

Überlebenszeitanalyse mit dem Piecewise Exponential Model mit gemischten Effekten unter Verwendung von BayesX und SAS

Gehrmann U

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

Einleitung

Beim Piecewise Exponential Model (PEM) für die Überlebenszeitanalyse ist eine simultane Schätzung von Überlebenszeit-Funktion und Einflüssen von Kovariablen möglich, wobei die Modellvoraussetzungen geringer sind als bei parametrischen Überlebenszeitmodellen. In diesem Beitrag soll beschrieben werden, wie das PEM in generalisierte lineare (GLM) bzw. additive (GAM) Modelle eingebettet werden kann, insbesondere bei Vorhandensein gemischter Effekte.

Methoden

Gegeben seien Überlebenszeitdaten mit beliebig vielen Einflussgrößen, wobei sowohl fixe als auch zufällige Effekte möglich sind. Grundlage der Analyse ist das PEM, welches von stückweise konstanten Hazardraten ausgeht [1]. Die Länge der Intervalle mit konstanten Hazardraten ist dabei frei wählbar. Durch geeignetes Aufbereiten der Daten kann dann das Poissonmodell mit Offset zur Schätzung herangezogen werden, welches ein Spezialfall von GLMs bzw. GAMs ist [2]. Zur Modellbildung bietet sich eine zweistufige Vorgehensweise an: Zunächst wird die Form der Einflüsse explorativ über GAMs ermittelt. Dann wird daraus ein stückweises GLM erstellt, welches eine überschaubare Anzahl von Kenngrößen liefert und somit leichter interpretierbar und übertragbar auf andere Daten ist. Die Auswahl eines stückweisen GLM kann dabei z.B. nach Akaikes Informations-Kriterium (AIC) erfolgen. Falls das Modell gemischte Effekte hat, eignet sich BayesX [3] gut für die GAM-Schätzungen und SAS (PROC NLMIXED) [4] für die GLM-Schätzungen.

Angewendet wurden diese Verfahren im Rahmen einer Diplomarbeit und eines Discussion Papers der LMU München, in Zusammenarbeit mit dem Sylvia Lawry Centre for MS Research [5]. Zielgröße war hier die Zeit bis zum Ereignis „Eintritt in die progrediente Phase der multiplen Sklerose (MS)“. Der untersuchte Datensatz bestand aus 26 Studien, aus denen die Patienten (857) selektiert wurden, die sich nach Angaben der Ärzte bei Studienbeginn noch nicht in der progredienten Phase befanden. Die längste Beobachtungsdauer lag bei etwa 5 Jahren. Die wichtigsten erhobenen Kovariablen waren Baseline-Schweregrad, Geschlecht, Anzahl der Krankheitsschübe im letzten Jahr bzw. den letzten zwei Jahren vor Studieneintritt, Alter und Krankheitsdauer bei Studieneintritt, Alter bei Krankheitsbeginn als Kandidaten für fixe Effekte, sowie die Einzelstudien als zufällige Effekte.

Ergebnisse

Beim Modell mit zufälligen Studieneffekten zeigte sich ein leicht fallender Zeiteinfluss auf die Hazardrate. Weitere signifikante Einflussgrößen konnten in diesem Fall nicht festgestellt werden. Der Grund für dieses Ergebnis liegt vermutlich in der Kürze der Studien (überwiegend bis zu 2 Jahren) im Vergleich zur Gesamtdauer von MS-Erkrankungen (mehrere Jahrzehnte). Ein signifikanter Anstieg ist somit erst nach längerer Zeit zu erwarten. Der sogar leicht fallende Zeiteinfluss kann als Frailty-Effekt interpretiert werden.

Schlussfolgerung

Die Realisierung der verwendeten Methoden mit BayesX und SAS erwies sich als praktikabel. Die Modellschätzung und -diagnose in BayesX war plausibel und passte zu den danach durchgeführten stückweise linearen Parametrisierungen mit SAS.

Literatur

[1] Fahrmeir L, Tutz, G. Multivariate Statistical Modelling Based on Generalized Linear Models. 2nd ed. New York: Springer, 2001: 385-395.

[2] Tutz G. Die Analyse kategorialer Daten. München: Oldenbourg, 2000: 255-256.

[3] Brezger A, Kneib T, Lang S. BayesX Version 0.9 Documentation. München: Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität, 2002.

[4] SAS OnlineDoc Version 8. SAS Institute Inc., 2000.

[5] Gehrmann, U, Hellriegel, B, Neiss, A and Fahrmeir, L. Analysis of the time to sustained progression in Multiple Sclerosis using generalised linear and additive models. Sonderforschungsbereich 386 der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2003.