

# **Einfluss von Propofol auf Verweildauer und Sterblichkeit auf der Intensivstation**

**Prof. Dr. Wolfgang Hartl**

Cong Hung Eißrig, Martin Kandlinger, Ramish Raseen, Iman Saffari, Lukas Stank

2024-12-05

## **Agenda**

1. Einleitung
2. Datenüberblick
3. Methodik
4. Ergebnisse
5. Fazit

## **Datenüberblick**

- *Datengröße:*
  - Ursprünglich: ca. 182.000 Beobachtungen und 51 Variablen => 17.000 Patienten mit jeweils 11 Beobachtungstagen.
  - Aktuell: ca. 12.000 Beobachtungen und 27 Variablen (12.000 Patienten).
- *Patienten von Interesse:*
  - Alter von mindestens 18 Jahren.
  - BMI über 13 kg/m<sup>2</sup>.
  - Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von mindestens 7 Tagen.
  - Nur Propofol-Einnahme innerhalb der ersten 7 Tage nach Aufnahme wird analysiert.

## Verwendete Confounder

- Alter
- BMI
- APACHE-II-Score
- Zufälliger Effekt für Intensivstation
- Geschlecht
- Jahr der Behandlung (kategorial)
- admission category (kategorial)
- leading admission diagnosis (kategorial)
- Anzahl der Tage (0-7) mit mechanischer Beatmung
- Tage mit oral intake (Nahrungsaufnahme)
- Tage mit parenteral nutrition
- Tage mit protein intake

