

# Kritisch Kranke Patienten - Der Einfluss der Dauer der Propofol-Therapie

November 2024 - März 2025

Fortgeschrittenes Praxisprojekt  
Ludwig-Maximilians-Universität München



**Autoren:** Cong Hung Eißrig, Martin Kandlinger, Lukas Stank, Ramish Raseen  
**Betreuung:** Mona Niethammer, Dr. Andreas Bender  
**Projektpartner:** Prof. Dr. Wolfgang Hartl

## Zusammenfassung

Ziel dieses Projekts ist es zu untersuchen, inwiefern sich die Verabreichung des Anästhetikums Propofol auf die Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder den Tod von kritisch kranken Patienten, die auf der Intensivstation behandelt werden, auswirkt. Zusätzlich wird analysiert, ob sich der Zusammenhang zwischen Propofol und der Zeit bis zum Tod bzw. zur Entlassung in zwei Subgruppen unterscheidet: Patienten unter 66 Jahren und weibliche Patientinnen. Hierfür wurden Interaktionsterme zwischen Alter bzw. Geschlecht und Propofol berücksichtigt. Aufgrund der Datenlage kann nur das erste Ereignis (gemeint sind Tod oder Entlassung) betrachtet werden, z. B. wird ein Patient erst entlassen und verstirbt anschließend, gilt er als Entlassen. Als Datengrundlage dient eine kanadische Datenbank mit täglichen Beobachtungen von Patienten aus verschiedenen Intensivstationen über maximal 60 Tage, welche im Zeitraum zwischen 2007 und 2014 erhoben wurden. Die Daten umfassen demografische Angaben (Alter, Gewicht, BMI), mechanische Beatmung, tägliche Kalorien- und Proteinaufnahme sowie die Propofol-Verabreichung ab dem ersten Krankenhaustag. Zur Quantifizierung von Propofol stehen zwei Variablen zur Verfügung: „Propofol-Tage“ (ob der Patient an einem Tag Propofol erhielt) und „Propofol-Kalorien“ (allein durch Propofol aufgenommene Kalorien). Um den Einfluss von Propofol und anderen Variablen auf die beiden Ereignisse (Tod oder Entlassung) zu analysieren, wurden PAMMs (Piecewise Exponential Additive Mixed Models) verwendet. Die Modelle adjustieren für folgende Kovariaten: Alter, BMI, ApacheIIIScore, Geschlecht, Jahr der Behandlung, Aufnahmekategorie , führende Aufnahmediagnose , mechanische Beatmung, parenterale Ernährungstage, Protein- aufnahme unter 30 % des Tagesziels sowie Kalorienaufnahme über 70 % des Tagesziels. Zusätzlich wurde ein zufälliger Effekt für die Intensivstation berücksichtigt, um Clusterungseffekte zu kontrollieren. Die Ergebnisse zeigen einen signifikant positiven Effekt von Propofol auf das Überleben: Jeder Tag mit Propofol-Verabreichung verringert das Sterberisiko des Patienten. Für das Event Entlassung zeigt Propofol keine signifikante Wirkung auf das Entlassungsrisiko des Patienten. Der Effekt der durch Propofol aufgenommenen Kalorien hat eine positive Wirkung auf die Entlassung. Der Einfluss der Propofol-Kalorien wirkt sich teils positiv, aber auch negativ auf das Sterberisiko aus, wobei der Effekt der Propofol-Kalorien auf beide Ereignisse mit relativ großer Unsicherheit geschätzt wurde. In der Subgruppenanalyse unterscheidet sich der Zusammenhang zwischen Propofol-Verabreichung und der Zeit bis zum ersten Ereignis weder bei Patienten unter 66 Jahren noch bei weiblichen Patientinnen signifikant von der, anhand des Gesamtdatensatzes geschätzten, Assoziation.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>2 Deskriptive Analyse</b>	<b>5</b>
2.1 Datensatz . . . . .	5
2.2 Deskriptive Statistiken . . . . .	6
<b>3 Methodik</b>	<b>11</b>
3.1 Grundbegriffe der Überlebenszeitanalyse . . . . .	11
3.2 Kaplan-Meier Schätzer . . . . .	11
3.3 Piecewise Exponential Additive Mixed Models (PAMMs) . . . . .	11
3.4 Transformation der Daten ins PED-Format . . . . .	12
3.5 Modellgleichung . . . . .	14
3.6 P-Splines . . . . .	14
3.7 Interpretation . . . . .	15
<b>4 Ergebnisse und Modellanalyse</b>	<b>16</b>
4.1 Splines . . . . .	16
4.2 Lineare Einflussgrößen . . . . .	18
4.3 Subgruppenanalyse . . . . .	24
<b>5 Fazit</b>	<b>28</b>

# 1 Einleitung

Propofol, ein in den 1970er Jahren entwickeltes Narkosemittel, zeichnet sich durch eine schnell einsetzende (innerhalb weniger Sekunden) und kurze Wirkdauer (ca. 5 - 10 Minuten) aus [1]. Es wird hauptsächlich zur Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen sowie zur Sedierung eingesetzt, insbesondere bei Patienten, die mechanisch beatmet werden müssen oder sich speziellen Untersuchungen (wie etwa eine Darmspiegelung) bzw. Operationen unterziehen. Da Propofol als intravenöse Fettémulsion verabreicht wird, nimmt der Behandelte neben dem Wirkstoff auch Kalorien auf. In den letzten Jahren wurden jedoch Bedenken hinsichtlich möglicher unerwünschter Wirkungen geäußert, darunter ein potenziell erhöhtes Sterberisiko - insbesondere bei Patienten im Alter von über 65 Jahren.

Ziel dieses Projektes ist es, zu untersuchen, ob die Dauer der Propofol-Therapie innerhalb der ersten sieben Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation die Wahrscheinlichkeit beeinflusst, dass der Patient lebend entlassen wird oder im Krankenhaus verstirbt. Konkret lauten die Forschungsfragen:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Propofol-Verabreichung (insbesondere der Dauer und kumulativen Dosis) und der Zeit bis zum Tod bzw. zur Entlassung?
2. Wie stark ist dieser Zusammenhang ausgeprägt?
3. Unterscheidet sich die Assoziation in den Subgruppen der unter 66-jährigen und der weiblichen Patientinnen?

## Kurzer Überblick

Im Abschnitt Deskriptive Analyse wird der verwendete Datensatz vorgestellt und durch statistische Grafiken veranschaulicht, um erste Einblicke in die Verteilung der relevanten Kovariablen zu gewinnen. Im Abschnitt Methodik wird das Konzept der Piecewise Exponential Additive Mixed Models (PAMMs) erläutert, die eine flexible Modellierung der Überlebensdaten ermöglichen. Im Abschnitt Ergebnisse und Modellanalyse werden die linearen und nicht-linearen Effekte der Prädiktoren untersucht und interpretiert. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Patienten unter 66 Jahren und weibliche Patientinnen erläutert.

## 2 Deskriptive Analyse

### 2.1 Datensatz

In diesem Kapitel werden deskriptive Statistiken vorgestellt, die einen detaillierten Einblick in den verwendeten Datensatz ermöglichen. Die Daten stammen aus einer kanadischen SAS-Datenbank mit Informationen von etwa 21.000 Patienten, die zwischen 2007 und 2014 auf verschiedenen Intensivstationen weltweit behandelt wurden. Für die Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, die folgende Kriterien erfüllen:

- Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ICU) von mindestens 7 Tagen
- Alter von mindestens 18 Jahren
- BMI von über  $13 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$

Nach Anwendung der Filterkriterien verbleiben 12.573 Patienten im Datensatz. Der Datensatz enthält täglich erfasste Parameter (z. B. Beatmungsstatus, Ernährung, Propofol-Einnahme) bis zum 11. Aufenthaltstag, sofern Patienten nicht vorher entlassen wurden oder verstarben. Über den gesamten 60-tägigen Beobachtungszeitraum wird das Eintreten von Entlassung oder Tod erfasst. Zu beachten ist die Rechtszensierung der Daten: Da der Beobachtungszeitraum auf 60 Tage begrenzt ist, gelten Patienten, bei denen weder Entlassung noch Tod innerhalb dieses Zeitraums eingetreten sind, als rechtszensiert.

Abbildung 1 zeigt einen Überblick über die für dieses Projekt relevanten Variablen des Datensatzes, darunter demografische, klinische und therapiebezogene Parameter.

Variable	Typ	Beschreibung
Alter	Numerisch	Alter des Patienten
BMI	Numerisch	BMI des Patienten
Jahr	Kategorisch	Jahr der Behandlung
Geschlecht	Kategorisch	Biologisches Geschlecht
Apache II Score	Numerisch	Klassifiziert Erkrankung
Mechanische Beatmung	Binär	Künstliche Beatmung des Patienten
Penterale Ernährung	Binär	Intravenöse Nährstoffversorgung
Orale Ernährung	Binär	Ernährung über den Mund
Aufnahmekategorie	Kategorisch	Klassifiziert Eingriff
Aufnahmediagnose	Kategorisch	Hauptdiagnose bei Aufnahme
Propofol	Binär	Indikator, ob Propofol verabreicht wurde
Propofol Kalorien	Numerisch	Kalorien durch Propofol aufgenommen
Kalorien > 70% des Tagesziels	Binär	Indikator, ob min. 70% des Kalorien-Tagesziels erreicht
Kalorien > $16 \frac{\text{kcal}}{\text{kg}}$	Binär	Indikator, ob min. $16 \frac{\text{kcal}}{\text{kg}}$ eingenommen
Protein-Aufnahme < $0.8 \frac{\text{g}}{\text{kg}}$	Binär	Indikator ob max. $0.8 \frac{\text{g}}{\text{kg}}$ Protein aufgenommen

Abbildung 1: Datenstruktur

## 2.2 Deskriptive Statistiken

Abbildung 2 stellt die Verteilung des Alters der Patienten dar. Der Datensatz beinhaltet Patienten im Alter von 18 bis 102 Jahren, wobei eine deutliche Häufung im höheren Alter zu erkennen ist: Etwa 7.500 Personen (rund 60 % der Stichprobe) sind zwischen 51 und 80 Jahre alt.

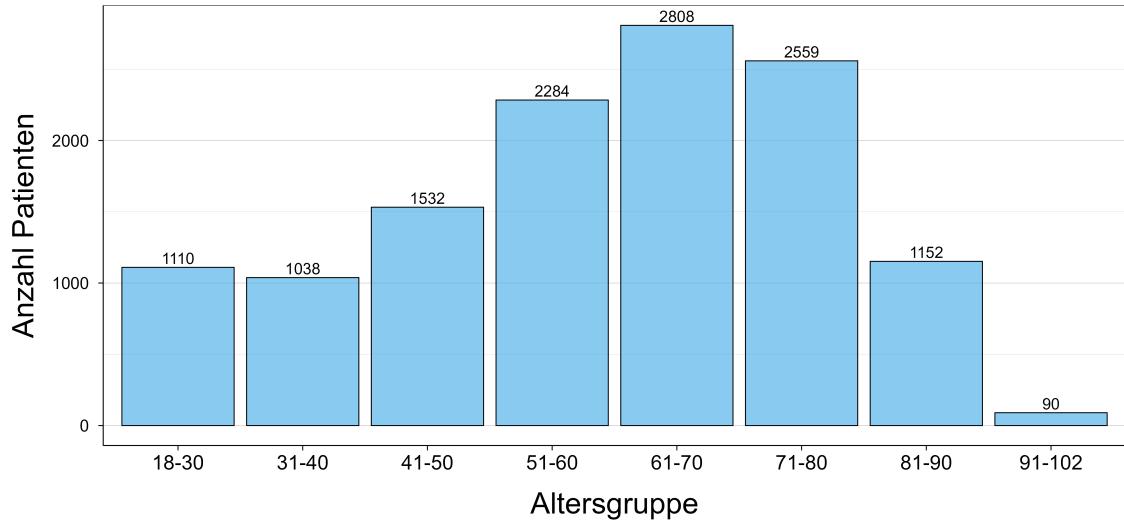


Abbildung 2: Verteilung des Alters der Patienten nach Altersgruppen

Abbildung 3 verdeutlicht das Geschlechterverhältnis der Patienten. Männliche Patienten sind mit etwa 60 % deutlich häufiger vertreten als weibliche Patientinnen (40 %).

