

# Robust designs for longitudinal studies

## Citation for published version (APA):

Ortega Azurduy, S. A. (2009). *Robust designs for longitudinal studies*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20090701so>

## Document status and date:

Published: 01/01/2009

## DOI:

[10.26481/dis.20090701so](https://doi.org/10.26481/dis.20090701so)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

---

## Summary and recommendations

---

In this dissertation, the focus is on the robustness of designs against the incorrect specification of the model, the covariance structure assumptions and the design itself. Below a summary of each chapter is provided. Thereafter, a set of practical guidelines is put forward for researchers dealing with longitudinal studies. Last, some suggestions for future research are made.

**Chapter 1** has four purposes: (1) to explain the need of robust (longitudinal) designs; (2) to introduce the theoretical background underlying the finding of robust designs; (3) to explain the scope of the research; and (4) to introduce the organization of this dissertation. The theoretical background includes the formulation of the linear mixed model and its assumptions, the concept of response probability, the ideas behind the  $D$ - and  $A$ - optimality criteria and the way to identify robust designs. By means of a clinical trial example on cancer growth in mice, connections between the model assumptions and the concept of robustness are put forward.

**Chapter 2** is devoted to study designs that handle the incorrect specification of the model parameters and of the between-subjects variance structure. A maximin criterion is applied to examine the relative efficiency of several optimal designs for a family of linear mixed models. The main conclusions are (1) the maximin design encountered appears to be highly efficient; (2) the variation of the minimum relative efficiencies corresponding to the optimal designs of the family of linear mixed models that were studied decreases as the order of the polynomial increases; (3) the effect of the autocorrelation parameter on the relative efficiencies of optimal designs

is the largest for first-degree polynomials; and (4) the relative efficiency of the equidistant design is lower than that of the maximin value. To illustrate the results, a longitudinal study on an antidepressive drug treatment for depressive inpatients, as reported by Gram et.al. (1976) and Reisby et.al (1977), is employed.

**Chapter 3** focuses on the incorrect specification of within-subjects variance structure. The loss of efficiency of designs which assume an homogeneous error variance structure (instead of the heterogeneous one) is investigated. The main conclusions are (1) the optimal designs of heterogeneous linear mixed models show moderate-to-large shifts in locations of the time points as compared with those having an homogeneous error variance structure; (2) if the error variance structure follows a straight-line model, the optimal designs for homogeneous data remain highly efficient regardless the number of parameters, the degree of the polynomial, the serial correlation and the random variances and covariances; and (3) efficiencies are not always high when the error variance follows a convex or a concave trajectory. As example a decade-long longitudinal study to model the decline of mental state (dementia) of elderly chronic care populations, as published by Holmes et.al. (2000) and Petkova and Teresi (2002), is used.

**Chapter 4** concerns  $D$ -optimal designs for linear mixed models when dropout is encountered. The efficiency loss is estimated in cases where a  $D$ -optimal design for complete data is chosen instead of that for data with dropout. Two types of monotonically decreasing response probability functions are investigated to describe dropout. The results show that (1) for the dropout case the locations of the  $D$ -optimal design points will shift with respect to those for the complete and uncorrelated data case; (2) due to this shift, the information collected at the  $D$ -optimal design points for the complete data case does not correspond to the smallest variance; and (3) the size of the displacement of the time points depends on the linear mixed model and the efficiency loss is moderate. To illustrate the results, data from a 1-year follow-up of a randomized clinical trial of psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine addicts reported by Carroll et.al. (1994) and Nich et.al. (1997), is considered.

**Chapter 5** deals with the robustness of  $A$ -optimal designs for (serially) correlated random-intercept models with respect to their design scale and connected weights. The relative efficiency measures the loss of efficiency when designs that are optimal in one scale are applied to another scale. The results show that (1) small to moderate efficiency losses arise when designs that are optimal in a specific narrow scales, e.g.,  $[-1, 1]$ ,  $[0, 1]$ , or  $[0, 2]$ , are applied on another narrow scale; (2) moderate to large efficiency losses arise

when designs which are optimal in a narrow scale are applied to a broad scale, e.g.,  $[0, 10]$ , and vice-versa; (3) the performance of equally-weighted  $A$ -optimal designs is not good when compared to their connected designs with unequal weights; and (4) the designs which are optimal in the scale  $[0, 10]$  are the least efficient.

**Chapter 6** introduces a tool for researchers. ODMIXED is a computer program to obtain optimal designs for linear mixed models. Designs that account for heterogeneous-correlated errors and for data with dropout are obtained and compared by using relative efficiencies. Two examples (Chapter 3 and 4) are worked out to illustrate the application of optimal design theory at the planning stage of longitudinal studies.

### 7.1. Guidelines for researchers

This dissertation has as a spin-off some general and specific practical guidelines. These guidelines aim at simplifying the researcher's task of finding and selecting optimal/robust designs for longitudinal studies when assumptions on the model and/or its variance-covariance structure are (partially) misspecified.

The general guidelines are

1. Researchers should use prior information on the underlying model to put forward as explicitly as possible their model assumptions before choosing a design to collect longitudinal data. This is because the number of fixed parameters  $p$  and the presence/absence of serial correlation have a larger effect on the optimal design and corresponding relative efficiency than the values of the parameters do.
2. Researchers should be aware that it is generally not very efficient if the number of repeated measurements exceeds the order of the polynomials plus one. Increasing the number of repeated measurements does not lead to much more information on the values of the underlying model parameters.

The specific guidelines for polynomials of at most order three depend on the amount of information one has about the missingness mechanism and about the underlying model. These are summarized as follows:

1. Suppose that the longitudinal design can be assumed to be complete.
  - a. The researcher may select the four-points equally-spaced design as a conservative option. If no additional information about the

serial correlation  $\rho$  is available, the equally spaced designs has a relative efficiency of  $RE = 0.84$  (see Table 2.4). The relative efficiency becomes as large as  $RE = 0.92$  if it is known that there is serial correlation.

- b. Suppose that the error variances are homogeneous. If no additional information about the serial correlation  $\rho$  is available, then any of the maximin designs provided in Table 2.2 of Chapter 2 can be chosen. The corresponding relative efficiencies remain above 0.87. If it is known that there is serial correlation, the maximin design in Table 2.3, i.e.,  $\xi_{MMV} = \{-1 \quad -0.4247 \quad 0.4247 \quad 1\}$  should be selected. The corresponding relative efficiency is equal to 0.97.
  - c. If the assumption of homogeneous error variance is not tenable, then the designs in Table 2.2 may have low relative efficiencies (efficiency loss up to 62%, Chapter 3). If additional information about how the error variances change with time is available, then much higher efficiencies can be obtained. For example, if the order  $p$  of the polynomial is known, the optimal designs as indicated in Table 2.2 have a relative efficiency larger than  $RE = 0.91$ , provided that the number of repeated measurements is equal to the order of the polynomial plus one.
2. Suppose there is dropout and the underlying missingness mechanism is MAR. If the missingness mechanism is MCAR and independent of the time points, then the optimal design will obviously not change compared to the complete data situation. Due to the MAR dropout the optimal designs are shifted to the left and using designs that are optimal for this specific MCAR case will lead to efficiency loss. To compensate this loss, 15% extra measurements should be added (Chapter 4).
  3. The researcher should prefer  $D$ - over  $A$ -optimality criterion. If a researcher is uncertain about the suitable time interval for his/her study,  $A$ -optimal designs are not recommended because they are not scale invariant, i.e. when there is a large difference between a time interval  $[a, b]$  and another time interval  $[c, d]$ , the designs that are optimal in  $[a, b]$  might become very inefficient in  $[c, d]$  (Chapter 5).

## 7.2. Further research

This dissertation has shown that optimal designs are in general quite robust with respect to their model assumptions. However, there is room for improvement. The search of  $D$ -robust designs for longitudinal studies is encouraged in the following directions.

1. Find robust designs for polynomial models allowing time varying covariates. In many practical situations, covariates are involved for which the distribution is not determined prior to data collection. The study could be concentrated on the variates for which the joint marginal distribution can be determined prior to data sampling.
2. Find robust designs for linear mixed models when the dropout is Missing Not At Random (MNAR). In practice it is often difficult to justify the assumption of Missing At Random. It would be interesting to fit a selected number of plausible models that allow for MNAR and study the effect on the  $D$ -optimal designs.
3. Find robust designs for discrete longitudinal responses. It is known that the  $D$ -optimal designs for non-normal models may differ from those for the normal counterpart. It is, however, not known whether robust designs under linear mixed models remain robust under logistic mixed models or GEE models.
4. Find robust designs for linear mixed models under other optimality criteria. For example, when researchers are only interested in a subset of the model parameters, the criteria may affect robustness.



---

## Samenvatting in het Nederlands (Dutch Summary)

---

Het doel van dit proefschrift is het onderzoeken van de robuustheid van onderzoeksontwerpen of "Research designs" tegen het verkeerd specificeren van het model, de covariantiestructuur veronderstellingen en het ontwerp zelf. Hieronder wordt een samenvatting van elk hoofdstuk gegeven. Vervolgens worden een aantal praktische richtlijnen gegeven voor onderzoekers die met longitudinale studies werken. Tenslotte worden enkele aanbevelingen voor toekomstige onderzoek gegeven.

**Hoofdstuk 1** heeft vier doelen: (1) het verklaren van de behoefte aan robuuste (longitudinale) ontwerpen; (2) het introduceren van de theoretische achtergrond die ten grondslag ligt aan het vinden van robuuste ontwerpen; (3) het uitleggen van het onderzoekskader; en (4) het introduceren van de opzet van het proefschrift. De theoretische achtergrond omvat ook de formulering van het lineaire mixed-effects model en haar aannames, het responswaarschijnlijkheidsconcept, de ideeën  $D$ - en  $A$ -optimaliteitscriteria en de methoden om robuuste ontwerpen te vinden. Door middel van een klinische experiment over de groei van kanker cellen bij muizen, worden relaties tussen de modelaannames en het robuustheidsconcept gelegd.

**Hoofdstuk 2** is gewijd aan het onderzoeken van robuuste ontwerpen tegen het verkeerd specificeren van de modelparameters en de tussen-persoonsvariantie structuur. Een maximin-criterium wordt toegepast om de relatieve efficiëntie van verschillende optimale ontwerpen voor een familie van lineaire mixed-effects modellen te onderzoeken. De belangrijkste conclusies zijn: (1) het gevonden maximin ontwerp blijkt hoog efficiënt te zijn; (2) de variatie



van de minimum relatieve efficiënties behorend bij de optimale ontwerpen van de onderzochte familie van lineair mixed-effects modellen neemt af naarmate de graad van de polynoom toeneemt; (3) de invloed van de autocorrelatie parameter op de relatieve efficiënties van optimale ontwerpen is het grootste voor eerstegraads polynomen; en (4) de relatieve efficiëntie van het equidistante ontwerp is lager dan die van het maximin ontwerp. De resultaten worden verhelderd met een longitudinale studie over het gebruik van een antidepressivum voor depressieve patiënten, zoals beschreven door Gram et.al. (1976) en Reisby et.al (1977).

**Hoofdstuk 3** richt zich op de verkeerde specificatie van de binnenpersoonsvariantie structuur. Het efficiëntieverlies van ontwerpen die homogeniteit veronderstellen van de foutenvariantie structuur ten opzichte van ontwerpen die dit niet veronderstellen wordt onderzocht. De belangrijkste conclusies zijn: (1) de optimale ontwerpen van heterogene lineaire mixed-effects modellen vertonen matige tot grote verschuivingen in de locaties van de tijdstippen ten opzichte van ontwerpen met een homogene foutenvariantie structuur; (2) als de foutenvariantie structuur een lineair verloop heeft, dan blijven de optimale ontwerpen voor homogene data hoog efficiënt ongeacht het aantal parameters, de graad van de polynoom, de seriële correlatie en de random varianties en covarianties; en (3) efficiënties zijn niet altijd hoog als de foutenvariantie een convex of concaaf verloop heeft. Als voorbeeld wordt een longitudinale studie gebruikt betreffende de achteruitgang van de geestelijk toestand (dementie) van bejaarde chronische-zorg patiënten van Holmes et.al. (2000) en Petkova and Teresi (2002).

**Hoofdstuk 4** betreft  $D$ -optimale ontwerpen voor lineaire mixed-effects modellen met uitval(dropout). Het efficiëntieverlies wordt geschat als een  $D$ -optimaal ontwerp voor complete data wordt gekozen in plaats van een ontwerp voor data met uitval. Twee soorten van monotoon dalende respons waarschijnlijkheidsfuncties worden onderzocht om uitval te beschrijven. De resultaten tonen aan dat (1) de posities van de  $D$ -optimale tijdstippen verschuiven ten opzichte van de posities voor compleet en ongecorrleerde data; (2) door deze verschuiving is de informatie op de  $D$ -optimale tijdstippen voor het geval van complete data niet meer de kleinste variantie; en (3) de grootte van de verschuiving van de tijdstippen hangt af van het lineair mixed-effects model en het efficiëntieverlies is matig. Om de resultaten te illustreren worden data gebruikt uit een 1-jarig gerandomiseerd klinisch experiment met psychotherapie en farmacotherapie voor ambulante cocaineverslaafden zoals beschreven door Carroll et.al. (1994) en Nich et.al. (1997).

**Hoofdstuk 5** behandelt de robuustheid van  $A$ -optimale ontwerpen voor (seriële) gecorrleerde random-intercept modellen, met betrekking tot

de ontwerp schaal en de gewichten. De relatieve efficiëntie meet het efficiëntieverlies als ontwerpen die optimaal zijn in de ene schaal worden toegepast in een andere schaal. De resultaten tonen aan dat (1) lage tot matige efficiëntieverliezen zich voordoen als ontwerpen die optimaal zijn op een specifieke schaal met kleine range, e.g.,  $[-1, 1]$ ,  $[0, 1]$  of  $[0, 2]$ , worden toegepast op een andere schaal met kleine range; (2) matige tot grote efficiëntieverliezen doen zich voor als ontwerpen die optimaal zijn in een schaal met kleine range worden toegepast in een schaal met grote range, e.g.,  $[0, 10]$ , en vice versa; (3)  $A$ -optimale ontwerpen met gelijke gewichten werken niet goed in vergelijking met de corresponderende ontwerpen met ongelijke gewichten; en (4) de ontwerpen die optimaal zijn in de schaal  $[0, 10]$  zijn het minst efficiënt.

**Hoofdstuk 6** introduceert een tool voor onderzoekers. ODMIXED is een computerprogramma om optimale ontwerpen voor lineaire mixed models te berekenen. Ontwerpen waarbij rekening wordt gehouden met heterogeen-gecorrleerde fouten en data met uitval kunnen berekend worden en vergeleken worden op basis van hun relatieve efficiënties. Twee voorbeelden (Hoofdstuk 3 en 4) zijn uitgewerkt om de toepassing van optimale ontwerptheorie te illustreren in de planningsfase van longitudinale studies.