## Confounders

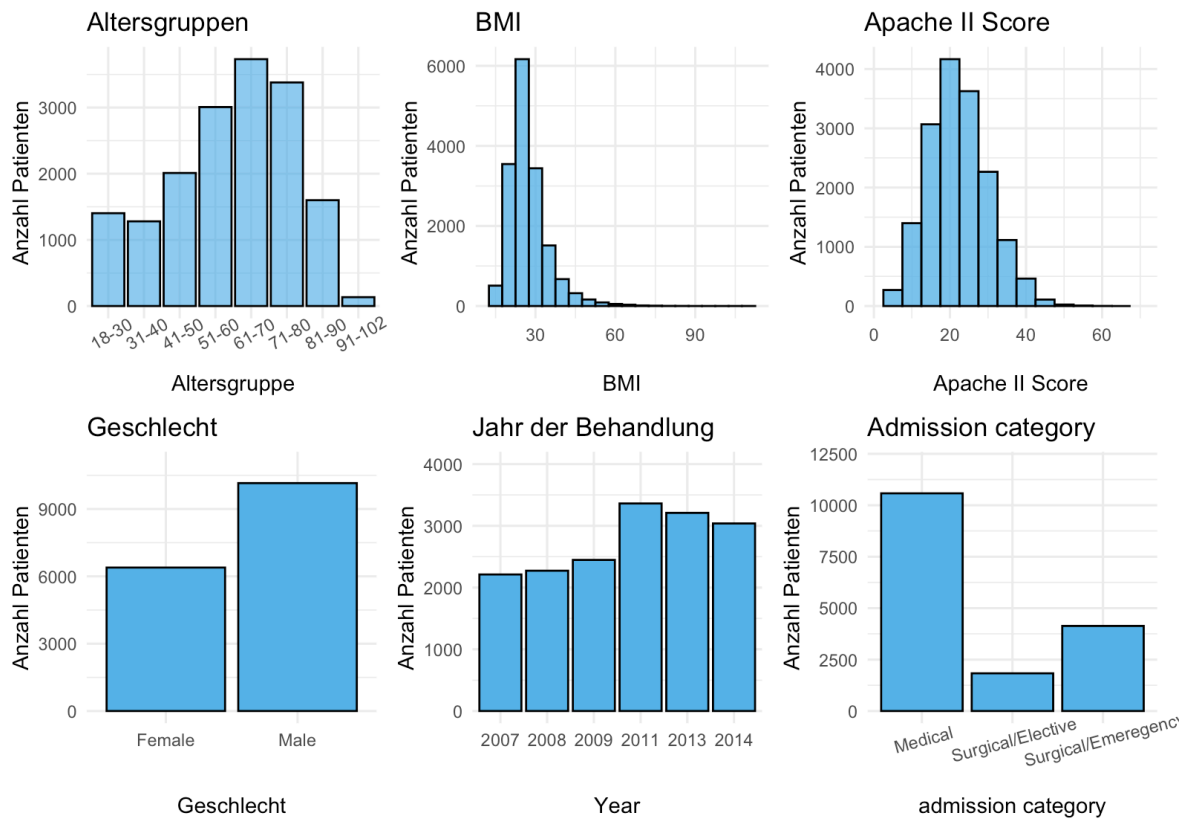


Figure 1: Verteilung der Confounders

## Methodik

- **Datenvorverarbeitung:**

1. Zusammenführung der Datensätze.
2. Umgang mit fehlenden Werten.
3. Berechnung wichtiger Metriken:
  - Kumulative Propofol-Dosis.
  - Tage mit Propofol-Einnahme.

- **Statistische Modelle:**

**Cox-Proportional-Hazards-Modell**

Verwendung für:

- Tod und Entlassung als konkurrierende Risiken.
- Anpassungen für Störvariablen
- Alter, BMI, Apache II-Score usw.

## Cox Modell

### *Hazard Function*

Das Cox-Modell definiert die Hazard-Funktion  $h(t|X)$ , welche das unmittelbare Risiko eines Ereignisses zum Zeitpunkt  $t$  für eine Person mit Kovariaten  $X$  darstellt:

$$h(t|X) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)$$

- *Dabei gilt:*
    - $h(t|X)$ : Hazard-Funktion für eine Person mit Kovariaten  $X$ .
    - $h_0(t)$ : Basis-Hazard-Funktion, das Risiko, wenn alle Kovariaten null sind.
    - $\beta_i$ : Koeffizienten für die  $i$ -te Kovariate.
    - $X_i$ : Wert der  $i$ -ten Kovariate für eine Person.
- 

## Merkmale des Cox-Modells

### 1. Proportional-Hazards-Annahme:

- Das Verhältnis der Hazards für zwei Individuen ist konstant über die Zeit und hängt nur von den Kovariaten ab:

$$\frac{h(t|X_1)}{h(t|X_2)} = \exp(\beta_1(X_{1,1} - X_{2,1}) + \dots + \beta_p(X_{1,p} - X_{2,p}))$$

### 2. Semi-parametrische Natur:

- Die Basis-Hazard-Funktion  $h_0(t)$  bleibt unbestimmt, was das Modell flexibel und robust macht.
- Nur die relativen Effekte (über  $\beta$ ) werden geschätzt, nicht  $h_0(t)$ .

## Merkmale des Cox-Modells

### 3. Zensierung:

- Unterstützt rechts-zensierte Daten, bei denen der genaue Zeitpunkt eines Ereignisses unbekannt ist, aber nach einer bestimmten Beobachtungszeit liegt.

### 4. Interpretation:

- **Hazard Ratio (HR):**

$$HR = \exp(\beta)$$

- Repräsentiert das relative Risiko eines Ereignisses bei einer Einheitserhöhung der Kovariate  $X_i$ .
- $HR > 1$ : Erhöhtes Risiko.
- $HR < 1$ : Verringertes Risiko.

## Ergebnisse

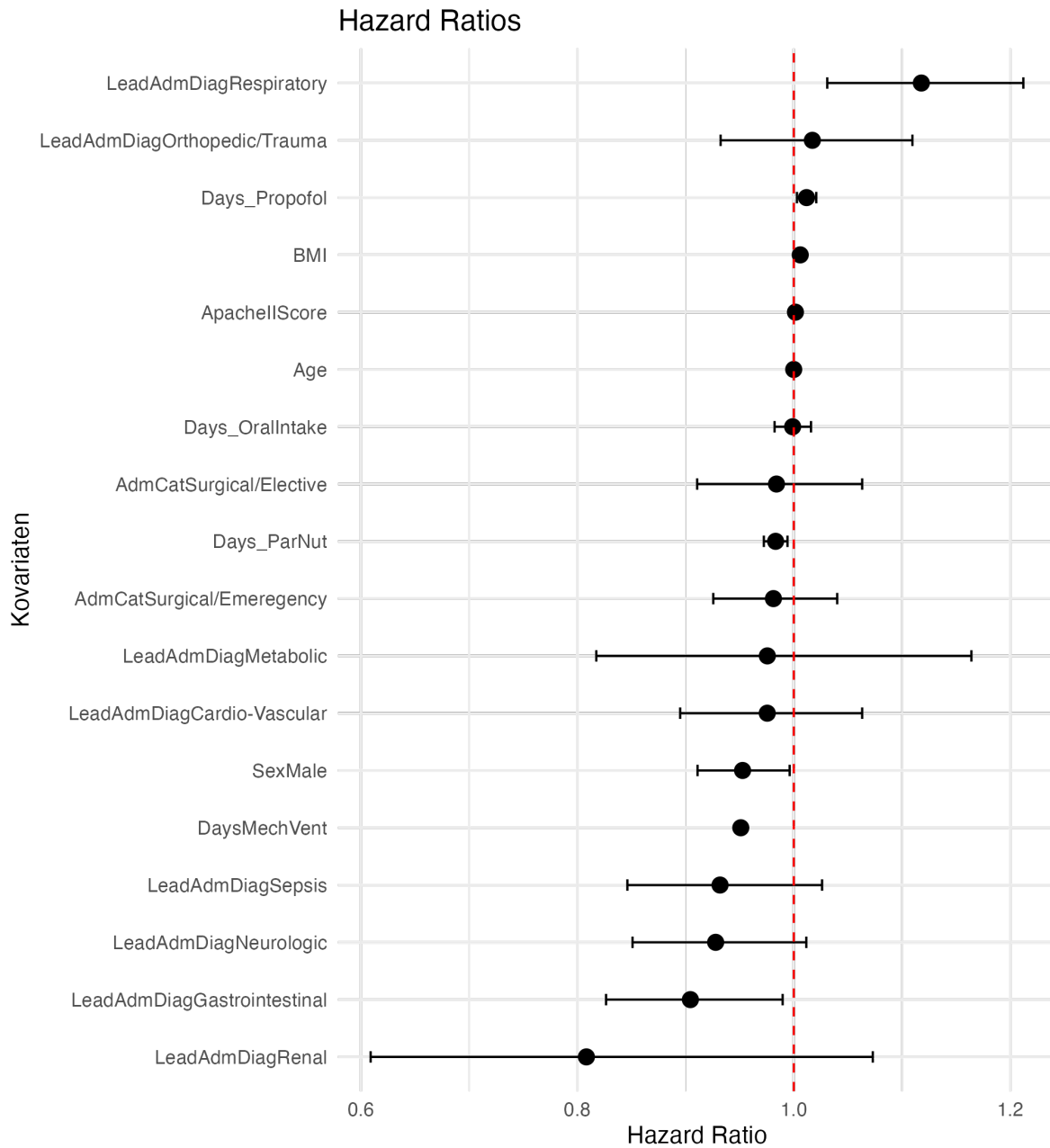
- **Hazard Ratios:**

- *Signifikante Kovariaten:*

- \* *Tage mit Propofol*: Erhöht die Wahrscheinlichkeit der Entlassung ( $HR > 1$ ).
- \* *Tage mit mechanischer Beatmung*: Reduziert die Wahrscheinlichkeit der Entlassung ( $HR < 1$ ).
- \* *Parenterale Ernährung*: Verlangsamt die Entlassung ( $HR < 1$ ).

