

SKE - Spolehlivost a klinické experimenty
Zápočtový protokol

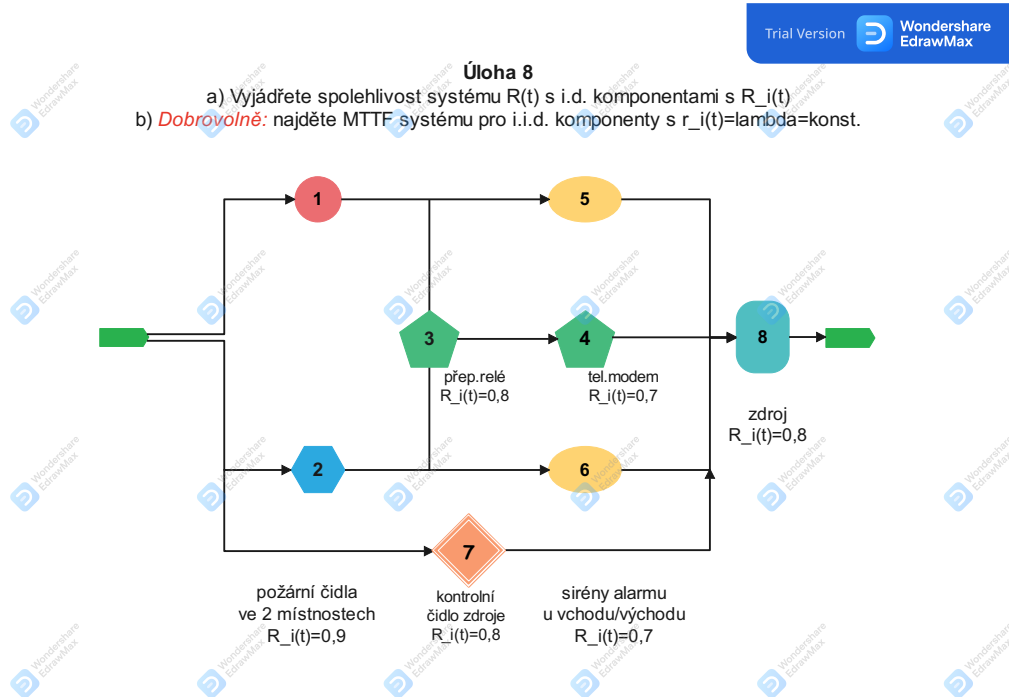
Tereza Fucsiková
30/05/2024

Obsah

1	Výpočet spolehlivosti RBD - reliability block diagrams	2
1.1	Zadání	2
1.2	Teorie	2
1.3	Výpočet	3
2	Zpracování dat: <i>Survival data for $N = 137$ patients from Veteran Disease Trial</i>	5
2.1	Popis dat	5
2.2	Zadání	6
2.3	A) Spolehlivostní model pro časy dožití podskupin pacientů lék/placebo . .	6
2.3.1	Léčba pacientů lékem	6
2.3.2	Léčba pacientů placebem	8
2.3.3	Porovnání modelů pro léčbu lékem a placebem	9
2.4	B) Porovnání statistik pro podskupiny pacientů lék/placebo	11
2.5	C) Porovnání podskupin pacientů lék/placebo pomocí grafů log-logR	11
2.6	Závěr	12

1 Výpočet spolehlivosti RBD - reliability block diagrams

1.1 Zadání



Obr. 1: Spolehlivostní diagram 8

Spolehlivost jednotlivých komponent:

- $R_{1,2}(t) = 0.9$
- $R_{3,7,8}(t) = 0.8$
- $R_{4,5,6}(t) = 0.7$

1.2 Teorie

Spolehlivostní diagram na obr. 1 se skládá z osmi komponent, které však nejsou zapojeny čistě sériově nebo paralelně a pro výpočet je nutné použít větu o pivotální dekompozici systému. Na základě věty použijeme rozvoj strukturní funkce komponentního systému podle třetí pivotální komponenty, která tvoří tzv. *bridge*, ve tvaru

$$\phi(x) = x_3\phi(1_3, x) + (1 - x_3)\phi(0_3, x), \quad (1)$$

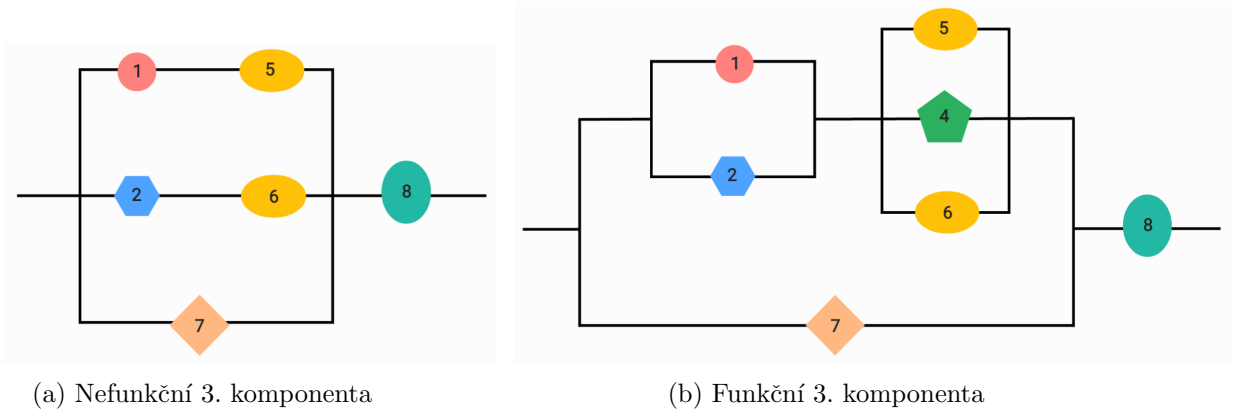
kde $\phi(1_3, x)$ označuje funkční třetí součástku a $\phi(0_3, x)$ nefunkční. Na obrázku 2 jsou znázorněny diagramy lišící se podle funkčnosti třetí komponenty.