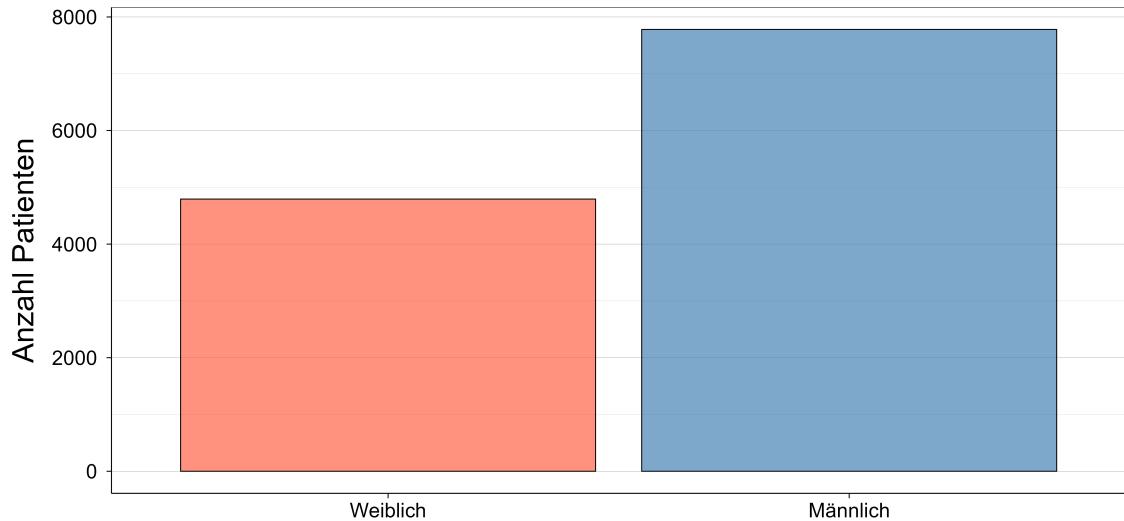


Abbildung 3: Geschlechterverteilung

Das Balkendiagramm in Abbildung 4 zeigt die Anzahl der Patienten, die innerhalb der 60 Beobachtungstage entweder aus dem Krankenhaus entlassen wurden oder verstarben. Zudem ist die Rechtszensierung dargestellt: Bei knapp 1.000 Patienten trat keines der beiden Ereignisse ein, sodass sie als rechtszensiert gelten.

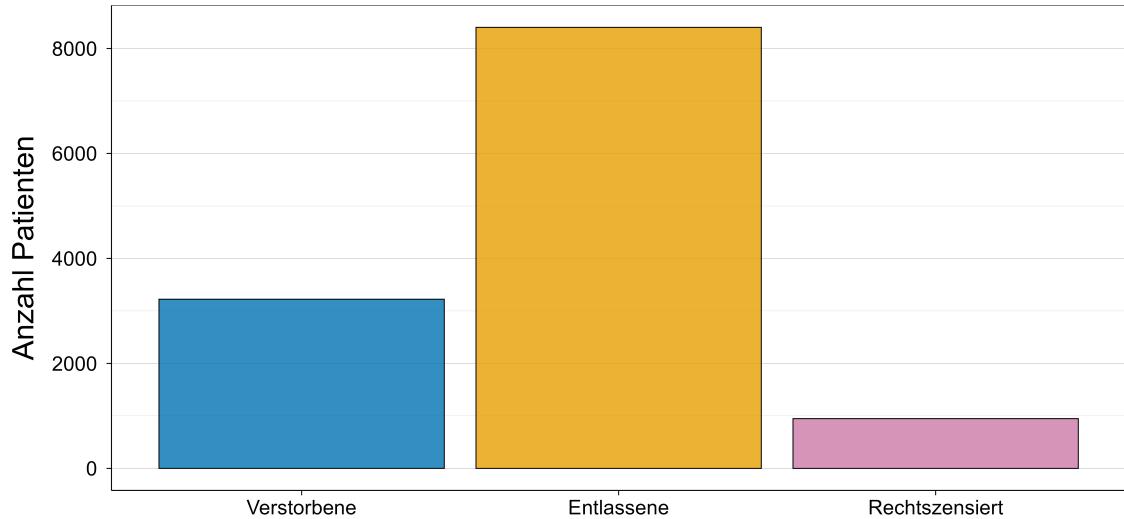


Abbildung 4: Häufigkeit von Events und rechtszensierten Fällen nach 60 Tagen

Abbildung 5 zeigt die Anzahl der Tage, an denen Patienten Propofol verabreicht wurde. Ein Wert von 5 bedeutet beispielsweise, dass ein Patient an 5 der 11 Beobachtungstage Propofol erhielt. Die Verteilung ist stark rechtsschief: Etwa die Hälfte der Patienten erhielt an keinem der 11 Tage Propofol, während die Häufigkeit der Verabreichung zwischen 1 und 10 Tagen kontinuierlich abnimmt und für 11 Tage wieder leicht ansteigt. Lediglich 485 Patienten erhielten Propofol an allen 11 Tagen.

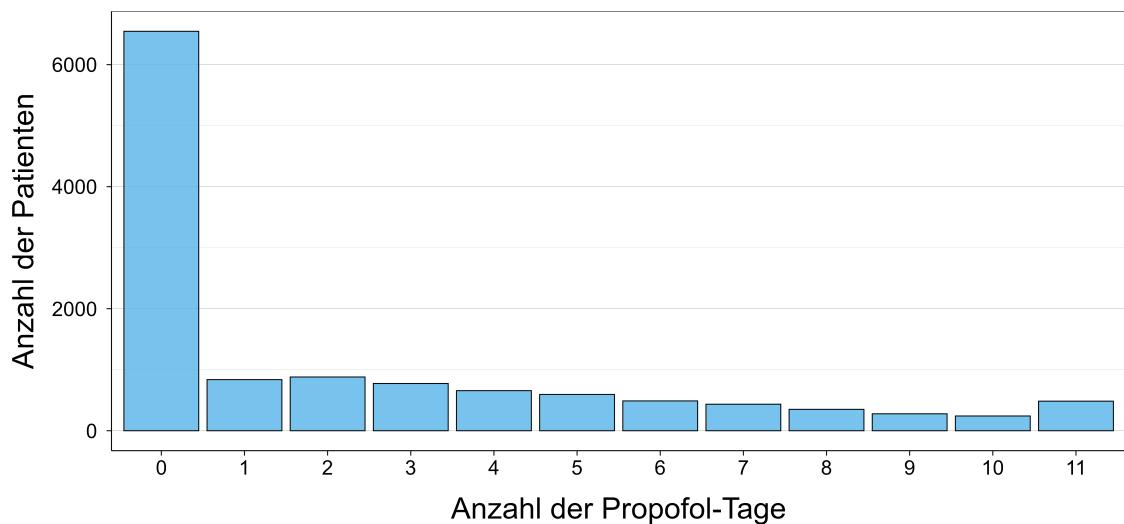


Abbildung 5: Verteilung der Propofol -Verabreichungstage

Eine Aufteilung der Patienten in die verschiedenen BMI-Kategorien veranschaulichen die Abbildungen 6 und 7. Die Kategorien folgen der Definition der WHO [2]. Die Mehrheit der Patienten ist normalgewichtig. Auffällig sind jedoch starke Ausreißer, insbesondere bei weiblichen Patientinnen mit Werten von bis zu  $110 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ , während der höchste BMI bei männlichen Patienten bei etwa  $85 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$  liegt.

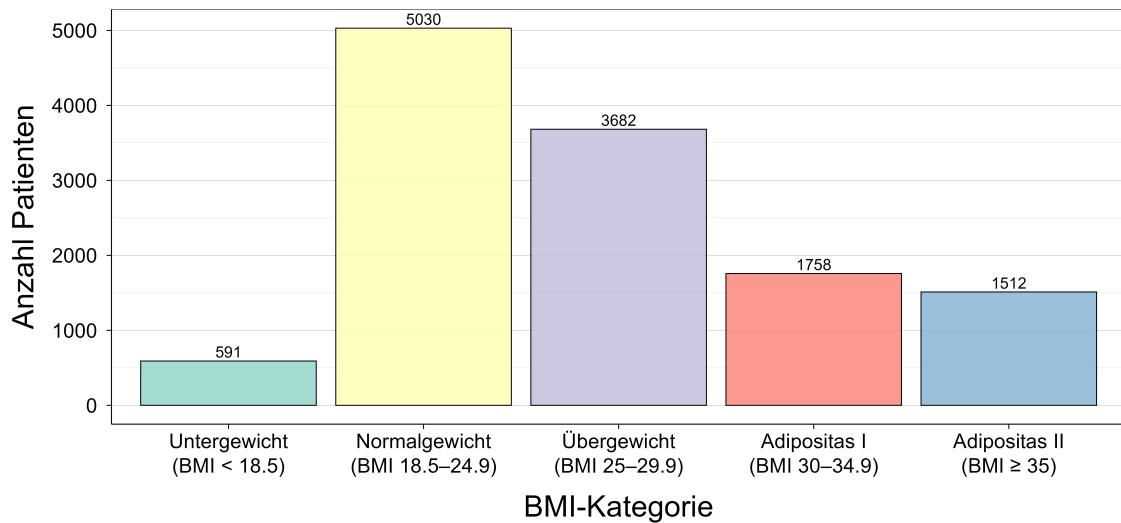


Abbildung 6: BMI-Kategorien nach WHO-Definition ([2])

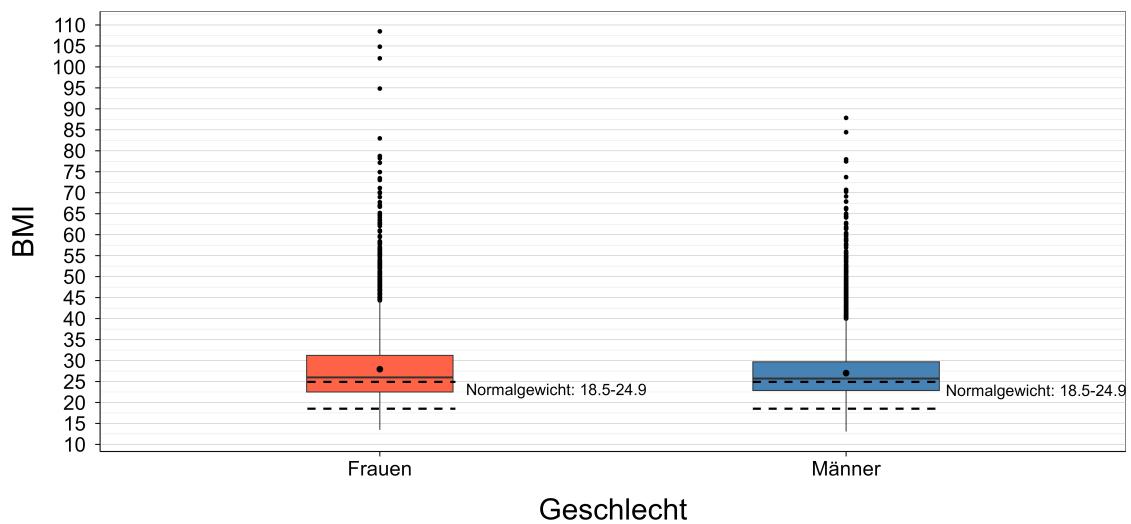


Abbildung 7: Boxplots des BMI aufgeteilt nach Geschlecht

Die durch Propofol verabreichten Kalorien variieren im zeitlichen Verlauf erheblich. Wie Abbildung 8 zeigt, treten in den ersten vier Tagen starke Ausreißer auf: Einzelne Patienten nahmen bis zu 5.500 kcal/Tag über Propofol auf, während der Median durchgehend bei etwa 250 kcal liegt.