- *Nicht signifikant:*

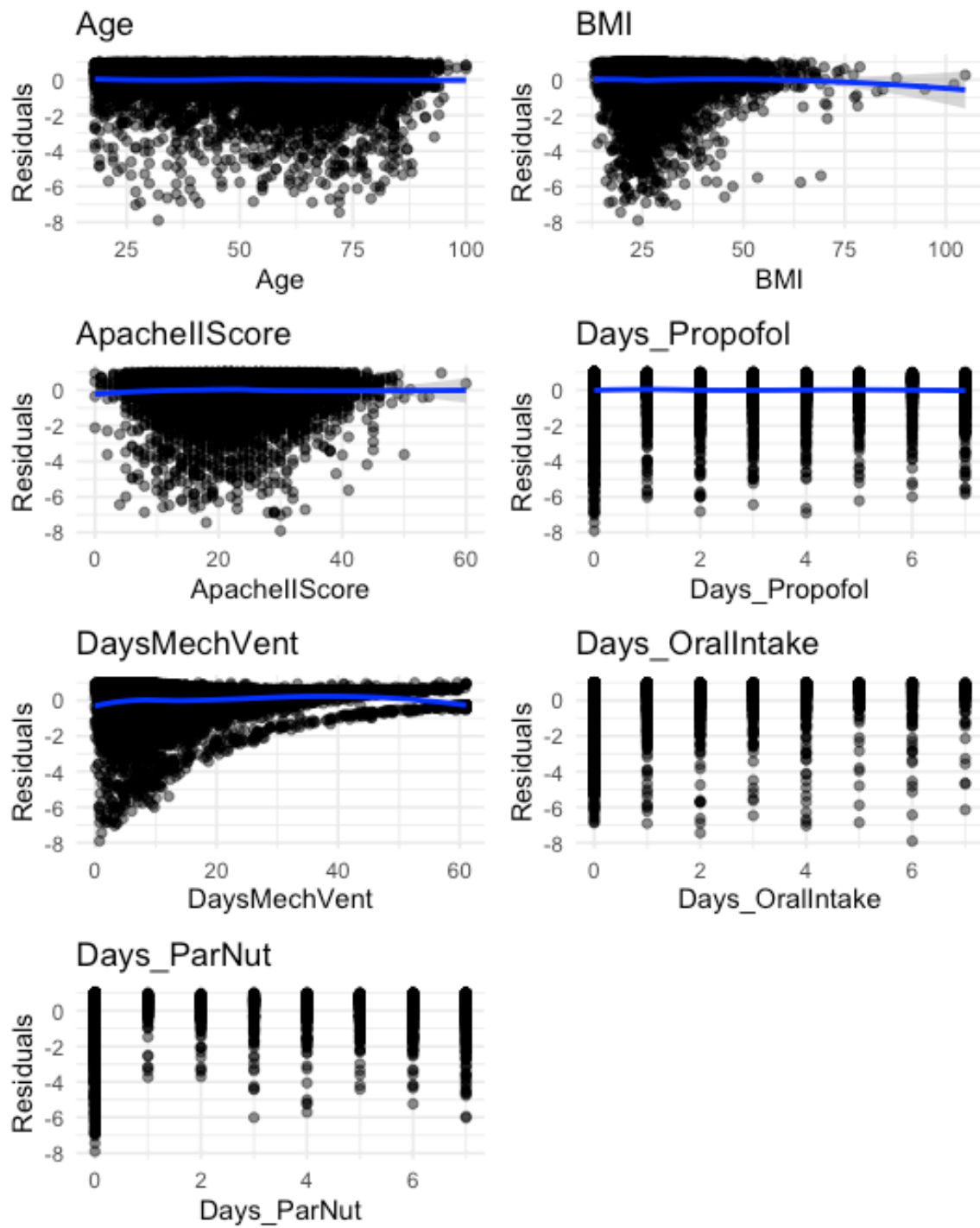
- \* *Alter* und *APACHE-II-Score* zeigen keinen Einfluss ( $HR \approx 1$ ).



## Ergebnisse II

- Interpretation der Martingale-Residual-Plots:
  - Alter, BMI, APACHE-II-Score: Lineare Beziehung akzeptabel.

- **Tage mit Propofol:** Keine Transformation erforderlich.
- **Mechanische Beatmung:** Hinweise auf nicht-lineare Effekte.
- **Parenterale Ernährung:** Mögliche nicht-lineare Trends.





## Überlebensanalyse

### Subgruppenanalyse: Alter

#### Ergebnisse

### Subgruppenanalyse: Alter

- **Subgruppen:**
  - Patienten (  $\leq 65$  ) Jahre und (  $> 65$  ) Jahre.
- **Ergebnisse:**
  - **Jüngere Patienten (  $\leq 65$  ):**
    - \* Signifikante Kovariaten: Tage mit Propofol (HR  $> 1$ ), mechanische Beatmung (HR  $< 1$ ).
    - \* Höhere Entlassungswahrscheinlichkeit als ältere Patienten.
  - **Ältere Patienten (  $> 65$  ):**
    - \* Keine signifikanten Kovariaten für Entlassungswahrscheinlichkeit.
    - \* Mechanische Beatmung hat stärkeren negativen Effekt.
- **Interpretation:**
  - Alter beeinflusst die Entlassung indirekt durch Interaktionen mit anderen Kovariaten.

### Subgruppenanalyse: Geschlecht

#### Ergebnisse

### Subgruppenanalyse: Geschlecht

- **Subgruppe:** Weibliche Patienten.
- **Ergebnisse:**
  - Signifikante Kovariaten:
    - \* Tage mit Propofol (HR  $> 1$ ): Erhöht die Wahrscheinlichkeit der Entlassung.
    - \* Tage mit parenteraler Ernährung (HR  $< 1$ ): Verlangsamt die Entlassung.
  - Mechanische Beatmung (HR  $< 1$ ) hat vergleichbare Effekte wie in der Gesamtgruppe.

- **Interpretation:**
  - Weibliche Patienten zeigen ähnliche Muster wie die Gesamtgruppe.
  - Kein signifikanter Geschlechtsunterschied festgestellt.

## Modell-Diagnostik

- **Proportional-Hazards-Annahme:**
  - **Schoenfeld-Residuen:**
    - \* Kein Hinweis auf Verletzung der Annahme für signifikante Kovariaten.
    - \* Plots zeigen flache Trends ( $p > 0.05$ ).
- **Linearität:**
  - **Martingale-Residuen:**
    - \* Kovariaten wie Alter und BMI zeigen keine deutliche Nichtlinearität.
    - \* Transformationen nicht erforderlich.
- **Modellgüte:**
  - **Concordance Index:** 0.714.
    - \* Gute Vorhersagefähigkeit des Modells.
  - **Log-Rank-Test:** ( $p < 2e-16$ ) – Modell signifikant.

## Penalized Regression

## Diskussion

- **Stärken des Modells:**
  - Verwendung des Cox-Modells zur Schätzung relativer Risiken.
  - Integration wichtiger klinischer Kovariaten (z. B. Propofol, mechanische Beatmung).
- **Schwächen:**
  - 3223 Beobachtungen aufgrund von fehlenden Werten ausgeschlossen.
  - Effekte von Zeit-abhängigen Kovariaten nicht vollständig modelliert.
- **Klinische Relevanz:**
  - Identifiziert Propofol-Dauer als positiven Faktor für Entlassung.
  - Mechanische Beatmung zeigt signifikant negative Effekte auf die Entlassungswahrscheinlichkeit.

- **Zukünftige Arbeiten:**

- Erweitern der Analyse auf zusätzliche Subgruppen (z. B. Diagnose-spezifisch).
- Verwendung von zeitabhängigen Kovariaten in erweiterten Modellen.

## **Literatur**

- [1] Bender, Ralf, Thomas Augustin, and Maria Blettner. “Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models.” *Statistics in medicine* 24.11 (2005): 1713-1723.
- [2] Kauermann, Göran. “Penalized spline smoothing in multivariable survival models with varying coefficients.” *Computational statistics & data analysis* 49.1 (2005): 169-186.
- [3] Kotani, Yuki, et al. “Propofol and survival: an updated meta-analysis of randomized clinical trials.” *Critical care* 27.1 (2023): 139.
- [4] Vanlersberghe, C., and Frederic Camu. “Propofol.” *Modern Anesthetics* (2008): 227-252.