

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

Ulrich Gehrmann

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Dillenburger Str. 27, 51105 Köln

## Übersicht

- Piecewise Exponential Model
- Poissonmodell mit Offset
- Modellselektion
- Anwendungsbeispiel Multiple Sklerose
- Zusammenfassung

## Piecewise Exponential Model

Das Piecewise Exponential Model (PEM) stellt einen Kompromiss zwischen parametrischen und nicht-parametrischen Methoden dar:

- Überlebenszeit-Funktion und Hazardrate direkt schätzbar (wie bei parametrischen Modellen)
- Die Stückelung reduziert die Modellvoraussetzungen gegenüber parametrischen Modellen.
- Einbettung in generalisierte lineare und additive Modelle  
→ Flexible Möglichkeiten der Schätzung der Kovariablen-Einflüsse (Selektion, Größe und Form der Einflüsse)

## Piecewise Exponential Model

Daten:

- n: Anzahl der Beobachtungen (Patienten, Individuen)
- i: Nr. des Individuums;  $i \in \{1, \dots, n\}$
- y<sub>i</sub>: Zensurierungsvariable:  
1 falls Tod bzw. Ereignis eingetreten  
0 sonst
- t<sub>i</sub>: Überlebenszeit bzw. Zeit bis zur Zensurierung
- p: Anzahl der Kovariablen
- x<sub>i</sub>: p-dimensionaler Kovariablenvektor des i-ten Individuums

## Piecewise Exponential Model

- Die Zeitachse wird in ein Gitter aus  $k$  Intervallen eingeteilt:

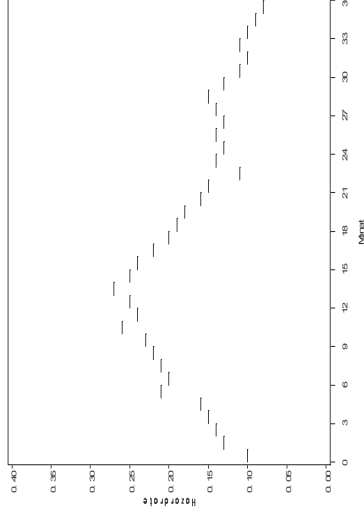
$$I_1 = [0, a_1], I_2 = (a_1, a_2], \dots, I_s = (a_{s-1}, a_s], \dots, I_k = (a_{k-1}, \infty)$$

- Die Hazardrate ist konstant innerhalb eines Intervalls, kann aber zwischen den Intervallen beliebig springen:

$$\lambda(t|x) = \lambda_{is} \quad (s = 1, \dots, k)$$

## Piecewise Exponential Model

Skizze: Hazardraten eines Individuums im PEM



## Piecewise Exponential Model

Ziel: Einbettung des PEM in ein generalisiertes lineares Modell (GLM)

Weg: Expansion des Original-Datensatzes:

Eine Datenzeile pro Patient und Zeitintervall

Beispiel:

- Originaldaten:

$i$	$y_i$	$t_i$ [Tage]	$x_{i1}$ = Alter	$x_{i2}$ = Geschlecht
1	1	20	40	W
2	0	120	35	W
3	1	75	50	M

## Piecewise Exponential Model

- Datensatz nach Expansion (Intervalllänge 30 Tage):

$i$	$s$ = Intervall-Nr.	$y_{is}$	$\Delta t_{is}$ = Intervall-Länge	$x_{i1}$ = Alter	$x_{i2}$ = Geschlecht
1	1	1	20	40	W
2	1	0	30	35	W
2	2	0	30	35	W
2	3	0	30	35	W
2	4	0	30	35	W
3	1	0	30	50	M
3	2	0	30	50	M
3	3	1	15	50	M

→ Poissonmodell mit Offset anwendbar

## Poissonmodell mit Offset

- Exponentialverteilung auf den  $\Delta_{is}$   
→ Poissonverteilung der  $y_{is}$ :

$$y_{is} \sim \text{Po}(\mu_{is})$$

$$E(y_{is}) = \mu_{is} = \Delta_{is} \cdot \exp(x_i' \beta + sy)$$

$$\log(\mu_{is}) = \log(\Delta_{is}) + x_i' \beta + sy$$

- GLM: Poissonmodell mit log-Link und Offset
- Offset:  $\log(\Delta_{is})$
- Zeit  $s$  als gewöhnliche Kovariable

## Poissonmodell mit Offset

- Poissonmodell mit Offset und gemischten Effekten:

$$y_{ris} \sim \text{Po}(\mu_{ris})$$

$$\mu_{ris} = \Delta_{is} \cdot \exp(x_i' \beta + sy + z_r)$$

$$\log(\mu_{ris}) = \log(\Delta_{is}) + x_i' \beta + sy + z_r$$

$$z_r \sim N(0, \sigma^2), r \in \{1, \dots, R\}$$

- $R$  stochastisch unabhängige zufällige Effekte
- $\sigma^2$  muss mitgeschätzt werden.

## Poissonmodell mit Offset

- Standardsoftware anwendbar
- Erweiterung auf nonparametrische Splines möglich (generalisierte additive Modelle, GAM)
- Bei GLMs mit gemischten Effekten kann SAS (PROC NLMIXED) eingesetzt werden; bei GAMs BayesX
- (Auch fraktionale Polynome möglich)

## Modellselektion

**AIC\*-Kriterium (mit Einbezug der Dispersion) [6]:**

$$AIC^* \propto \Phi \times AIC = D_M + 2p\Phi$$

- Schätzung der Devianz  $D_M$  [5]:

$$D_M = 2 \sum_{i=1}^n y_i \log\left(\frac{y_i}{\hat{\mu}_i}\right) \propto -2 \sum_{i=1}^n y_i \log(\hat{\mu}_i)$$

- $p$ : Anzahl der Parameter (Kovariablen + Freiheitsgrade der Splines bei GAMs)
- $\Phi$ : Ist bei einem korrekten Poissonmodell gleich 1.  $\Phi > 1$  deutet auf nicht modellierte Kovariablen oder zufällige Effekte hin (Überdispersion).

## Modellselektion

- Schätzung der Dispersion  $\Phi$  [5]:

$$\hat{\Phi} = \frac{1}{n-p} \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \hat{\mu}_i)^2}{\hat{\mu}_i}$$

- Die Dispersionsschätzung muss modellunabhängig sein. Daher muss sie vor der Modellselektion mit **einem** Modell erfolgen, z.B. dem GLM mit allen in Betracht kommenden Kovariablen.

## Modellselektion

Vorgehensweise (explorativ):

- Schätzen von kubischen Splines im GAM:
    - Erst nur Zeiteffekt (falls es keinen gibt: Exponentialmod.)
    - Dann mit allen Kovariablen
    - Die Spline-Grade werden in BayesX mitgeschätzt.
    - Auswahl signifikanter Kovariablen anhand der Grafiken
  - Parametrisierung des GAM zu einem GLM, soweit durch die Form des Splines nahegelegt (hier: stückweise lineare Parametrisierung)
  - Selektion nach dem AIC\*-Kriterium
- Vorteil dieser Parametrisierung:
- AIC\* kann reduziert werden, da weniger Parameter geschätzt werden müssen.
  - Parametrisierte Form leichter vermittelbar, da durch eine einfache Formel beschreibbar.

## Anwendungsbeispiel MS

- Multiple Sklerose, 2 Krankheitsphasen:
  - schubförmig wiederkehrend (mit Rückbildung)
  - progrediente (nachhaltige) Verschlechterung
- Zielgröße: Zeit bis zum Eintritt in die progrediente Phase

Sylvia Lawry Centre for Multiple Sclerosis Research

(München, gegründet 2001 unter Leitung von Prof. Neiss)

- Datenbank aus Studien der Industrie und Universitäten
- Placebo-Daten
- (ein) Ziel: Bildung virtueller Placebo-Gruppen
- Betreuung der hier vorgestellten Analyse: Prof. Fahrmeir

## Anwendungsbeispiel MS

Daten von Ende 2002:

- 857 Patienten
- 26 Studien
- Studiendauer meist bis zu 2 Jahren (Maximum 5 Jahre)

Krankheits-Score:

- EDSS (Expanded Disability Status Scale)
- Skala von 0 bis 10
- Bimodale Verteilung (Maxima bei 2-3 und 6)
- Im oberen Bereich starke Gewichtung der Gehstrecke

## Anwendungsbeispiel MS

### Mögliche Einflussgrößen (feste Effekte):

- Alter bei Krankheitsbeginn
- Alter bei Studieneintritt
- Geschlecht
- Krankheitsdauer bei Studieneintritt
- EDSS bei Studieneintritt (2 mögliche Definitionen)
- Anzahl Krankheitsschübe im Jahr vor Studieneintritt

### Definition der Zielgröße:

Ereignis = „Nachhaltige Verschlechterung“  
Definiert über Verlaufsdaten der EDSS

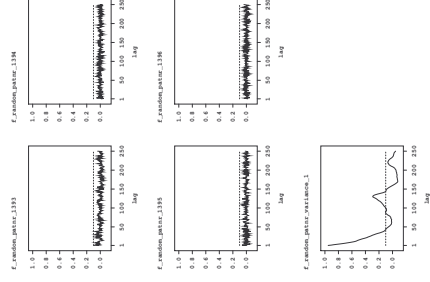
## Anwendungsbeispiel MS

### Naiver Ansatz mit zufälligen Effekten:

- „Patienteneffekte“
- Weil im expandierten Datensatz für das Poissonmodell mit Offset mehrere Beobachtungen pro Patient sind.
- Schätzung von Splines mit BayesX
- Dabei zunächst nur Schätzung der Patienteneffekte und des Zeiteffekts
- Sampling-Pfade sollen gegen Zufallsfolgen aus der Posteriori-Verteilung konvergieren, außerdem soll die Autokorrelation nahe 0 sein.
- Diagnoseplots zur Überprüfung der Konvergenz und Autokorrelation
- Bei Problemen können Iterationsanzahl und eine „Verdünnungs-Schrittweite“ hochgesetzt werden.

## Anwendungsbeispiel MS

- Nach sehr hoher Setzung der Iterationsanzahl (Programm lief 28 Stunden) war Konvergenz gegeben.
- Die Autokorrelation war jedoch für die Varianz des Patienteneffekts immer noch vorhanden:



## Anwendungsbeispiel MS

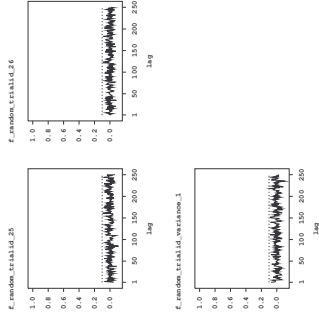
### Aber:

- Patienteneffekte sind hier doch nicht zu berücksichtigen, denn:
- Im expandierten Datensatz kann für einen Patienten höchstens im letzten Intervall  $y=1$  sein.
- In allen vorhergehenden Intervallen ist  $y=0$ .
- Daraus kann man sich überlegen, dass die  $y$ -Werte zwischen den Intervallen bei einem Patienten unabhängig sind.
- Dass BayesX hier Probleme gemacht hat, ist also eher positiv zu werten (viele Patienten ohne interne Abhängigkeiten der Beobachtungen).

## Anwendungsbeispiel MS

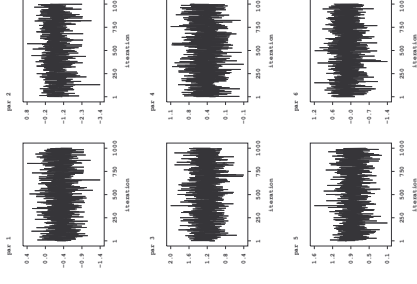
### Studieneffekte

- Auch hier zunächst nur Schätzung der Studieneffekte und des Zeiteffekts
- Moderate Iterationsanzahl (etwas das dreifache der Voreinstellung, ein Fünftel des Versuchs bei den Patienteneffekten)
- Autokorrelation ok:



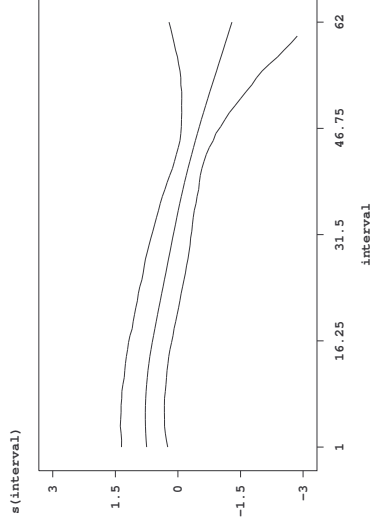
## Anwendungsbeispiel MS

- Konvergenz der Samplingpfade auch ok:



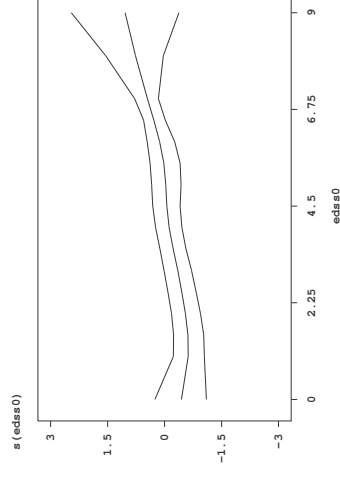
## Anwendungsbeispiel MS

- Splines des Zeiteinflusses (mit Konfidenzband):



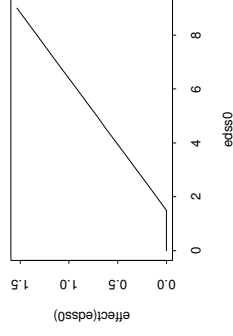
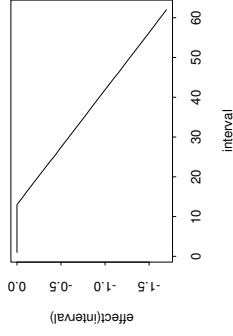
## Anwendungsbeispiel MS

- Weitere grafisch signifikante Kovariablen: Nur die Basis-EDSS, und die auch nur bei einer der beiden Definitionen:



## Anwendungsbeispiel MS

- Parametrisierte Einflüsse der Zeit und EDSS bei Studieneintritt (mit AIC\*-Kriterium):



## Anwendungsbeispiel MS

- Basis-EDSS-Einfluss bei niedrigerer EDSS konstant, bei höherer leicht steigend: Plausibel (war aber nur bei einer Definition knapp signifikant, Begründung dafür s. unten)
- Nach einer Anlaufzeit leicht fallender Zeiteinfluss auf die Hazardrate
  - Frailty-Effekt: Labile Patienten fallen frühzeitig aus der Beobachtung heraus.
  - Für die Feststellung der tatsächlichen, längerfristigen Effekte (sowohl der Zeit als auch z. B. der Basis-EDSS) waren die Studien mit meist 2 Jahren zu kurz.

## Zusammenfassung

- Das PEM lässt sich in GLMs und GAMs mit gemischten Effekten einbetten.
- Explorative Analyse mit BayesX (GAMs) und SAS (GLMs) möglich
- Die Resultate waren plausibel und konsistent:
  - Die Diagnose der Konvergenz und Autokorrelation in BayesX hat funktioniert.
  - Die Ergebnisse der stückweise linearen Parametrisierung nach dem AIC\*-Kriterium waren konsistent zu den Splines aus BayesX.

## Literatur

1. Brezger A, Kneib T, Lang S. BayesX Version 0.9 Documentation. München: Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität, 2002.
2. Fahrmeir L, Tutz G. Multivariate Statistical Modelling Based on Generalized Linear Models. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer, 2001: 385-395.
3. 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.
4. SAS OnlineDoc Version 8. SAS Institute Inc., 2000.
5. Tutz G. Die Analyse kategorialer Daten. München: Oldenbourg, 2000: 255-256.
6. Venables WN, Ripley BD. Modern Applied Statistics with S-PLUS. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer, 1997.