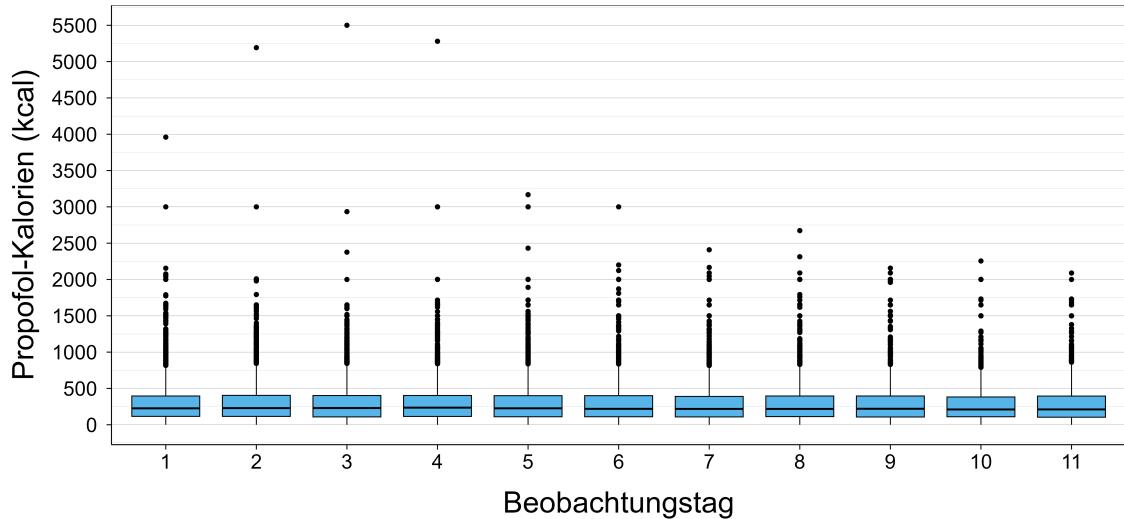


Abbildung 8: Tägliche Kalorienaufnahme durch Propofol

Um das Eintreten von Events zeitlich zu betrachten, zeigen die Abbildungen 9 und 10 sogenannte Kaplan-Meier-Schätzer. Die Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen die Überlebens- und Verbleibswahrscheinlichkeiten über den Beobachtungszeitraum. Die y-Achse zeigt die Wahrscheinlichkeit, nicht entlassen zu werden bzw. zu überleben. Beide Kurven sind monoton fallende Stufenfunktionen [3]. Da nur Patienten mit einem mindestens 7-tägigen Behandlungszeitraum eingeschlossen wurden, liegt die Wahrscheinlichkeit für beide Ereignisse in den ersten 7 Tagen bei 1,0. Nach 55 Tagen beträgt die Sterbewahrscheinlichkeit 25 %, während nach etwa 35 Tagen die Hälfte der Patienten entlassen wurde. Außerdem erkennt man, dass etwa 25 % aller Patienten nach 60 Tagen verstorben sind und circa 65 % aller Patienten nach 60 Tagen entlassen wurden. Rechtszensierte Fälle (10 % aller Patienten) sind in diesen Visualisierungen nicht berücksichtigt, da dies nicht als Event behandelt wird.

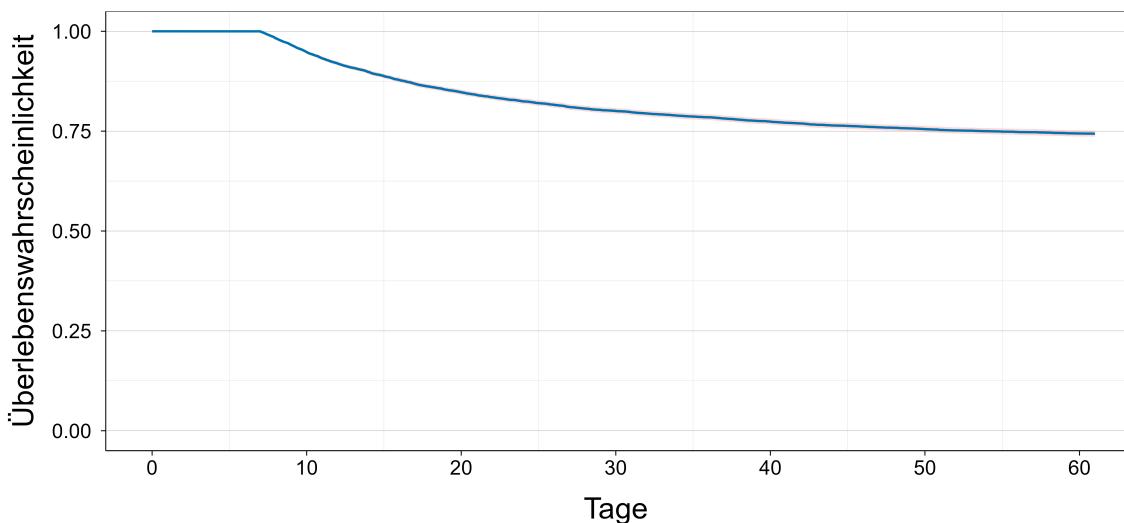


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für Event Tod

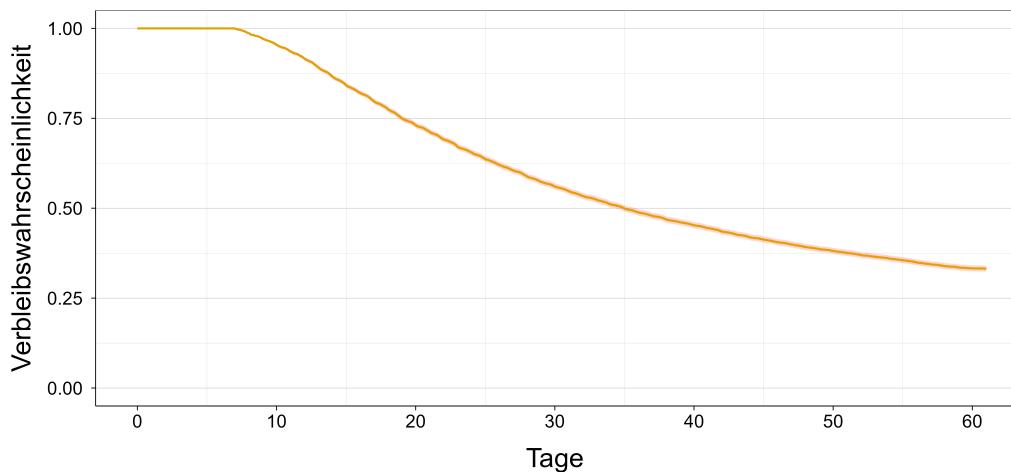


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für Nicht-Entlassung

Abbildung 11 zeigt die kumulativen Inzidenzfunktionen (CIFs) für die Entlassung aus dem Krankenhaus und den Tod innerhalb der ersten 60 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation. Die CIFs berücksichtigen, dass beide Ereignisse konkurrierende Risiken darstellen – nur das erste Ereignis wird berücksichtigt. Auch in dieser Visualisierung sind rechtszensierte Beobachtungen ausgeschlossen. Der Plot zeigt die kumulative Sterbe- bzw. Entlassungswahrscheinlichkeit über den Beobachtungszeitraum. Aufgrund der Datenselektion (nur Patienten mit einem Aufenthalt von mindestens 7 Tagen) liegen die Wahrscheinlichkeiten für die ersten 7 Tage bei 0,0. Bis Tag 30 steigt die kumulative Sterbewahrscheinlichkeit auf etwa 80 % an, während die Entlassungswahrscheinlichkeit bei etwa 65 % liegt. Die Sterbewahrscheinlichkeit steigt in den ersten 20 Tagen stark an und flacht danach ab, während die Entlassungswahrscheinlichkeit anfangs langsamer zunimmt und sich ab Tag 35 stabilisiert.

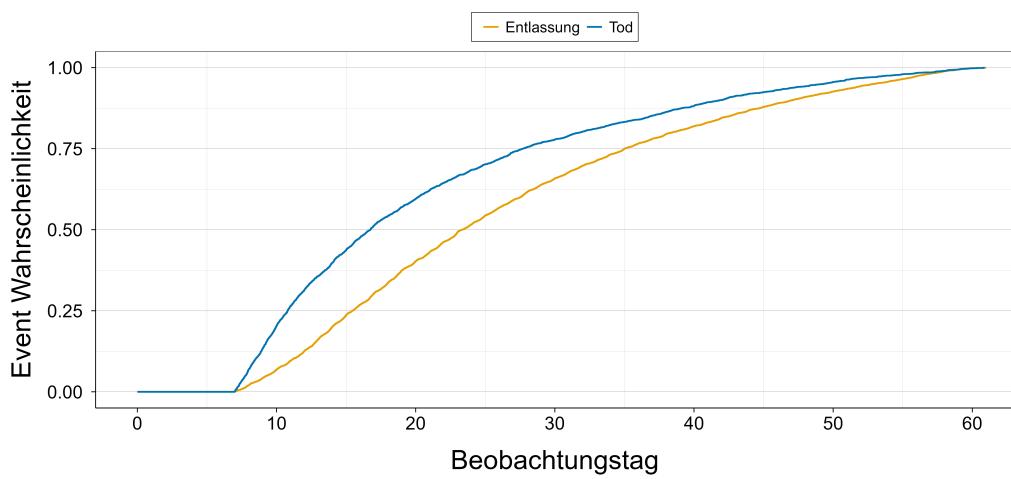


Abbildung 11: Kumulative Inzidenzfunktionen für Entlassung und Tod

### 3 Methodik

Im Folgenden wird der Kaplan-Meier-Schätzer und der verwendete Modelltyp sowie die dafür erforderliche Datenaufbereitung erklärt.

#### 3.1 Grundbegriffe der Überlebenszeitanalyse

In der Überlebenszeitanalyse sind der Hazard (auch Hazard-Rate genannt), die Hazard-Ratio sowie die Überlebensfunktion zentrale Begriffe. Mithilfe dieser Konzepte kann das Risiko für das Eintreten eines bestimmten Events wie beispielsweise Tod oder Entlassung quantitativ erfasst und zwischen verschiedenen Gruppen verglichen werden.

Die Überlebensfunktion  $S(t)$  gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Patient über den Zeitpunkt  $t$  hinaus überlebt.

Der Hazard  $\lambda(t)$  beschreibt das Risiko direkt nach Zeitpunkt  $t$  ein Event zu haben, sofern das Event bis  $t$  noch nicht eingetreten ist. Man erhält die Hazard-Ratio, wenn man die Hazard-Rate von zwei Gruppen ins Verhältnis setzt.

#### 3.2 Kaplan-Meier Schätzer

Der Kaplan-Meier-Schätzer ist ein nicht-parametrischer Maximum-Likelihood-Schätzer der Überlebensfunktion  $S(t)$ .

Sei  $t_j, j = 1, \dots, n$  die geordneten und nicht-zensierten Event-Zeiten:

$0 < t_1 < t_2 < \dots < t_n < \infty$ . Der Schätzer ist eine monoton fallende Stufenfunktion [3] und wird definiert als:

$$\hat{S} = \prod_{j:t_j < t} \frac{(n_j - d_j)}{n_j} \quad (1)$$

- $j$  steht für das  $j$ -te Intervall mit  $(t_{j-1}, t_j]$
- $n_j$ : Anzahl der Patienten unter Risiko unmittelbar vor  $t_j$
- $d_j$ : Anzahl der Events zu  $t_j$

#### 3.3 Piecewise Exponential Additive Mixed Models (PAMMs)

Piecewise Exponential Additive Mixed Models (PAMMs) sind flexible Modelle, die in der Ereigniszeitanalyse verwendet werden. Sie sind eine semi-parametrische Erweiterung zu den Piecewise Exponential Models (PEMs) und kombinieren die Vorteile von PEMs mit der Flexibilität generalisierter additiver Modelle (GAMs). Für PEMs gilt die Annahme einer konstanten Hazard-Rate innerhalb der Intervalle. Zur Schätzung eines PEMs wird der Beobachtungszeitraum in  $J$  Intervalle unterteilt. Dafür werden  $J + 1$  Intervall-Grenzpunkte definiert  $0 = \kappa_0 < \dots < \kappa_J = t_{\max}$ , wobei  $t_{\max}$  den maximalen Beobachtungszeitpunkt darstellt. Jedes Intervall  $j$  ist durch  $(\kappa_{j-1}, \kappa_j]$  gegeben. Die Untersuchungsobjekte (in diesem Fall Patienten) werden mit  $i = 1, \dots, n$  nummeriert. Unter der Annahme konstanter Hazard-Raten pro Intervall  $j$  ergibt sich folgende Funktion für die Hazard-Rate:

$$\lambda_i(t|\mathbf{x}_i) = \lambda_j \exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}) \quad (2)$$

PAMMs erweitern PEMs durch die Integration nicht-linearer, zeitveränderlicher Effekte zeitkonstanter (oder zeitabhängiger) Kovariaten mithilfe der semiparametrischen Effekte von Poisson-GAMMs. Damit kombinieren PAMMs die Eigenschaften von PEMs und GAMMs und können als Poisson-verteilte GAM-Modelle geschätzt werden [4]. Die Hazard-Rate  $\lambda_i(t_i | \mathbf{x}_i)$  und Log-Hazard-Rate  $\eta_i(t_i | \mathbf{x}_i)$  für Patient  $i$  zum Zeitpunkt  $t$  sind definiert als:

$$\lambda_i(t_i | \mathbf{x}_i) = \exp \left( f_0(t_j) + \sum_{k=1}^p f_k(x_{i,k}, t_j) + b_j \right), \quad \forall t \in (\kappa_{j-1}, \kappa_j] \quad (3)$$

$$\eta_i(t_i | \mathbf{x}_i) = \log(\lambda_i(t_i | \mathbf{x}_i)) = f_0(t_j) + \sum_{k=1}^p f_k(x_{i,k}, t_j) + b_j, \quad \forall t \in (\kappa_{j-1}, \kappa_j] \quad (4)$$

### Definition der Terme:

- $f_0(t_j)$ : Logarithmierte Basishazard-Rate, modelliert durch einen Regressions-Spline über die Zeit.
- $f_k(x_{i,k}, t_j)$ : Glatte nicht-lineare oder zeitabhängige Effekte der zeitkonstanten Confounder  $x_{\cdot k} = (x_{1,k}, \dots, x_{n,k})^T$ .
- $b_j$ : Zufällige Intercepts für Cluster  $\ell = 1, \dots, L$  (hier: Intensivstationen).

## 3.4 Transformation der Daten ins PED-Format

Zur Schätzung der PAMM-Modelle muss der Datensatz in das Piecewise Exponential Data (PED)-Format transformiert werden, wofür das R-Paket pammtools [5] genutzt werden kann. Tabelle 1 zeigt einen Ausschnitt des ursprünglichen Datensatzes mit drei Patienten. Dieser enthält Informationen zur Patienten-ID, den Ereignissen (Tod oder Entlassung), der Beobachtungszeit sowie weiteren Kovariablen. Für die Transformation des Datensatzes in das PED-Format (Tabelle 2) wurden zunächst Intervallgrenzen  $t_{\min} = \kappa_0 < \kappa_1 < \dots < \kappa_j = t_{\max}$  definiert. Der Beobachtungszeitraum der Patienten wurde anhand dieser Grenzen in Intervalle unterteilt, sodass pro Patient mehrere Zeilen entstehen. Beispielsweise weist Patient 1 in Tabelle 2 drei Zeilen und Patient 2 sechs Zeilen auf, wobei die Intervalle eine Schrittweite von einem Tag aufweisen. Bei der Transformation werden neben drei Variablen, welche die Intervalle nummerieren, zwei weitere Variablen hinzugefügt, die nun genauer erklärt werden:

1.  $\delta_{ij}$  (gespeichert in Spalte „ped\_status“):

Diese Variable dient als Zielgröße der Poisson-Regression und ist definiert als:

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{falls das Event für Patient } i \text{ in Intervall } j \text{ eintritt,} \\ 0, & \text{sonst.} \end{cases} \quad (5)$$

$\delta_{ij}$  nimmt also nur im Intervall des Ereignisses den Wert 1 an. Für Patient 1 (Ereignis nach 2,8 Tagen) wird  $\delta_{ij}$  im dritten Intervall auf 1 gesetzt, während Patient 2 (Ereignis nach 5,7 Tagen) im sechsten Intervall den Wert 1 erhält. In allen anderen Intervallen verbleibt  $\delta_{ij}$  bei 0.

Aufgrund der zwei konkurrierenden Risiken (Tod und Entlassung) wurden zwei separate PED-Datensätze erstellt:

- **Ereignis Tod:** Entlassene Patienten erhalten 60 Zeilen mit  $\delta_{ij} = 0$
- **Ereignis Entlassung:** Verstorbene Patienten werden analog unterteilt, jedoch bleibt  $\delta_{ij}$  im letzten Intervall bei 0

2.  $o_{ij}$  (gespeichert in Spalte „offset“):

$$o_{ij} = \log(t_{ij}), \quad \text{mit } t_{ij} = \min(\kappa_j - \kappa_{j-1}, t_i - \kappa_{j-1}) \quad (6)$$

Für Patient 1 ergibt sich im dritten Intervall:

$$o_{i=1,j=3} = \log(\min(3 - 2, 2, 8 - 2)) = -0,097.$$

Für Patient 2 im sechsten Intervall:

$$o_{i=2,j=6} = \log(\min(6 - 5, 5, 7 - 5)) = -0,155.$$

ID	Tod	Entlassung	Alter	Propofol Tage	Beobachtungszeit	...
1	1	0	43	3	2,8	...
2	1	0	64	2	5,7	...
3	0	1	23	0	4,2	...
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabelle 1: Datensatz im Standardformat für Ereigniszeitanalysen

ID	tstart	tend	interval	offset	ped_status	Tod	Entlassung	...
1	0	1	(0, 1]	0	0	1	0	...
1	1	2	(1, 2]	0	0	1	0	...
1	2	3	(2, 3]	-0,097	1	1	0	...
2	0	1	(0, 1]	0	0	0	1	...
2	1	2	(1, 2]	0	0	1	0	...
2	2	3	(2, 3]	0	0	1	0	...
2	3	4	(3, 4]	0	0	1	0	...
2	4	5	(4, 5]	0	0	1	0	...
2	5	6	(5, 6]	-0,155	1	1	0	...
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Tabelle 2: Datensatz im PED-Format

### 3.5 Modellgleichung

Da PAMMs als GAMs mit der Annahme einer poission-verteilten Zielgröße geschätzt werden können und der Datensatz in das PED-Format transformiert wurde, erfolgt die Modellierung mit dem R-Paket mgcv [6], das generalisierte additive gemischte Modelle (GAMMs) unterstützt.

Die Modellgleichung mit Zielgröße *status* (hier für Tod oder Entlassung) lautet:

$$\begin{aligned}
 \log(\mathbb{E}(\text{status})) = & \beta_0 + s(\text{Alter}) + s(\text{BMI}) + s(\text{ApacheIIScore}) \\
 & + \beta_1 \cdot \text{Mechanische Beatmung} \\
 & + \beta_2 \cdot \text{Parenterale Ernährung} \\
 & + \beta_3 \cdot \text{Orale Ernährung} \\
 & + \beta_4 \cdot (\text{biologisches}) \text{ Geschlecht} \\
 & + \beta_5 \cdot \text{Admissionskategorie} + \beta_6 \cdot \text{Aufnahmediagnose} \\
 & + \beta_7 \cdot \text{Propofol-Verabreichung (binär)} \\
 & + \beta_8 \cdot \text{Indikator Proteinaufnahme} < 0,8 \frac{\text{g}}{\text{kg}} \\
 & + \beta_9 \cdot \text{Indikator Kalorienzufuhr} \\
 & + s(\text{ICU-ID}) + \text{offset}
 \end{aligned} \tag{7}$$

Für nicht-lineare Effekte (Alter, BMI, ApacheIIScore) kommen P-Splines zur Anwendung. Ein zufälliger Effekt für die Intensivstations-ID wird hinzugefügt, um Clusterungseffekte (z. B. technologischer oder personeller Natur) zu berücksichtigen. Die Kalorienaufnahme wird entweder als Indikator für die Überschreitung von 70 % des Tagesziels oder des Schwellenwertes von  $16 \frac{\text{kcal}}{\text{kg}}$  verwendet und die Propofol-Einnahme entweder als binäre Variable oder Anzahl der Propofol-Kalorien, die auch als P-Spline modelliert werden. Genaueres zu den Kovariablen ist in Abbildung 1 aufgeführt.

### 3.6 P-Splines

Nicht-lineare Zusammenhänge zwischen Ziel- und Einflussgrößen werden mittels B-Splines modelliert. B-Splines approximieren komplexe Beziehungen durch stetige, glatte Funktionen, die durch mehrere verbundene polynomiale Kurvensegmente an vordefinierten Knotenpunkten gebildet werden. Um Überanpassung zu vermeiden, kommen P-Splines (penalisierte B-Splines) zum Einsatz, die eine zusätzliche Strafe für zu starke Krümmungen der geschätzten Funktion einführen.

Sei  $y_i$  die Zielvariable und  $z_i$  (metrische Kovariable) für Beobachtung  $i = 1, \dots, n$ , dann gilt:

$$y_i = f(z_i) + \epsilon_i \quad \text{mit} \quad \epsilon_i \stackrel{\text{iid}}{\sim} \mathcal{N}(0, \sigma^2), \tag{8}$$

wobei  $f(z_i)$  eine glatte Funktion ist.