Nyní jsou diagramy tvořeny kombinací sériově a paralelně zapojených komponent a lze využít standardních vzorců pro tato zapojení. Sériová struktura n komponent je popsána jako

$$R_s(t) = \prod_{i=1}^n R_i(t) \quad (2)$$

a pro paralelní zapojení n komponent platí

$$R_p(t) = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - R_i(t)). \quad (3)$$



Obr. 2: Pivotální dekompozice systému

1.3 Výpočet

a) Spolehlivost systému $R(t)$

Pro výpočet spolehlivosti celého systému nejprve vypočítáme spolehlivost systémů z obr. 2. Systém s nefunkčním přepínacím relé má spolehlivost rovnou

$$\begin{aligned}
 R_{\chi_3=0}(t) &= [1 - (1 - R_1(t)R_5(t)) (1 - R_2(t)R_6(t)) (1 - R_7(t))] R_8(t) = \\
 &= [1 - (1 - 0.9 \cdot 0.7) (1 - 0.9 \cdot 0.7) (1 - 0.8)] \cdot 0.8 = \\
 &= (1 - 0.37^2 \cdot 0.2) \cdot 0.8 \doteq 0.97 \cdot 0.8 \doteq 0.78.
 \end{aligned} \tag{4}$$

V případě funkční třetí komponenty získáváme

$$\begin{aligned}
 R_{\chi_3=1} &= [1 - \{1 - [1 - (1 - R_1) (1 - R_2)] [1 - (1 - R_4) (1 - R_5) (1 - R_6)]\} (1 - R_7)] R_8 = \\
 &= [1 - \{1 - [1 - (1 - 0.9) (1 - 0.9)] [1 - (1 - 0.7) (1 - 0.7) (1 - 0.7)]\} (1 - 0.8)] 0.8 = \\
 &= [1 - \{1 - [1 - 0.1^2] [1 - 0.3^3]\} 0.2] 0.8 = [1 - \{1 - 0.99 \cdot 0.973\} 0.2] 0.8 = \\
 &\doteq [1 - 0.037 \cdot 0.2] 0.8 \doteq 0.993 \cdot 0.8 \doteq 0.79.
 \end{aligned} \tag{5}$$

Spolehlivost celého systému je vypočtena zahrnutím obou možností jako

$$\begin{aligned}
 R_S(t) &= \mathbb{E}[\phi(x)] = \mathbb{E}[x_3\phi(1_3, x) + (1 - x_3)\phi(0_3, x)] = \\
 &= \mathbb{E}[x_3] \cdot \mathbb{E}[\phi(1_3, x)] + (1 - \mathbb{E}[x_3]) \cdot \mathbb{E}[\phi(0_3, x)] = \\
 &= R_3(t) \cdot R_{\chi_3=1}(t) + (1 - R_3(t)) \cdot R_{\chi_3=0}(t) = \\
 &\doteq 0.8 \cdot 0.79 + (1 - 0.8) \cdot 0.78 \doteq 0.79,
 \end{aligned} \tag{6}$$

z čehož lze usoudit, že systém není příliš poruchový.

b) MTTF (mean time to failure) systému

Pro výpočet střední doby do poruchy předpokládejme *i.i.d.* systém komponent $R_i(t) = R(t)$, $\forall i \in n$. Za využití rozvoje (1) a následným dosazením $R(t) = e^{-\lambda t}$

získáváme celkovou spolehlivost *i.i.d.* systému

$$\begin{aligned}
R_S(t) &= R \cdot \left[1 - \left\{ 1 - \left[1 - (1 - R)^2 \right] \left[1 - (1 - R)^3 \right] \right\} (1 - R) \right] \cdot R + \\
&+ (1 - R) \cdot \left[1 - (1 - R^2)^2 (1 - R) \right] R = \\
&= R^2 \cdot \left[1 - \left\{ 1 - [2R - R^2] [3R - 3R^2 + R^3] \right\} (1 - R) \right] + \\
&+ (R - R^2) \cdot [2R^2 - R^4 + R - 2R^3 + R^5] = \\
&= R^2 \cdot [1 - (1 - 6R^2 - 6R^3 + 2R^4 - 3R^3 + 3R^4 - R^5) (1 - R)] + \\
&+ R^2 + 2R^3 - 2R^4 - R^5 + R^6 - R^3 - 2R^4 + 2R^5 + R^6 - R^7 = \\
&= R^2 \cdot [1 - (1 - 6R^2 - 9R^3 + 5R^4 - R^5) (1 - R)] + \\
&+ R^2 + R^3 - 4R^4 + R^5 + 2R^6 - R^7 = \\
&= R^2 \cdot (6R^2 + 9R^3 - 5R^4 + R^5 + R - 6R^3 - 9R^4 + 5R^5 - R^6) + \\
&+ R^2 + R^3 - 4R^4 + R^5 + 2R^6 - R^7 = \\
&= R^3 + 6R^4 + 3R^5 - 14R^6 + 6R^7 - R^8 + \\
&+ R^2 + R^3 - 4R^4 + R^5 + 2R^6 - R^7 = \\
&= R^2 + 2R^3 + 2R^4 + 4R^5 - 12R^6 + 5R^7 - R^8 = \\
&= e^{-2\lambda t} + 2e^{-3\lambda t} + 2e^{-4\lambda t} + 4e^{-5\lambda t} - 12e^{-6\lambda t} + 5e^{-7\lambda t} - e^{-8\lambda t}.
\end{aligned} \tag{7}$$

Střední doba do poruchy systému je poté spočtena jako integrál spolehlivosti

$$\begin{aligned}
MTTF &= \int_0^\infty R_S(t) dt = \frac{1}{2\lambda} + \frac{2}{3\lambda} + \frac{2}{4\lambda} + \frac{4}{5\lambda} - \frac{12}{6\lambda} + \frac{5}{7\lambda} - \frac{1}{8\lambda} = \\
&= \frac{887}{840\lambda} \doteq \frac{1}{\lambda}.
\end{aligned} \tag{8}$$

2 Zpracování dat: *Survival data for N = 137 patients from Veteran Disease Trial*

2.1 Popis dat

Dataset se skládá ze 137 měření (jednotliví pacienti), ve kterých bylo naměřeno 8 veličin (informace o průběhu léčby). Popis sloupců v datasetu je následující:

- Sloupec 1 (ozn. **treat**) - léčba (1 = lék, 2 = placebo)
- Sloupec 2 (ozn. **cell**) - typ buněk (1 = skvamózní, 2 = malý, 3 = adeno, 4 = velký)
- Sloupec 3 (ozn. **survt**) - doba přežití ve dnech
- Sloupec 4 (ozn. **cens**) - stav pacienta (0 = cenzurované měření, 1 = necenzurované měření)
- Sloupec 5 (ozn. **KAR**) - výkonostní stav pacienta, tzv. Karnofského skóre ($KAR \leq 30$ - úplná hospitalizace, $30 < KAR \leq 60$ - částečná hospitalizace, $KAR > 60$ - vlastní péče bez hospitalizace)
- Sloupec 6 (ozn. **didur**) - doba trvání nemoci v měsících od stanovení diagnózy do zahájení léčby
- Sloupec 7 (ozn. **age**) - věk pacienta
- Sloupec 8 (ozn. **prith**) - předchozí léčba pacienta (0 = žádná, 10 = nějaká)

Vypsáním základních charakteristik dat získáme hodnoty v tabulce 1. Zde si můžeme například povšimnout, že průměrný věk pacientů je více než 58 let. Většina pacientů nepodstoupila žádnou předchozí léčbu před začátkem tohoto výzkumu. Průměrné Karnofského skóre je 58.6, což znamená, že většina pacientů potřebovala alespoň částečnou hospitalizaci. Více než polovina měření je necenzurovaných a průměrná doba přežití je přibližně 122 dnů.

	treat	cell	survt	cens	KAR	didur	age	prith
count	137	137	137	137	137	137	137	137
mean	1.49635	2.33577	121.628	0.744526	58.5693	8.77372	58.3066	2.91971
std	0.501821	1.06604	157.817	0.437728	20.0396	10.6121	10.5416	4.56337
min	1	1	1	0	10	1	34	0
25%	1	1	25	0	40	3	51	0
50%	1	2	80	1	60	5	62	0
75%	2	3	144	1	75	11	66	10
max	2	4	999	1	99	87	81	10

Tabulka 1: Deskriptivní statistiky dat

Konkrétní podskupina zaměřená pro naši analýzu jsou pacienti, kteří nepodstoupili před výzkumem žádnou předchozí léčbu ($prith = 0$, podskupina IX.). Základní statistiky pro tuto podskupinu jsou uvedené v tabulce 2. Pacienti v podskupině měli kratší dobu trvání nemoci před zahájením léčby ve srovnání s celkovým datasetem, s nižším průměrem a menší variabilitou. Maximální hodnota byla také výrazně nižší. Menší variabilita a nižší maximální hodnota naznačují rychlejší přechod od diagnózy k léčbě pro tuto skupinu. Průměrná doba přežití byla nižší v podskupině oproti celkovému datasetu, což může naznačovat rozdíly ve zdravotním stavu nebo efektivitě léčby mezi skupinami. Zbytek proměnných je téměř nezměněn.

	treat	cell	survt	cens	KAR	didur	age
count	97	97	97	97	97	97	97
mean	1.50515	2.36082	112.155	0.742268	59.3196	5.93814	58.9794
std	0.502571	1.01227	121.944	0.439658	20.5018	5.86624	10.7082
min	1	1	1	0	10	1	34
25%	1	2	29	0	40	3	52
50%	2	2	80	1	60	4	62
75%	2	3	139	1	80	7	66
max	2	4	587	1	99	36	81

Tabulka 2: Deskriptivní statistiky dat podskupiny zaměřené pro $prith=0$

Cílem je sestavit spolehlivostní model pro časy dožití pacientů, kteří užili lék oproti placebo a zjistit, zda je lék účinnější než placebo.

2.2 Zadání

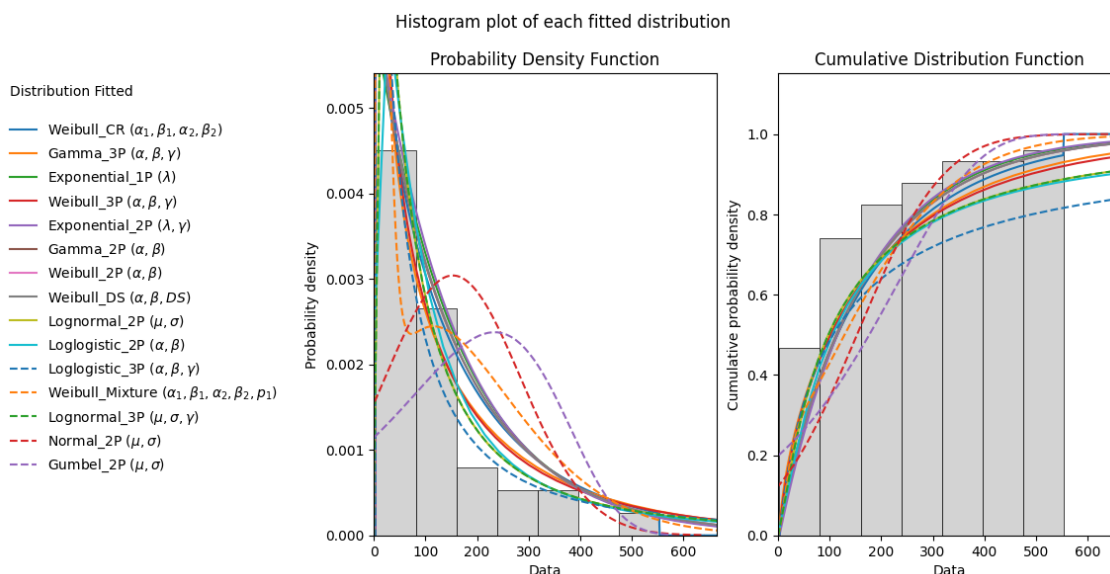
- A) Pomocí parametrických a neparametrických metod **pro cenzorovaná** data odhadněte vhodný spolehlivostní model pro časy dožití ($survt T_j$) obou vybraných podskupin pacientů. Pro kontrolu fitu parametrické rodiny použijte Kaplan-Meierův plot nebo Nelson-Aalenův 'hazard plot' (nejlépe v jednom obrázku spolu s parametrickým průběhem), resp. QQ/PP při RC.
- B) SROVNEJTE tyto vybrané podskupiny vzhledem k jejich
- **průběhu** spolehlivosti (*survival function*) $R(t)$, resp.
 - intenzitě poruch (*survivals*) $\lambda(t)$ (IFR/DFR/CFR), resp.
 - kumulativní intenzitě poruch (*survivals*) $\Lambda(t)$, resp.
 - střední době života $MTTF$, resp.
 - mediánové době života t_{med} , resp.
 - ... (jiné vlastní, pokud vás něco osloví)
- C) Graficky srovnajte log-logR ploty pro obě podskupiny a na jejich základě zdůvodněte vhodnost/nevhodnost užití Coxova PH (*proportional hazard*) modelu.

2.3 A) Spolehlivostní model pro časy dožití podskupin pacientů lék/placebo

V této části bylo provedeno hodnocení různých statistických distribucí za účelem identifikace vhodného spolehlivostního modelu pro analýzu doby dožití pacientů s ohledem na cenzurovaná data. Analýza zahrnovala porovnání distribučních modelů pomocí statistických metrik, jako jsou log-likelihood, AIC a BIC, a byla doplněna vizuálními metodami, včetně distribučních funkcí a QQ/PP plotů, aby se zjistila přesnost fitu modelů. Tento proces umožnil vybrat model, který nejlépe odpovídá charakteristikám získaných dat.

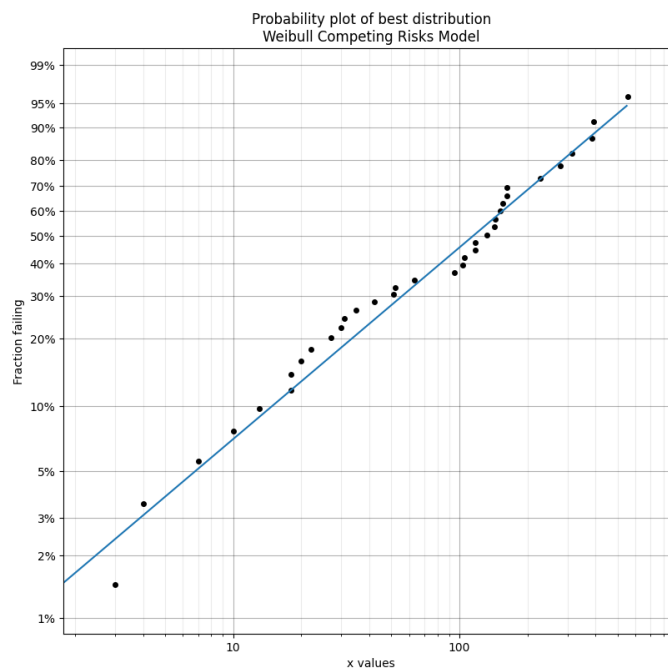
2.3.1 Léčba pacientů lékem

Na základě provedené statistické analýzy a porovnání různých distribučních modelů pro data o dožití byl zvolen model Weibull s konkurenčními riziky (Weibull_CR) jako nejvhodnější pro naši studii. Tento model nejenže vykazoval nejnižší hodnoty AIC a BIC, což naznačuje lepší shodu s daty při zachování kompaktnosti modelu, ale také poskytoval nejlepší log-likelihood hodnotu, což dále podporuje jeho výběr.



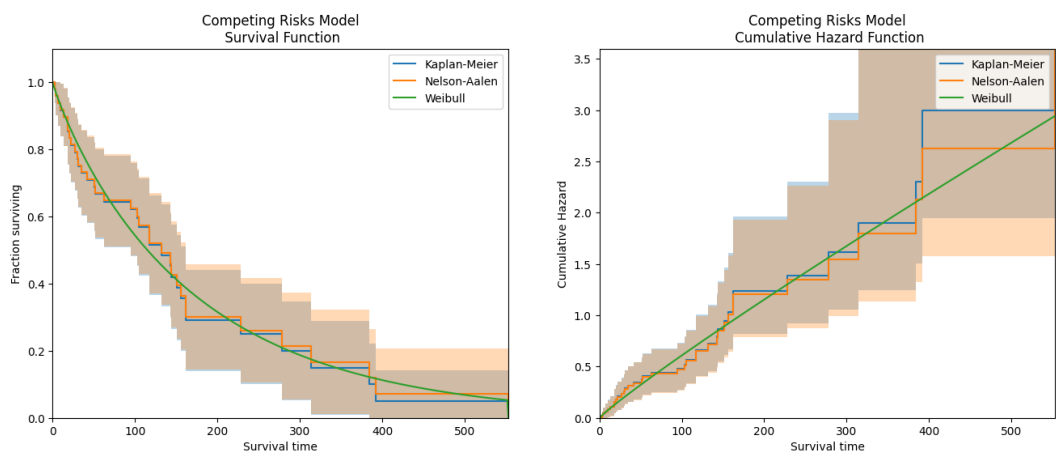
Obr. 3: Histogram a kumulativní distribuční funkce zobrazující fit různých statistických modelů k datům pro pacienty léčené lékem.

Grafické zobrazení, včetně histogramu fitovaných distribucí a kumulativní distribuční funkce (viz obr. 3), ukázalo, že Weibull_CR model poskytuje velmi přesnou reprezentaci distribuce časů dožití. Dále, QQ/PP plot pro tento model na obr. 4 prokázal, že teoretická distribuce odpovídá empiricky pozorovaným datům.



Obr. 4: Pravděpodobnostní plot zobrazující fit Weibullova modelu k empirickým datům pro pacienty léčené lékem.

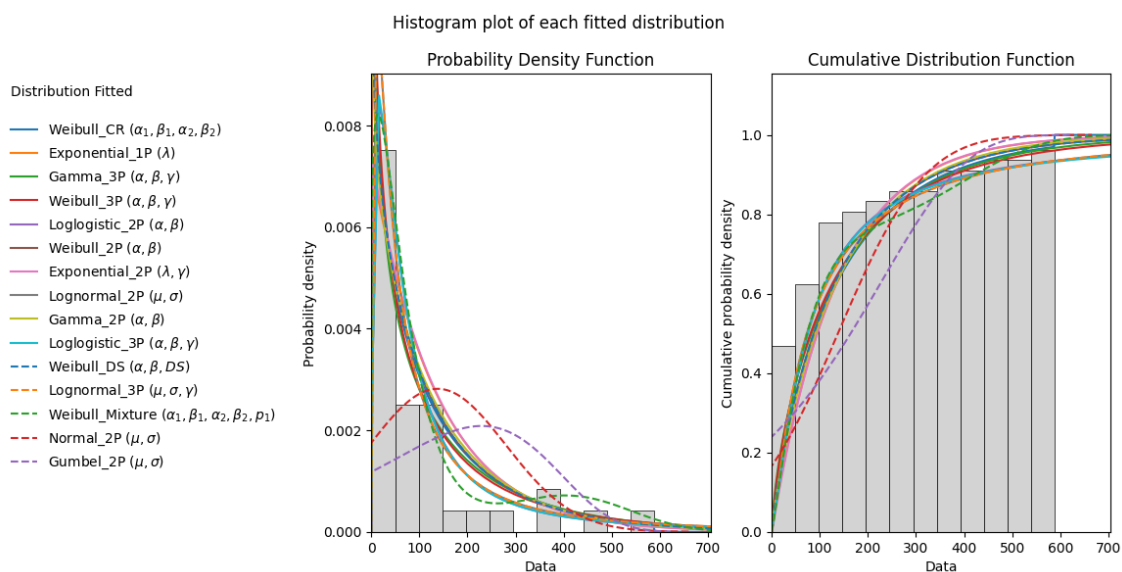
Grafy na obr. 5 zobrazují srovnání Weibullova modelu s neparametrickými metodami Kaplan-Meier a Nelson-Aalen. V grafu funkce přežití Weibullův model úzce kopíruje trend zaznamenaný Kaplan-Meierovým odhadem. Podobně v grafu kumulativního hazardu Weibullův model těsně sleduje Nelson-Aalenův odhad, což ukazuje na jeho schopnost adekvátně reprezentovat empirická data v obou aspektech analýzy přežití.



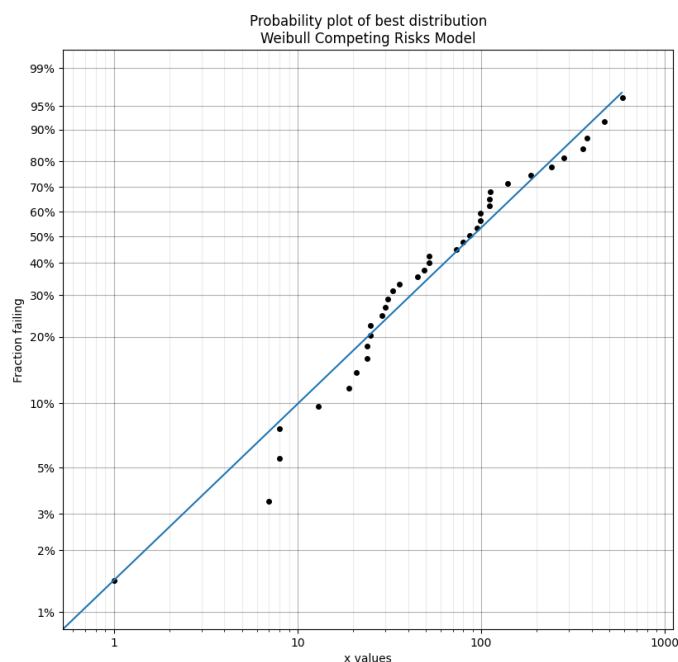
Obr. 5: Porovnání Weibull modelu s neparametrickými odhady Kaplan-Meier a Nelson-Aalen pro funkci přežití a kumulativní hazardní funkci u pacientů léčených lékem.

2.3.2 Léčba pacientů placebem

V analýze pro skupinu pacientů léčených placebem opět vyniká model Weibull_CR jako nejvhodnější, stejně jako u skupiny léčené lékem. Tento model má nejnižší hodnoty AIC a BIC, což naznačuje jeho efektivní vyvážení přesnosti a komplexnosti. Histogramy a kumulativní distribuční funkce ukazují, že model dobře odpovídá empirickým datům, a QQ ploty potvrzují dobrou shodu mezi predikovanými a pozorovanými distribucemi.

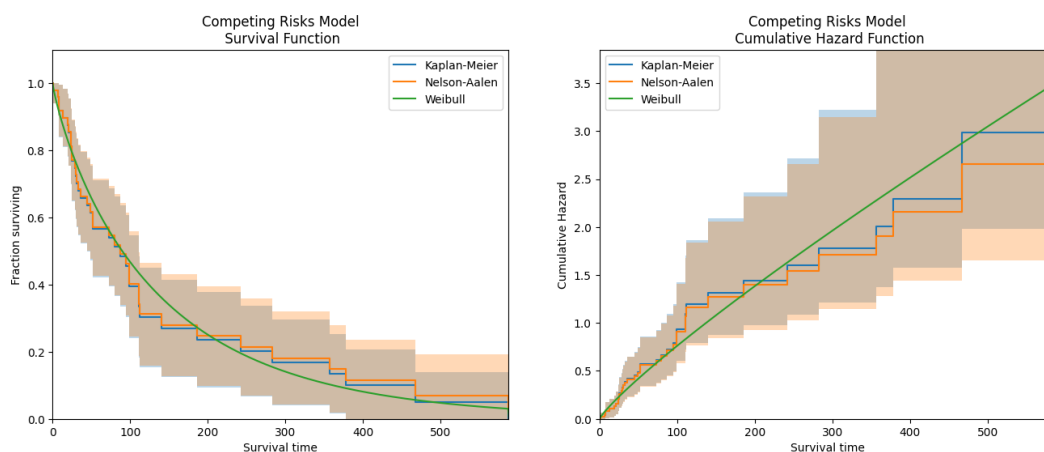


Obr. 6: Histogram a kumulativní distribuční funkce zobrazující fit různých statistických modelů k datům pro pacienty léčené placebem.



Obr. 7: Pravděpodobnostní plot zobrazující fit Weibullova modelu k empirickým datům pro pacienty léčené placebem.

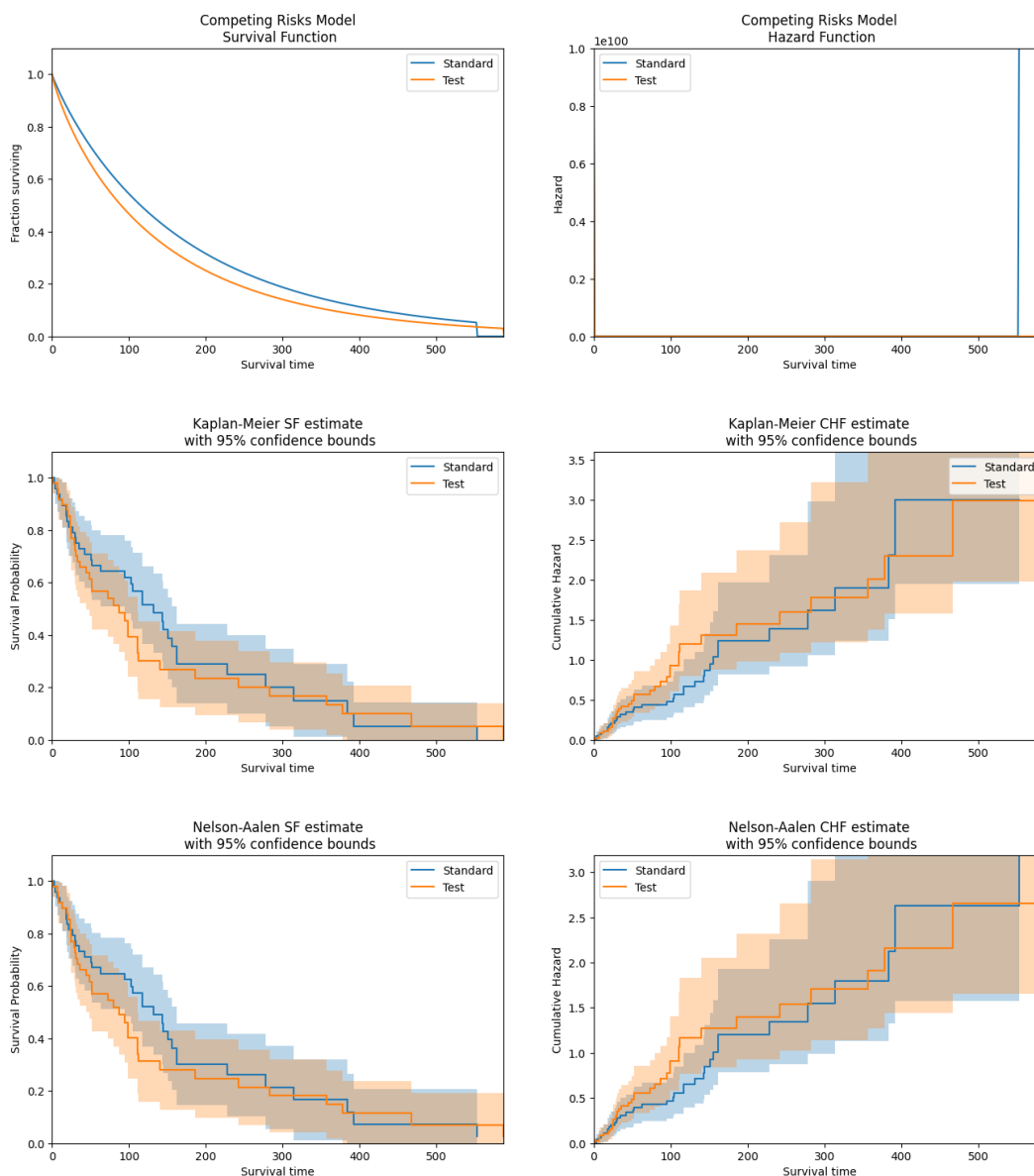
Grafy na obr. 8 ukazují porovnání modelu Weibull s neparametrickými odhady Kaplan-Meier a Nelson-Aalen pro skupinu pacientů léčených placebem, podobně jako u skupiny léčené lékem. Model Weibull efektivně kopíruje trend Kaplan-Meierova odhadu funkce přežití a blízce následuje Nelson-Aalenův odhad kumulativní hazardní funkce, což naznačuje jeho vhodnost pro modelování doby přežití v této skupině.



Obr. 8: Porovnání Weibull modelu s neparametrickými odhady Kaplan-Meier a Nelson-Aalen pro funkci přežití a kumulativní hazardní funkci u pacientů léčených placebem.

2.3.3 Porovnání modelů pro léčbu lékem a placebem

V této analýze porovnáváme léčebné účinky léků oproti placebo na dobu přežití pacientů. Používáme Weibull model, Kaplan-Meierovy a Nelson-Aalenovy odhady k posouzení rozdílů v pravděpodobnosti přežití a kumulativním hazardu mezi léčenými a neléčenými skupinami (viz obr. 9).



Obr. 9: Grafy funkcí přežití a kumulativního hazardu a jejich Kaplan-Meierovy a Nelson-Aalenovy odhady.

Grafy funkce přežití v levém horním rohu ukazují, že křivka skupiny Standard (lék) má vyšší pravděpodobnost přežití ve většině časových bodů než křivka skupiny Test (placebo). To naznačuje, že pacienti léčení lékem mají lepší šance na přežití v daném časovém intervalu než ti, kteří dostávali placebo. Grafy kumulativního hazardu v pravém horním rohu dále ukazují, že skupina léčená lékem má nižší akumulaci hazardu ve srovnání s placebo skupinou, což indikuje nižší riziko úmrtí během studie.

Grafy Kaplan-Meierových a Nelson-Aalenových odhadů funkce přežití a kumulativní hazardní funkce ukazují, že skupina léčená lékem vykazuje konzistentně vyšší pravděpodobnost přežití a nižší kumulativní hazard ve srovnání se skupinou léčenou placebem.

Na grafech je zároveň zřetelné, že i když pravděpodobnost přežití pro skupinu léčenou lékem ve většině času převyšuje tu u skupiny léčené placebem, v určitém bodě dochází k obratu. Od tohoto momentu graf ukazuje, že pravděpodobnost přežití se pro skupinu léčenou placebem stává vyšší než u skupiny léčené lékem. Tento obrat může být výsledkem mnoha faktorů, včetně možných dlouhodobých vedlejších účinků léku, které se mohou projevit až po delší době léčby.

2.4 B) Porovnání statistik pro podskupiny pacientů lék/placebo

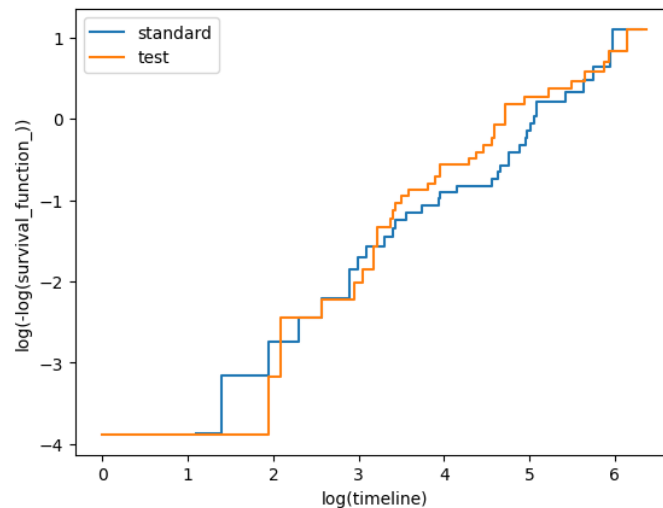
Tabulka 3 poskytuje porovnání klíčových statistik spolehlivosti pro dvě skupiny pacientů v kontextu léčby lékem a placebem. Hodnoty Intenzita poruch a FR (*Failure Rate*) z Weibullova modelu ukazují vyšší míru selhání v raném období léčby u skupiny léčené lékem, což může být způsobeno například vedlejšími účinky léčiv. Střední doba života (MTTF), odhadovaná pomocí metod Kaplan-Meier a Nelson-Aalen, je delší pro skupinu léčenou léky, což by mohlo odrážet pozitivní dlouhodobé účinky léčby lékem navzdory vyšší počáteční míře selhání. Mediánová doba života, kdy pravděpodobnost přežití klesá na 50%, je výrazně delší pro skupinu léčenou léky (132 dní) oproti skupině léčené placebem (87 dní). Tato data tedy naznačují složitý vztah mezi mírou selhání a celkovými přínosy léčby.

Statistika	Lék	Placebo
Intenzita poruch λ	165.576	133.083
FR	0.962	0.888
MTTF Kaplan-Meier	162.186	143.986
MTTF Nelson-Aalen	169.532	151.138
Medián doby života	132.0	87.0

Tabulka 3: Log-log plot pro Kaplan-Meierův neparametrický model.

2.5 C) Porovnání podskupin pacientů lék/placebo pomocí grafů log-logR

Graf na obr. 10, který zobrazuje log-log transformaci funkce přežití pro dvě podskupiny lék/placebo, poskytuje náhled na chování dat ve vztahu k modelu proporcionálních rizik (Coxově modelu PH). Coxův model PH předpokládá, že logaritmy hazardních funkcí pro různé skupiny jsou si paralelní, což znamená, že poměr rizik mezi skupinami je konstantní v čase. Z grafu log-log transformací funkce přežití můžeme tedy vyvodit, že použití Coxova modelu PH může být problematické pro tento typ dat.



Obr. 10: Grafy funkcí přežití a kumulativního hazardu a jejich Kaplan-Meierovy a Nelson-Aalenovy odhady.

2.6 Závěr

Na základě analýzy dat z klinického výzkumu, který zahrnoval 137 pacientů a sledoval osm různých proměnných, byly vyhodnoceny základní statistické charakteristiky dvou hlavních podskupin: pacientů léčených lékem a pacientů léčených placebem. Speciální pozornost byla věnována podskupině pacientů, kteří před zahájením tohoto výzkumu nepodstoupili žádnou předchozí léčbu (označeni jako $prith = 0$).

V prvním kroku analýzy byly testovány různé parametrické a neparametrické modely pro odhad doby přežití. Zvolený Weibullův model s konkurenčními riziky (Weibull_CR) se ukázal jako nejvhodnější. Tento model poskytl dobrý fit k datům, jak ukázaly grafy distribučních funkcí a QQ/PP ploty. Neparametrické odhady pomocí Kaplan-Meier a Nelson-Aalen metod také potvrdily výsledky Weibullova modelu.

Dále jsme zanalyzovali míru selhání (FR) a intenzitu poruch, které představují klíčové ukazatele rizika a spolehlivosti léčby. Výsledky ukázaly vyšší hodnoty FR a λ u skupiny léčené lékem, což by mohlo naznačovat vyšší počáteční riziko spojené s léčbou. Následně byly vyhodnoceny střední doba do selhání (MTTF) a mediánová doba života, které poskytují další informace o efektivitě a bezpečnosti léčby.

Nicméně, porovnání log-logR grafů pro obě skupiny odhalilo možné omezení Coxova modelu proporcionálních rizik, který předpokládá konstantní poměr rizik v průběhu času. Grafy naznačují, že tento předpoklad nemusí být splněn, protože křivky se v určitém bodě protínají. To by mohlo znamenat, že riziko úmrtí nebo selhání léčby se mění v závislosti na délce léčby.