



After Work Statistics

Konrad Neumann
Institute of Biometry and
Clinical Epidemiology
Konrad.Neumann@charite.de





Wir sind...

- Hilfsbereit und nett!
- ... als Wissenschaftler aktiv in der statistischen Methodenforschung und in der medizinischen Forschung
- ...vielfältig aktiv in der universitären Lehre

Unsere Service Unit Biometrie

- **Kostenlose biometrische Beratung** zu medizinischen Forschungsprojekten aller Art, Anmeldung online
- **Statistik-Ambulanz:** Beratung ohne Voranmeldung immer Dienstags von 09:00-12:00 Uhr
- **Fortbildungskurse** zu allgemeinen biometrischen Themen und zu statistischer Software
- Übernahme der **Projektbiometrie** im Rahmen einer Kooperation

Nähere Infos finden Sie online: <https://biometrie.charite.de/>

Kontakt: Univ.-Prof. Dr. Geraldine Rauch (Institutsdirektorin),
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike)

Standort Mitte (Charité Campus Mitte)
Reinhardstraße 58, 10117 Berlin

Standort Steglitz (Campus Benjamin-Franklin)
Hindenburgdamm 30, Haus 1, 12203 Berlin

Termine & Inhalte



Termin	Thema
15.10.18	So viele Tests! Die Qual der Wahl.
22.10.18	So viele Fragestellungen! Multiples Testen.
29.10.18	So viele Patienten? Fallzahlplanung.
05.11.18	Was ist dieses Odds Ratio? Logistische Regression.
12.11.18	Fehlende Information? Umgang mit fehlenden Daten.
19.11.18	Der richtige Zeitpunkt? Analyse von Ereigniszeiten.
26.11.18	Die Vielfalt der Einflüsse – Gemischte Modelle.
03.12.18	Wer passt zusammen? Matching von Patienten.
10.12.18	So viele Tests! Die Qual der Wahl.
17.12.18	So viele Fragestellungen! Multiples Testen.
07.01.19	So viele Patienten? Fallzahlplanung.
14.01.19	Was ist dieses Odds Ratio? Logistische Regression.
21.01.19	Fehlende Information? Umgang mit fehlenden Daten.
28.01.19	Der richtige Zeitpunkt? Analyse von Ereigniszeiten.
04.02.19	Die Vielfalt der Einflüsse – Gemischte Modelle.
11.02.19	Wer passt zusammen? Matching von Patienten.



Der richtige Zeitpunkt? Analyse von Ereigniszeiten

Konrad Neumann
Institute of Biometry and
Clinical Epidemiology
Konrad.Neumann@charite.de



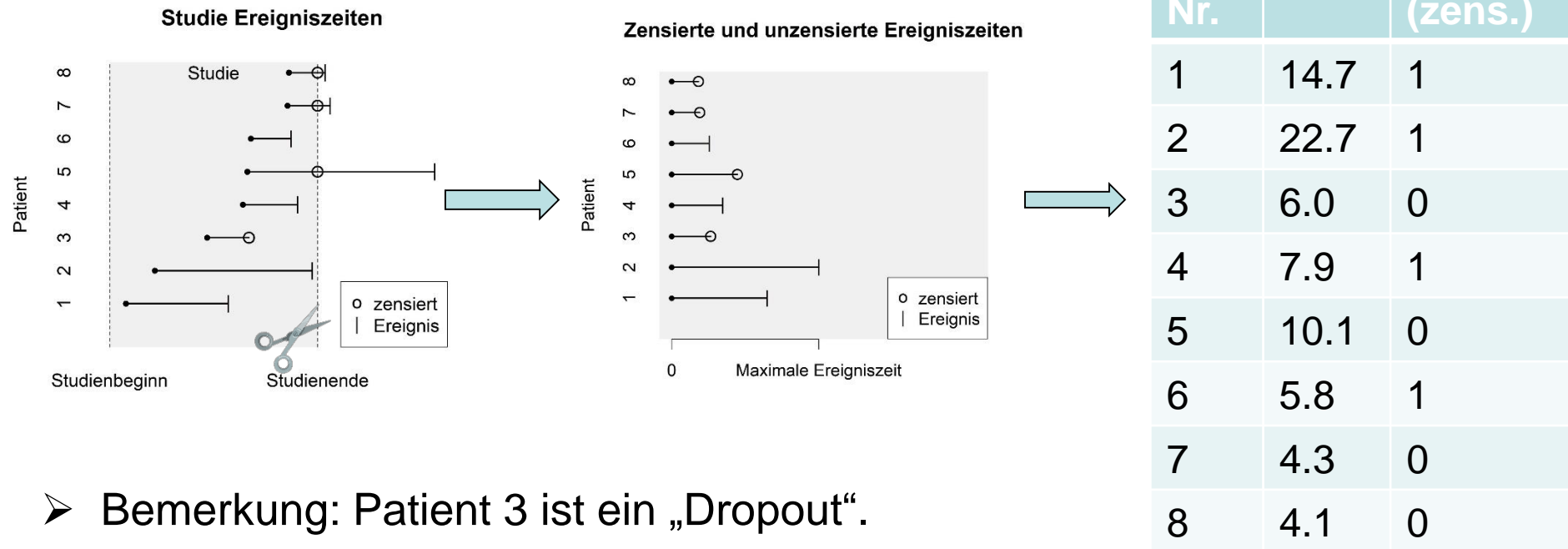
- **Ereigniszeitanalyse** (engl. time-to-event analysis) oft auch Überlebenszeitanalyse (engl. survival analysis) genannt erstellt Statistiken über die Länge der Zeit bis zum Eintreffen eines Ereignisses.
- Folgende Endpunkte kommen in der Ereigniszeitanalyse oft vor:
- Die Zeit
 - ✓ von Operation bis zum ersten Rezidiv (Onkologie)
 - ✓ zwischen Diagnosestellung und der deutlichen Verschlechterung der Erkrankung (z.B. neurologische Erkrankungen wie ALS oder MS)
 - ✓ zwischen Beginn einer Therapie und deutlichen Verbesserung des Zustands (Psychiatrie)
 - ✓ von der Implantation bis zum Versagen eines Zahnimplantats
 - ✓ von Diagnosestellung bis zum Tod
 - ✓