In diesem Projekt werden P-Splines verwendet, um den Einfluss mehrerer metrischer Kovariablen mittels einer glatten Funktion  $f(z_i)$  zu schätzen. Die Schätzung von  $f(z)$  erfolgt in zwei Schritten:

1. **B-Splines-Modell:** Die Funktion  $f(z)$  wird als lineare Kombination von B-Spline Basisfunktionen  $B_j(z_i)$  modelliert:

$$f(z_i) = \sum_{j=1}^d B_j(z_i) \gamma_j,$$

wobei  $d$  die Anzahl der B-Spline Basisfunktionen ist,  $\gamma_j$  die zu schätzenden Koeffizienten und  $B_j(z_i)$  die Basisfunktionen sind, welche die Form der geschätzten Funktion beeinflussen. Die Basisfunktionen sind durch die Knotenverteilung (z. B. äquidistante Knoten) definiert.

2. **Penalisierung:** Um Überanpassung zu verhindern, wird ein Strafterm für die Krümmung von  $f(z_i)$  hinzugefügt. Die penalisierte Verlustfunktion lautet:

$$\mathcal{L} = \underbrace{\sum_{i=1}^n (y_i - f(z_i))^2}_{\text{Daten-Anpassung}} + \lambda \underbrace{\sum_{j=2}^d (\gamma_j - 2\gamma_{j-1} + \gamma_{j-2})^2}_{\text{Strafterm}}.$$

Der Strafterm bestraft die Differenzen zweiter Ordnung der Koeffizienten  $\gamma_j$ , was einer Glättung der zweiten Ableitung von  $f(z_i)$  entspricht. Der Glättungsparameter  $\lambda$  steuert die Stärke der Strafe:

- $\lambda \rightarrow 0$ : Reine B-Spline (keine Penalisierung),
- $\lambda \rightarrow \infty$ : Lineare Funktion (maximale Penalisierung).

Optimierung von  $\lambda$  erfolgt typischerweise via Kreuzvalidierung.

### 3.7 Interpretation

Die Koeffizientenschätzer  $\beta_j$  werden exponenziert ( $\exp(\beta_j)$ ), um den Einflussfaktor auf die Hazard-Rate zu interpretieren:

- $\exp(\beta_j) > 1$ : Die Hazard-Rate erhöht sich bei Änderung der Kovariablen unter konstanten anderen Bedingungen.
- $\exp(\beta_j) < 1$ : Die Hazard-Rate verringert sich bei Änderung der Kovariablen unter konstanten anderen Bedingungen.
- $\exp(\beta_j) = 1$ : Kein signifikanter Effekt auf die Hazard-Rate.

## 4 Ergebnisse und Modellanalyse

Im folgenden Abschnitt wird der Einfluss verschiedener Variablen, unter anderem Propofol, auf das Sterbe- und Entlassungsrisiko untersucht. Die Analyse umfasst vier Modelle mit folgenden Spezifikationen:

- Modell 1: Ereignis Tod, Propofol als binäre Variable
- Modell 2: Ereignis Tod, Propofol als tägliche Kalorienmenge
- Modell 3: Ereignis Entlassung, Propofol als binäre Variable
- Modell 4: Ereignis Entlassung, Propofol als tägliche Kalorienmenge

Propofol wird auf zwei verschiedene Arten in unseren Modellen dargestellt. Einmal als binäre Variable, d. h. die Variable ist gleich 1, wenn der Patient an diesem Tag Propofol eingenommen hat, und ist dementsprechend gleich 0, wenn dieser kein Propofol am jeweiligen Tag eingenommen hat. In Modell 2 & 4 ist Propofol als Menge von Kalorien codiert, die der Patient an dem Tag durch Propofol aufgenommen hat. Der Einfachheit halber werden die insgesamt aufgenommenen Kalorien als Indikator für die Überschreitung von 70 % des Tagesziels in allen Modellen verwendet, die Ergebnisse mit der Variable Kalorien als Indikator für die Überschreitung von  $16 \frac{\text{kcal}}{\text{kg}}$  und sonst gleicher Modellgleichung sind nahezu identisch.

### 4.1 Splines

Splines sind stückweise definierte polynomiale Funktionen und können als glatte Terme aufgefasst werden. In Modellen 1 - 4 wurden nicht-lineare Effekte mittels penalisierter Splines modelliert. Folgende Grafiken stellen den Verlauf der Splines für die Variablen Alter, BMI, ApacheII-Score und Propofol-Kalorien dar. Da die Verläufe der Splines in den Modellen 1 & 2 bzw. 3 & 4 nahezu identisch sind, werden nur die Modelle 2 & 4 betrachtet.

In Abbildung 12 wird der nicht-lineare Einfluss der Kovariablen auf die Sterbewahrscheinlichkeit dargestellt. Für Alter zeigt sich ein steigender Verlauf: Jüngere Patienten haben ein verringertes Sterberisiko, das ab 60 Jahren exponentiell ansteigt und bei 100-jährigen Patienten ein um 150 % erhöhtes Risiko aufweist.

Der BMI weist einen kontinuierlich abnehmenden Effekt auf; bis zu einem BMI von  $25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$  bleibt das Risiko erhöht, während für extreme Werte ( $\text{BMI} > 70 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ ) die Unsicherheit der Schätzung (erkennbar an breiteren Konfidenzintervallen) deutlich zunimmt.

Bei einem erhöhtem ApacheII-Score steigt ebenfalls das Sterberisiko des Patienten an. Der Effekt von Propofol-Kalorien ist nicht-linear: Zwischen 0 – 750 Kalorien pro Tag sinkt das Sterberisiko, gefolgt von einem leichten Anstieg im Bereich von 750 – 1100 kcal pro Tag und einer erneuten Risikoreduktion bei mehr als 1100 Kalorien pro Tag. Letzterer Bereich ist jedoch mit extrem unsicheren Schätzungen behaftet, da nur wenige Patienten über 2000 Kalorien an einem Tag allein durch Propofol aufnahmen. Die breiten Konfidenzintervalle in diesem Bereich reflektieren die geringe Fallzahl.

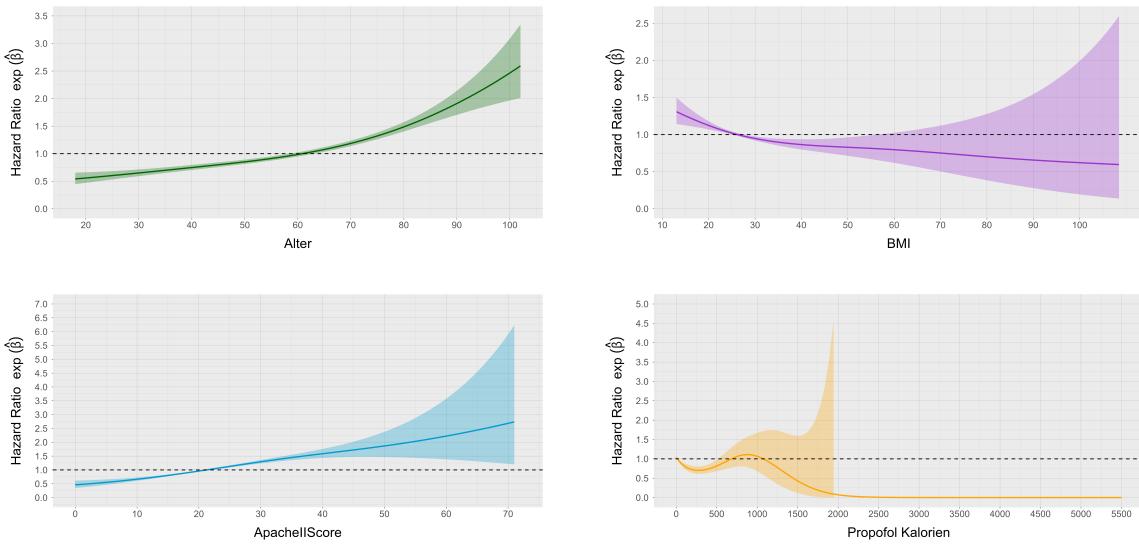


Abbildung 12: Splines der Variablen Alter, BMI, ApacheIIScore und Propofol Kalorien auf das Event Tod, Modell 2

Abbildung 13 verdeutlicht die Effekte der selben Variablen aus Abbildung 12, sie stellen nun den Effekt auf die Entlassungswahrscheinlichkeit dar. Allgemein erkennt man, dass das Alter sowie der ApacheIIScore fast keinen positiven oder negativen Einfluss auf die Entlassung aus dem Krankenhaus haben. Das sieht man an den Verläufen der beiden Graphen, die sich durchgehend bei einer Hazard-Ratio von ungefähr 1,0 befinden. Ab einem BMI von circa  $80 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$  aufwärts erkennt man einen leicht negativen Effekt auf die Entlassungswahrscheinlichkeit. Dieser Teil der Schätzung ist allerdings mit hoher Unsicherheit belastet.

Beim Effekt der Propofol-Kalorien ist eine positive Wirkung auf die Entlassung zu erkennen. Der Graph ist allerdings mit Vorsicht zu interpretieren, da das Konfidenzintervall ebenfalls mit wachsender Propofol-Einnahme schnell sehr breit wird.

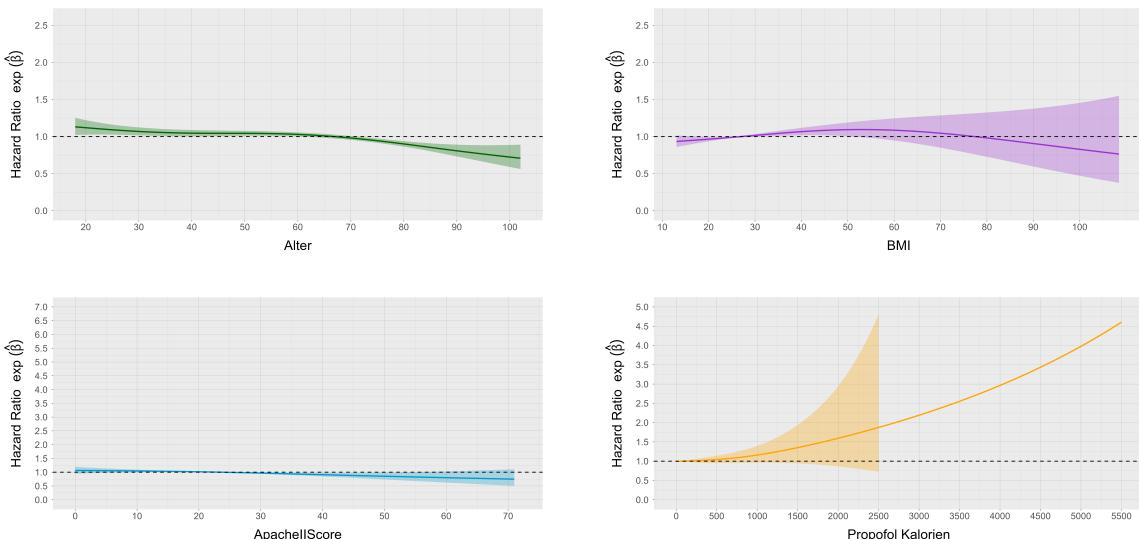


Abbildung 13: Splines der Variablen Alter, BMI, ApacheIIScore und Propofol Kalorien auf das Event Entlassung, Modell 4

## 4.2 Lineare Einflussgrößen

Die folgenden Abbildungen stellen sogenannte Forest-Plots dar. Sie zeigen alle selektierten Variablen der Analyse, deren Hazard Ratios und deren 95 %-Konfidenzintervalle. Zu den selektierten Einflussgrößen zählen unter anderem Propofol, verschiedene Ernährungsweisen, die Aufnahmekategorie bzw. Diagnose, das Geschlecht des Patienten, etc. Das Signifikanzniveau der einzelnen Variablen ist durch Sterne dargestellt (0,001: \*\*\* ; 0,01: \*\* ; 0,05: \* ). Hazard Ratios, die unter 1 liegen, sind rot und über 1 blau eingefärbt. Hazard Ratios sind wie folgt zu interpretieren:

- Punkt nahe 1/Konfidenzintervall beinhaltet 1: kein positiver oder negativer Effekt auf das Risiko
- Punkt über 1: positiver Effekt auf das Risiko
- Punkt unter 1: negativer Effekt auf das Risiko

Um die Variable Propofol in binärer Darstellung zu analysieren, werden Modelle 1 & 3 genauer betrachtet. Modelle 2 & 4 unterscheiden sich nur gering, im Vergleich zu den Modellen 1 & 3.

Abbildung 14 zeigt das Modell 1 mit der Variable Propofol (binär) und dem betrachteten Event Tod. Propofol hat in diesem Modell einen negativen Einfluss auf das Sterberisiko. Das heißt, durch jeden Tag, an dem der Patient Propofol verabreicht bekommt, sinkt das Sterberisiko des Patienten, ceteris paribus. Die Ernährungsweisen unterscheiden sich deutlich in ihrer Wirkung auf den Tod. Falls die Nahrung oral vom Patienten aufgenommen wird, verringert dies das Sterberisiko des Patienten. Hingegen erhöht sich das Sterberisiko, wenn die Nahrung parenteral aufgenommen wird. Die Variable mit dem stärksten Einfluss auf unser Modell ist die mechanische Beatmung. Der Wert von 2,25 entspricht einer Erhöhung des Sterberisikos um 125 %, pro zusätzlichem Tag in mechanischer Beatmung. Die meisten Aufnahmekategorien und Diagnosen wirken sich negativ auf das Risiko zu sterben aus. Unter den Diagnosen zählen „Trauma“, „Stoffwechsel“ zu denen mit dem kleinsten Sterberisiko, bei den Aufnahmekategorien sind es die Variablen „Notfall OP“ und „Geplante OP“. Falls der Patient mindestens 70 % seines Tagesziels an Kalorien aufgenommen hat, wirkt sich dies positiv aus. Die Schätzwerte der Variablen in Abbilung 15 sind nahezu identisch zu denen aus Abbildung 14, der einzige Unterschied ist, dass die Propofol-Kalorien nun nicht-linear modelliert werden.

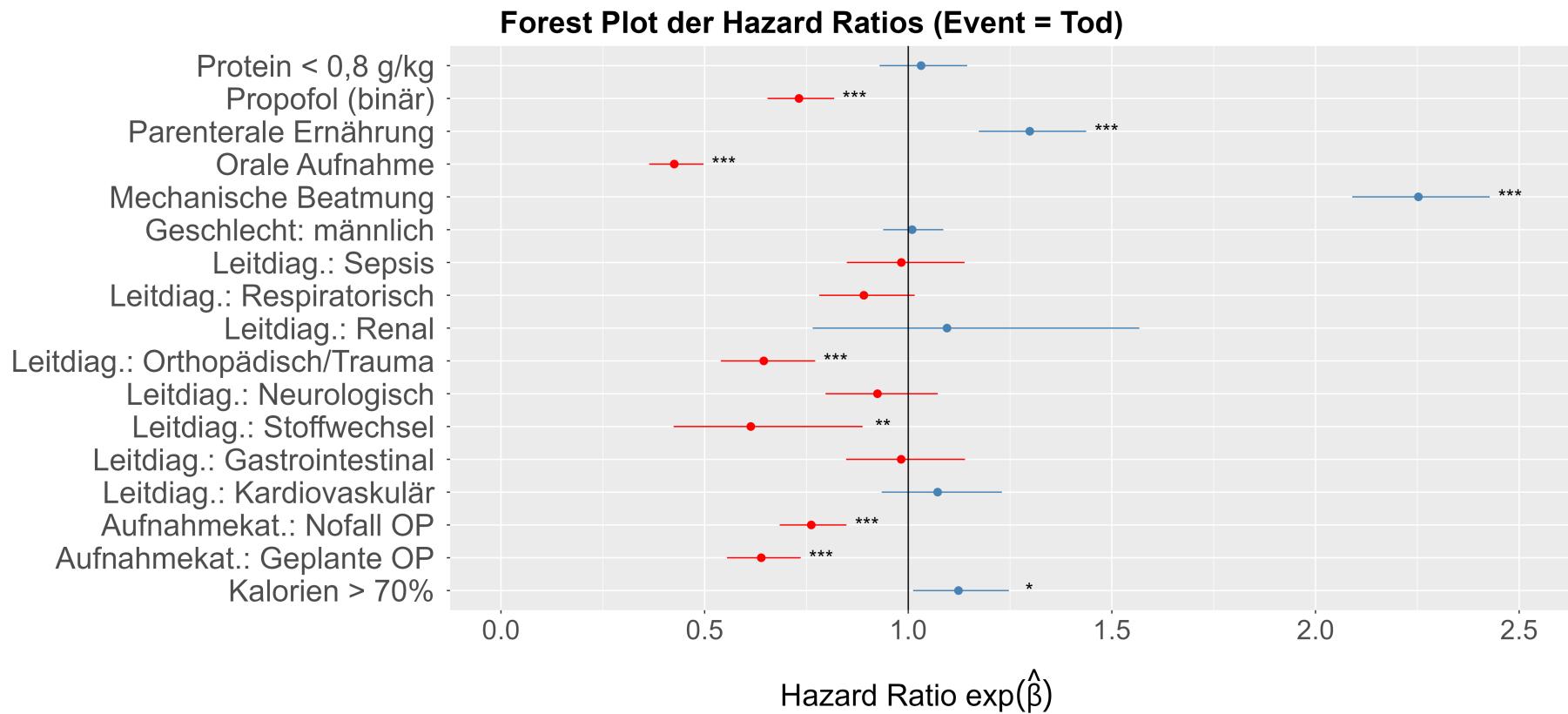


Abbildung 14: Variablen mit linearem Einfluss auf Modell 1

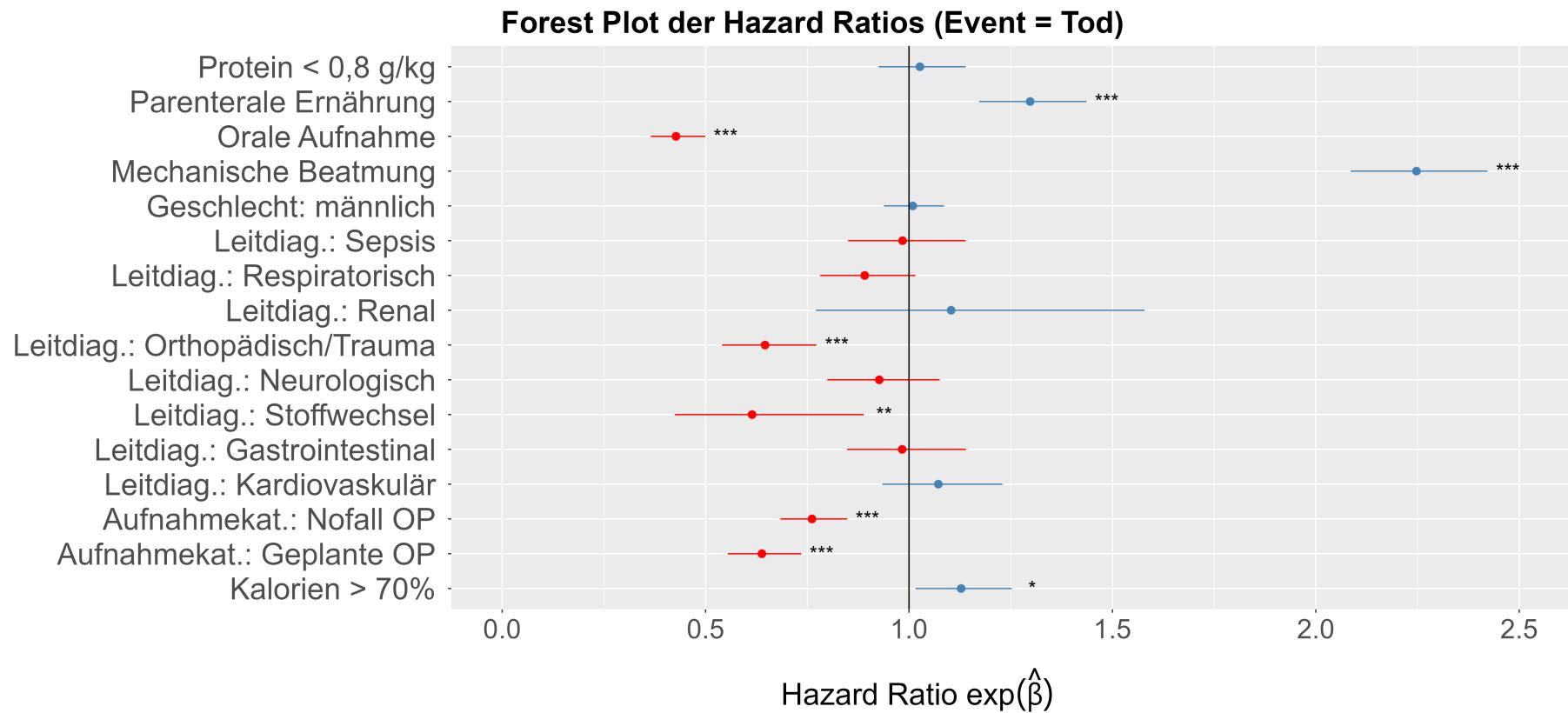


Abbildung 15: Variablen mit linearem Einfluss auf Modell 2

Modell 3 und dessen Einflussgrößen sind in Abbildung 16 dargestellt. Propofol zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Event Entlassung, da das Konfidenzintervall 1,0 beinhaltet. Beide Ernährungsweisen sind auch in diesem Modell signifikant und wirken sich in unterschiedliche Richtungen aus. Parenterale Ernährung hat einen negativen Einfluss auf die Entlassungswahrscheinlichkeit und eine orale Aufnahme der Nahrung wirkt sich positiv auf das Entlassungsrisiko aus. Auch in Modell 3 ist die mechanische Beatmung die statistisch einflussreichste Variable. Jeder zusätzliche Tag in mechanischer Beatmung führt zu einer starken Reduktion der Wahrscheinlichkeit, aus dem Krankenhaus entlassen zu werden. Eine Hazard-Ratio von 0,1 bedeutet, dass die Entlassungswahrscheinlichkeit pro Tag in mechanischer Beatmung um 90 % sinkt, ceteris paribus. Die Schätzwerte der Variablen in Abbildung 17 stimmen nahezu mit denen in Abbildung 16 überein. Der zentrale Unterschied liegt in der nicht-linearen Modellierung der Propofol-Kalorien.

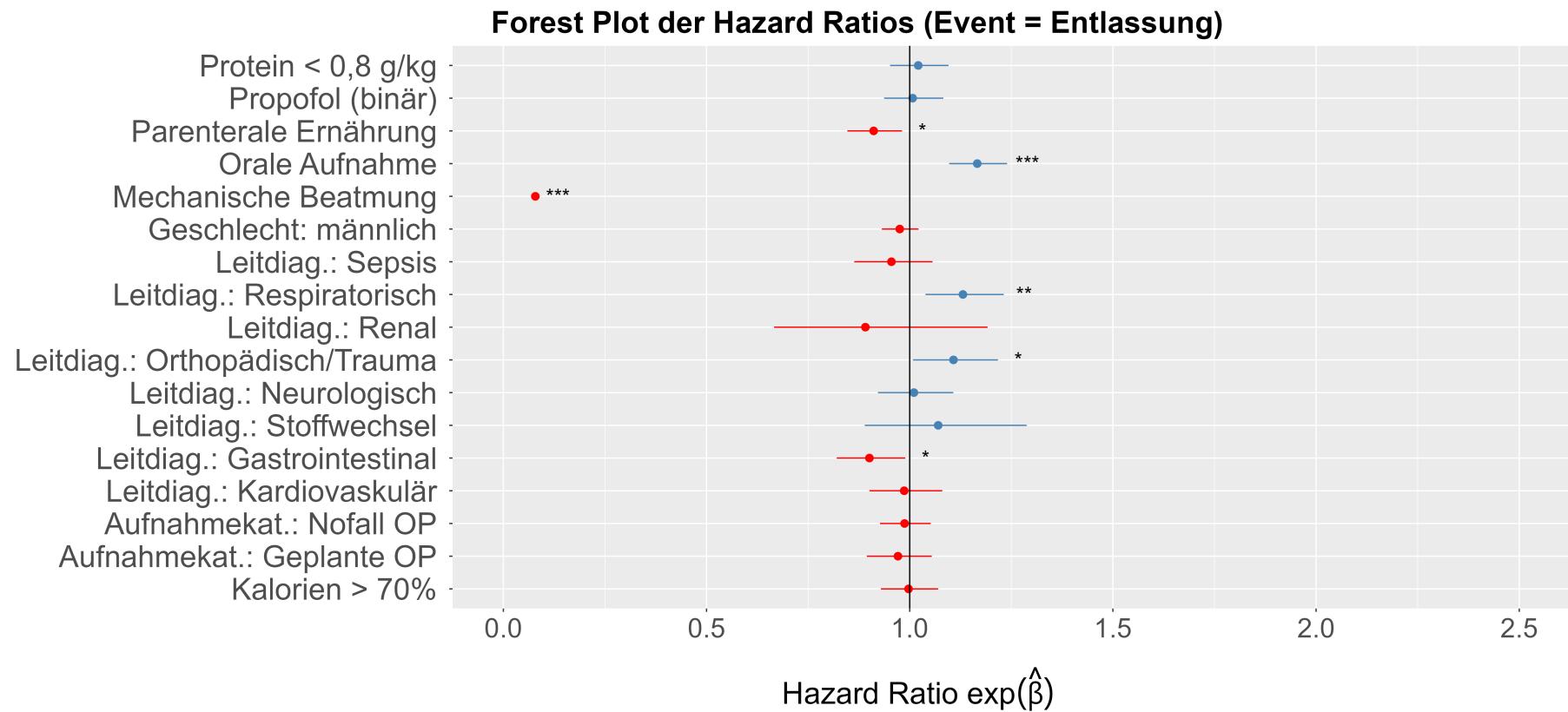


Abbildung 16: Variablen mit linearem Einfluss auf Modell 3

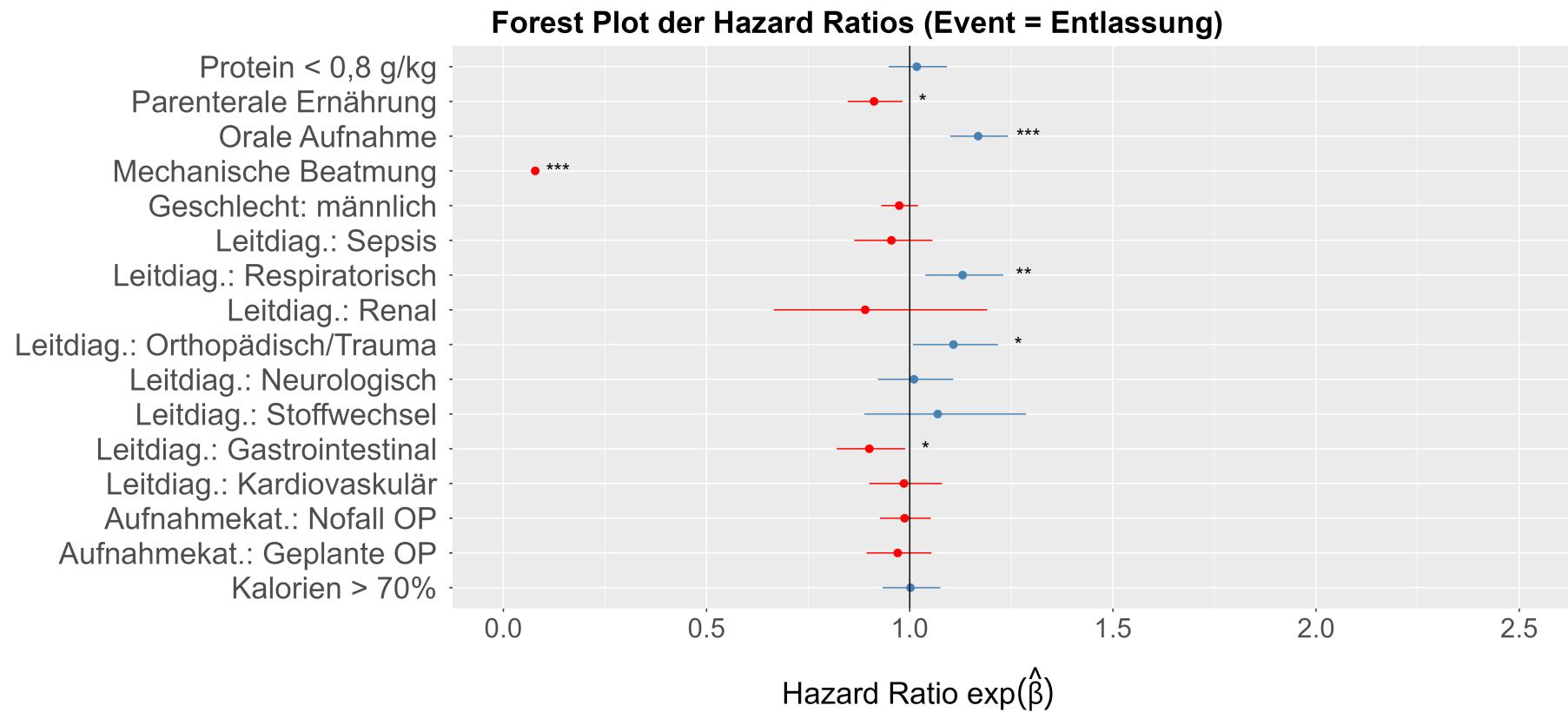


Abbildung 17: Variablen mit linearem Einfluss auf Modell 4

### 4.3 Subgruppenanalyse

Die Modelle 5 und 6 werden zur Analyse der Subgruppen genutzt.

- Modell 5: Ereignis Tod, Propofol als binäre Variable
- Modell 6: Ereignis Entlassung, Propofol als tägliche Kalorienmenge

Das Hauptaugenmerk liegt nun, anders als bei den vier zuvor untersuchten Modellen, ob es einen signifikanten Unterschied in der Assoziation zwischen Propofol und dem Sterbe- und Entlassungsrisiko innerhalb der Subgruppen im Vergleich zur Gesamtstichprobe gibt. Die untersuchten Gruppen sind:

- weiblichen Patientinnen
- Patienten, die unter 66 Jahre alt sind ( $\text{Alter} > 65$ )

In Abbildung 18 wird das Event Tod und Abbildung 19 das Event Entlassung aus dem Krankenhaus betrachtet. Im Gegensatz zu den vorherigen vier Modellen wird die Variable Alter nun kategorisch dargestellt - alle Patienten werden nach Alter in zwei Gruppen aufgeteilt:  $\text{Alter} \leq 65$  und  $\text{Alter} > 65$ .

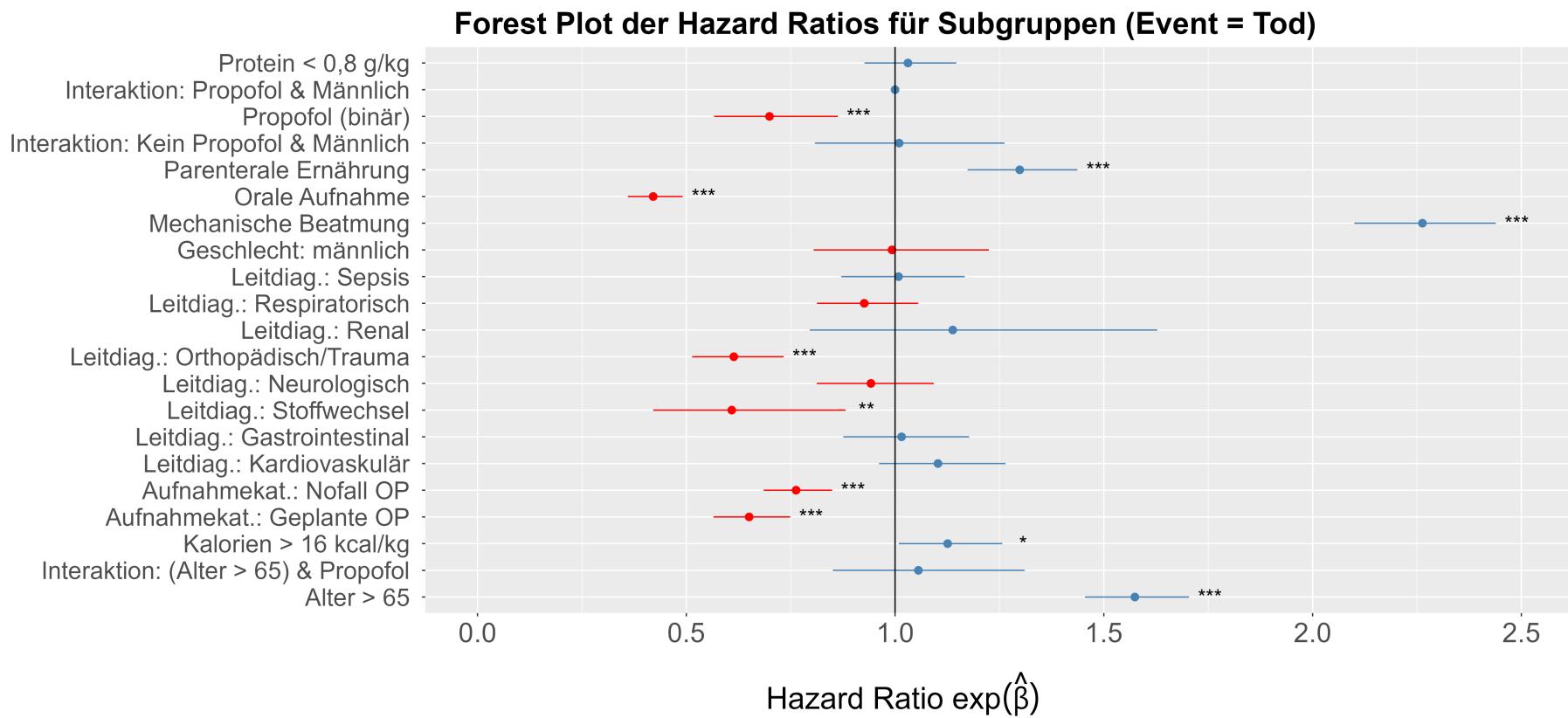


Abbildung 18: Variablen mit linearem Einfluss auf Modell 5

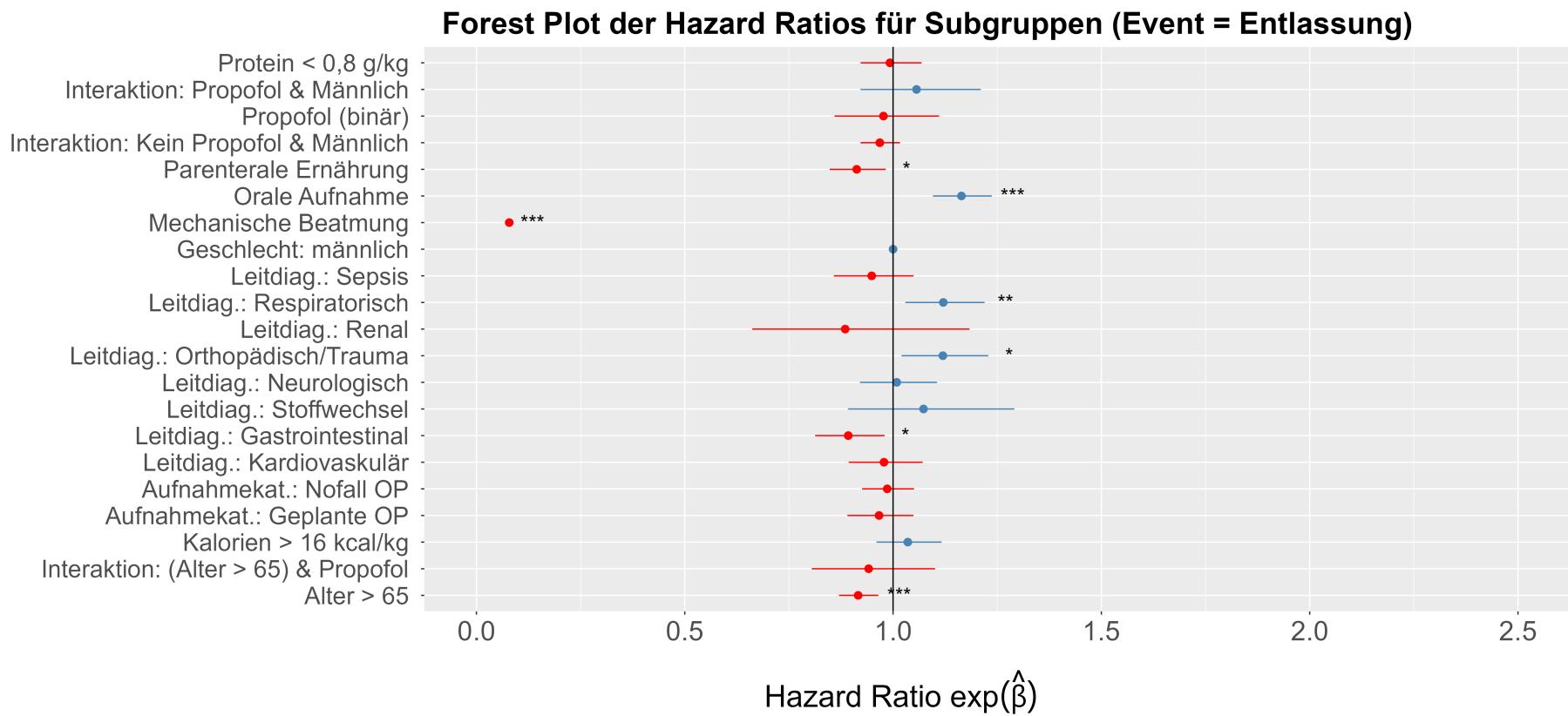


Abbildung 19: Variablen mit linearem Einfluss auf Modell 6

Bei dieser Analyse sind die Interaktionseffekte zwischen Alter und Propofol bzw. Geschlecht und Propofol von besonderem Interesse, da sie Aufschluss darüber geben, ob der Wirkstoff einen signifikant unterschiedlichen Einfluss innerhalb der betrachteten Gruppen hat. Zur besseren Übersicht sind die exponentierten Koeffizienten der Interaktionsterme (d. h. Hazard Ratios) in den Abbildungen 20 und 21 isoliert dargestellt. Man erkennt bei Event Tod, dass beide Interaktionen 1,0 im Konfidenzintervall beinhalten. Hinzu kommt, dass beide Interaktionen im Modell 5 nicht signifikant sind. Die selben Beobachtungen stimmen auch für das Modell 6 mit dem Event Entlassung. Der Einfluss von Propofol unterscheidet sich also innerhalb der Subgruppen nicht signifikant vom Einfluss auf die Gesamtstichprobe.

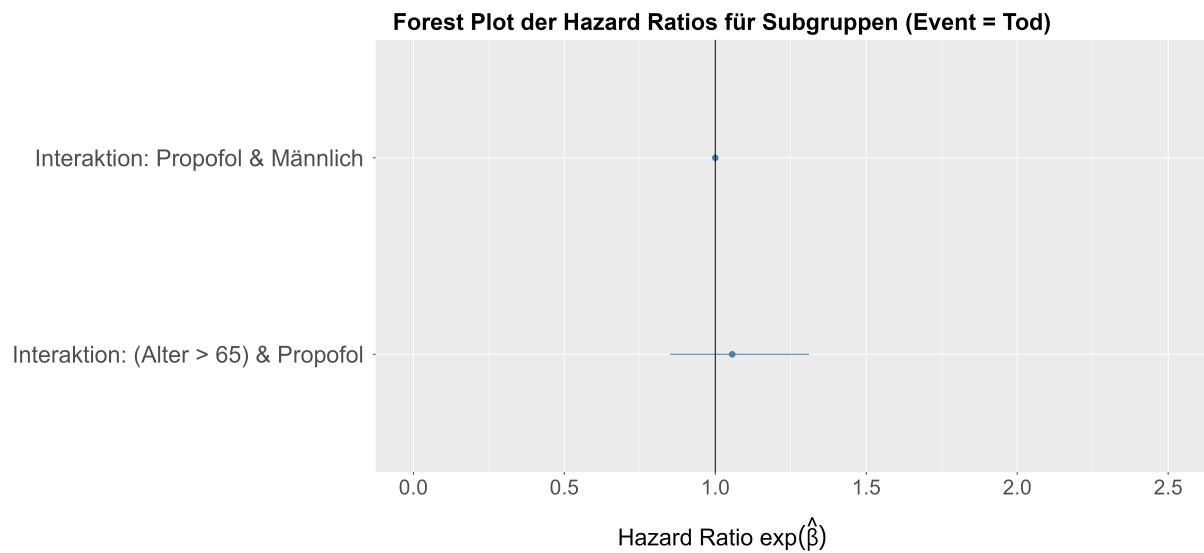


Abbildung 20: Interaktionen in Modell 5

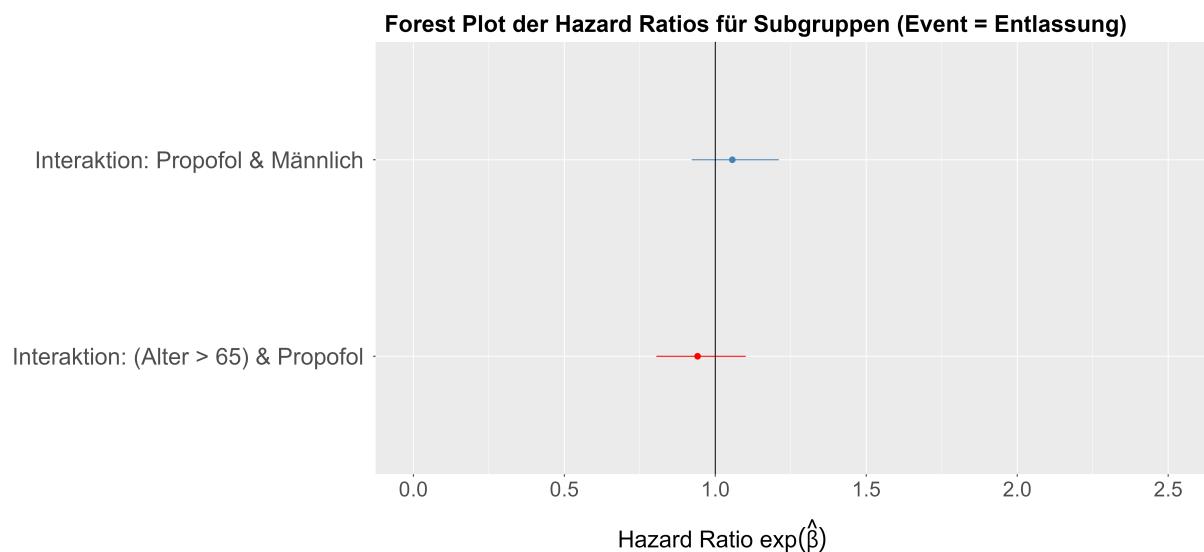


Abbildung 21: Interaktionen in Modell 6

## 5 Fazit

Basierend auf der Analyse der Assoziation zwischen Propofol und dem Sterbe- und Entlassungsrisiko kritisch kranker Patienten lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- **Propofol-Verabreichung und Sterberisiko:** Die tägliche Verabreichung von Propofol (modelliert als binäre Variable) reduziert das Sterberisiko signifikant. Alle Modelle mit der Zielgröße „Zeit bis zum Tod“ zeigen konsistente Ergebnisse: Jeder Tag mit Propofol-Einnahme verringert das relative Risiko um etwa 25 %.
- **Propofol-Verabreichung und Entlassungsrisiko:** Die binäre modellierte Propofol-Verabreichung hat keinen signifikanten Einfluss auf das Entlassungsrisiko. Der p-Wert liegt in allen Modellen mit Zielgröße „Zeit bis zur Entlassung“ bei  $p \approx 0,8$
- **Propofol-Kalorien:** Die durch Propofol verabreichte Kalorienmenge zeigt tendenziell eine Verringerung des Sterberisikos und eine Erhöhung des Entlassungsrisikos. Da die Hazard-Ratio von 1,0 jedoch nahezu durchgehend im 95 %-Konfidenzintervall liegt, könnte der Effekt statistisch insignifikant sein. Die Unsicherheit nimmt exponentiell mit höheren Propofol-Kalorienwerten zu, was auf eine geringe Fallzahl in diesem Bereich zurückzuführen sein könnte.
- **Subgruppenanalyse:** In allen Modellen zeigt die Assoziation zwischen Propofol und dem Sterbe- bzw. Entlassungsrisiko weder bei Patienten unter 66 Jahren noch bei weiblichen Patientinnen signifikante Unterschiede zur Gesamtstichprobe.
- **Clusterungseffekte:** Der zufällige Effekt für Intensivstationen ist hochsignifikant ( $p < 2 \times 10^{-16}$ ), was auf systematische Unterschiede in der Versorgungsqualität zwischen den Stationen hinweist.

## