeben war nur bestimmte, interessierende AUC-Teilflächen zu berechnen. Diese spielen oftmals bei der Beantwortung von speziellen Fragestellungen eine bedeutendere Rolle als die Gesamtfläche. Die Anwendung der vorgestellten AUC-Erweiterungen erfolgte im Rahmen der Beispiele zwar auf zwei Datensätzen aus dem Bereich der klinischen Studien, jedoch können die Formeln problemlos auch auf Fragestellungen der Versorgungsforschung übertragen werden. Voraussetzung für die Anwendung dieser Formeln ist jedoch, dass man von einem konstanten, d.h. zeit-invarianten, Schwellenwert S ausgeht.