Key-Message 1:

In Ereigniszeitanalysen muss sowohl der Startpunkt ($t=0$) als auch das Ereignis klar definiert sein.

Ereigniszeitanalyse – zensierte Daten

- Die beschränkte Studiendauer (Beobachtungsdauer) führt zu **zensierten Daten**.



- Bemerkung: Patient 3 ist ein „Dropout“.

Interpretation von relativen Häufigkeiten von Ereignissen

Key-Message 2:

Da alle Patienten unterschiedliche individuelle Beobachtungszeiträume haben ist eine **Interpretation der relativen Häufigkeiten schwierig** (was ist viel; was ist wenig?).

Key-Message 3:

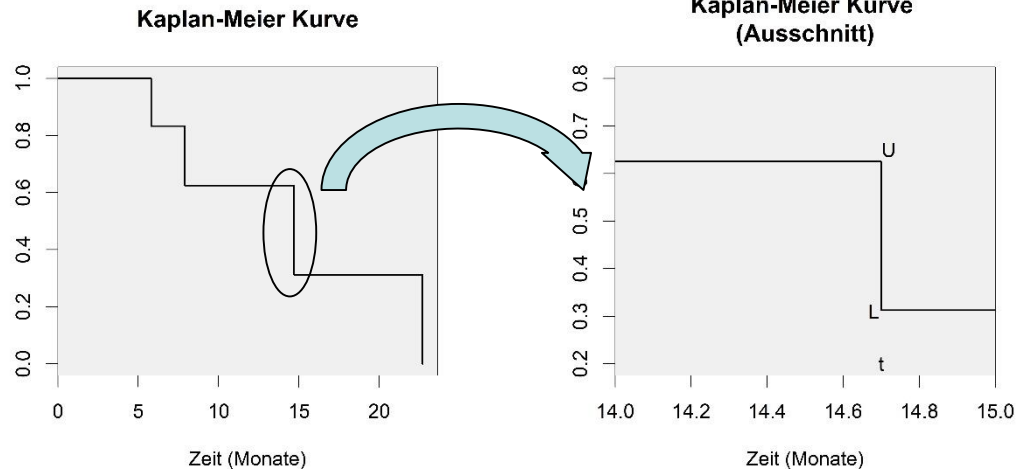
Die relative Häufigkeit wird oft als Schätzung für die Ereigniswahrscheinlichkeit interpretiert. Wenn es Zensierungen gibt, ist die **relative Häufigkeit als Schätzung für die Ereigniswahrscheinlichkeit allerdings (erheblich) verzerrt.**

Fazit: Aus den relativen Häufigkeiten, lässt sich oft recht wenig ablesen!

Kaplan-Meier Kurven

- Die wichtigste Methode der Darstellung und Beschreibung von Ereigniszeitdaten sind **Kaplan-Meier Kurven**.

Pat Nr.	Zeit	Status (zens.)
1	14.7	1
2	22.7	1
3	6.0	0
4	7.9	1
5	10.1	0
6	5.8	1
7	4.3	0
8	4.1	0

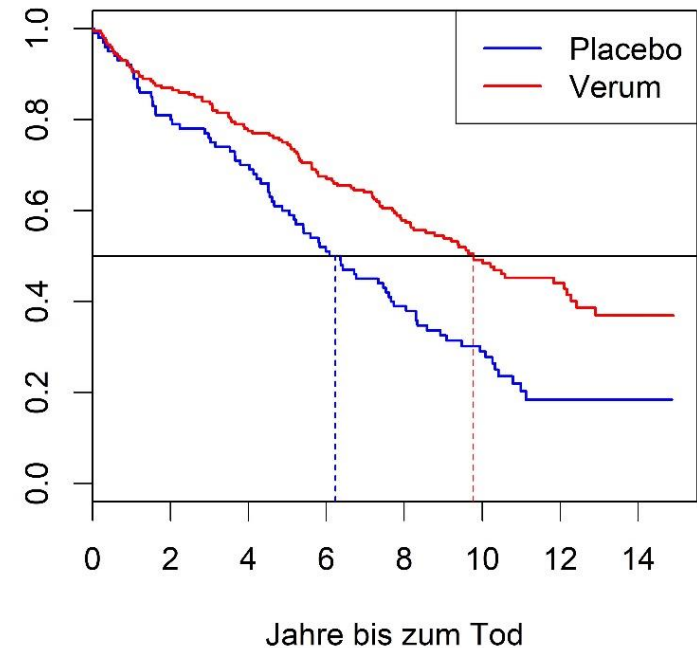


$$\frac{L}{U} = \frac{\# \text{ Unter Risiko unmittelbar vor } t - \# \text{ Ereignisse bei } t}{\# \text{ Unter Risiko unmittelbar vor } t}$$

- „*Unter Risiko unmittelbar vor t* “ sind alle Patienten, deren Ereigniszeit (zensiert oder unzensiert) $\geq t$ ist.
- Kaplan-Meier Kurven sind Stufenfunktionen. Die Stufen befinden sich genau bei den unzensierten Ereigniszeiten.
- Die Kaplan-Meier Kurve schätzt für eine beliebige Zeit t den Anteil der Patienten, die zu t noch kein Ereignis haben.
- Je mehr Patienten zu einem Zeitpunkt t noch „unter Risiko“ stehen, umso besser schätzt die Kaplan-Meier Kurve die wahre Überlebenskurve.

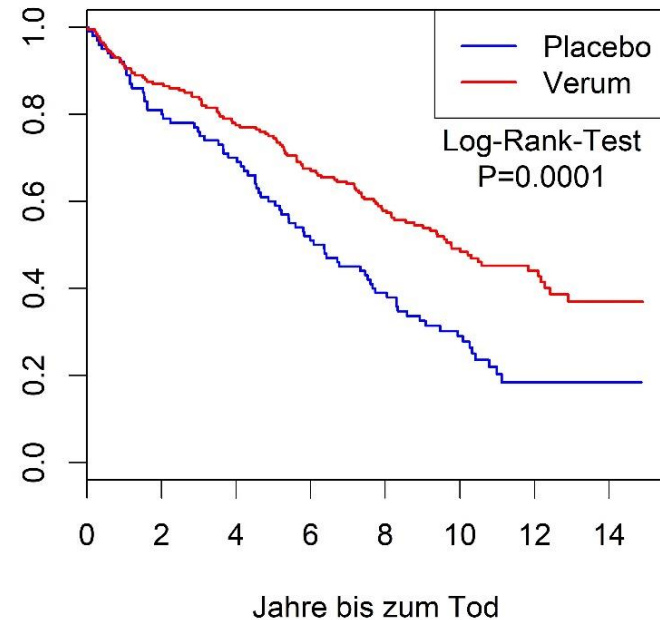
- Die Kaplan-Meier Methode ist nicht nur ein graphisches Verfahren. Aus den Kurvenkoordinaten können Sie folgende wichtige Größen ableiten:
 - ✓ Anteil Patienten, die nach X Monaten/Jahren noch ereignisfrei sind (z.B die Fünf-Jahres-Überlebensrate).
 - ✓ Die mediane Ereigniszeit (Zeit bis zu der die Hälfte der Patienten ein Ereignis hat).
 - ✓ Die mittlere Ereigniszeit.
 - ✓ ...

- Kaplan-Meier Kurven eignen sich auch für den Vergleich von Studiengruppen.
- Im Diagramm rechts wird durch bloßes Betrachten klar, dass Patienten unter aktiver Medikation (Verum) länger leben als unter einer Scheinbehandlung (Placebo).
- Aus den Kurvenkoordinaten können Sie wichtige Kenngrößen, wie z.B. das mediane Überleben, ablesen:
- Medianes Überleben in Jahren mit 95% Konfidenzintervallen:
 - Placebogruppe: 6.23 (5.17-7.73)
 - Verumgruppe: 9.77 (8.17-12.28)



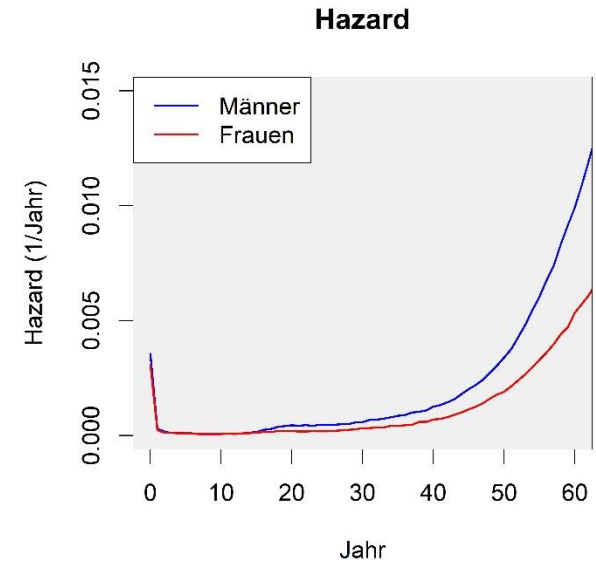
Kaplan-Meier Kurven (Log-Rank-Test)

- Der Log-Rank-Test vergleicht Kaplan-Meier Kurven statistisch (konfirmatorisch).
- Die Placebo- und Verumgruppe unterscheiden sich hochsignifikant (Log-Rank-Test, $P=0.0001$)
- Der Log-Rank-Test vergleicht die Überlebensverläufe beider Gruppen über die gesamte Zeit.



- Was ist das Hazard? Worin unterscheidet es sich von den Begriffen Wahrscheinlichkeit, Odds (Chance) oder Risiko?
- Beispiel: Sterbetafeln (Statistisches Bundesamt) enthalten für jedes Lebensalter die Wahrscheinlichkeit, innerhalb des nächsten Jahres zu sterben (=Hazard).

Alter	Männer	Frauen
0	0.00355799	0.00307816
1	0.00028674	0.0002348
2	0.0001689	0.00011769
⋮	⋮	⋮
100	0.38971586	0.35313235



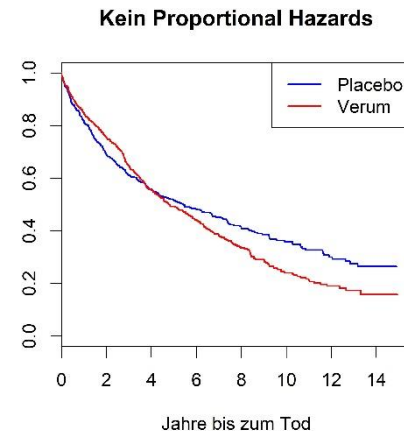
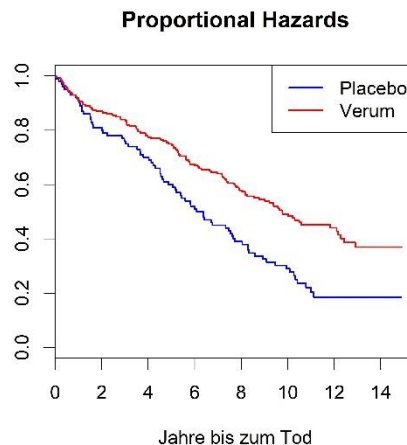
- Hazard $h(t)$ für ein Ereignis:

$$h(t) = \frac{\text{Wahrsch. für Ereignis im Intervall } (t, t+dt)}{dt}$$

Dabei ist dt eine kleine Zeitspanne.

- Das Hazard kann in medizinischen Studien in der Regel nicht bestimmt werden, da die Stichproben zu klein sind.
- Trotzdem spielt das Hazard „hinter den Kulissen“ die zentrale Rolle in der Ereigniszeitanalyse.
- Der Log-Rank-Test (Vergleich von Kaplan-Meier Kurven) nimmt an, dass die Hazardkurven der zu vergleichenden Gruppen in einem festen Verhältnis zueinander stehen (proportional Hazards Annahme).
- Nur wenn die proportional Hazards Annahme erfüllt ist, kann überhaupt von einem über die Zeit konstanten Hazard Ratio (HR) gesprochen werden.

- Gilt proportional Hazards, darf der Log-Rank-Tests angewandt werden. Null- und Alternativhypothese lauten dann:
 - $H_0: HR=1$
 - $H_1: HR \neq 1$.
- Eine einfache grobe Daumenregel besagt:
 - Die proportional Hazards Annahme ist verletzt, wenn sich die Kaplan-Meier Kurven überschneiden.
 - Proportional Hazards dürfen angenommen werden, wenn sich die Kaplan-Meier Kurven nicht überschneiden.



- Im Gegensatz zum Hazard kann das Hazard Ratio (HR) zwischen zwei Gruppen auch in kleinen Stichproben bestimmt („geschätzt“) werden.
- Voraussetzung ist jedoch immer ein konstantes Verhältnis zwischen den Hazardfunktionen (proportional Hazards).
- Die wichtigste statistische Methode zur Schätzung des HR ist die Cox-Regression.
- In einem multiplen Cox-Regressionsmodell können die unabhängigen Variablen kategorial, ordinal oder stetig sein. Auch Interaktionen zwischen den Variablen sind erlaubt.

- Das Cox-Regressionsmodell berechnet für jede unabhängige Variable
 - ✓ das Hazard Ratio (HR).
 - ✓ das Konfidenzintervall für das HR.
 - ✓ den p-Wert (Nullhypothese H_0 : HR=1).
- Ein signifikanter P-Wert ($P \leq \text{Signifikanzniveau } \alpha$) bedeutet, dass die Kovariate (Faktor) Einfluss auf das Überleben, die Ereigniszeit hat.

- Beispiel einer Ergebnistabelle der Cox-Regression:

	HR	CI95%	P-value
Age (Years)	1.01	1.00-1.02	0.041
Sex (female)	1.2	0.9-1.7	0.129
T2	1.5	1.1-2.0	0.001
T3	1.7	1.4-2.2	<0.001
T4	2.1	1.8-2.7	<0.001

- Die Annahme des proportional Hazards ist schwer zu zeigen und manchmal auch nicht erfüllt.

Lösung:

- Beschränkung der Analyse auf einen Zeitraum, in dem die proportional Hazard Annahme erfüllt ist.
- Zeitabhängige Kovariaten.

- Sind die Gruppen nicht zur Baseline ($t=0$) definiert, sondern erst zu einem späteren Zeitpunkt (z.B. Vergleich von Responder mit Non-Responder), kann die Statistik verzerrt sein (Bias).

Lösung:

Achten Sie darauf, dass die Gruppenzugehörigkeit eines jeden Patienten schon zu $t=0$ (Baseline) bestimmt werden kann. Das gleiche gilt für die Wahl der Kovariaten bei der Cox-Regression.

- Es gibt ein konkurrierendes Risiko (competing risk). Beispiel: Patient/Patientin kann vor dem Rezidiv sterben.

Lösung:

- Schließen Sie konkurrierende Risiken durch sorgfältige Wahl der Ereigniszeit aus. So ist Zeit bis zum ersten Rezidiv für eine Überlebensanalyse ungeeignet. Besser ist das rezidivfreie Überleben.
- Die Behandlung konkurrierender Risiken ist schwierig und führt auf natürliche Weise zu Mehrstadienmodellen.

Key-Message 4: Wenn Sie unsicher sind, ob „einfache“ Ereigniszeitanalyse noch gerechtfertigt ist, beraten Sie sich mit einem Statistiker oder einer Statistikerin. Er oder sie wird Ihnen bei der Wahl von fortgeschrittenen Methoden in der Ereigniszeitanalyse gerne helfen.

- Der absolute Klassiker über Ereigniszeitanalyse:
 - *David Collett*: **Modelling Survival Data in Medical Research**, Chapman and Hall/CRC, 2014.

- Ein anspruchsvolles Buch für den fortgeschrittenen Leser. Behandelt moderne Themen jenseits von Kaplan-Meier und Cox-Regression:
 - *Jan Beyersmann, Martin Schumacher, Arthur Allignol*: **Competing Risks and Multistate Models with R**

- Eine nette Einführung in Ereigniszeitanalyse ist im Deutschen Ärzteblatt erschienen und kann im Internet eingesehen werden:
 - *Isabella Zwiener, Maria Blettner, Gerhard Hommel*:
Überlebenszeitanalyse, Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/81171/Ueberlebenszeitanalyse>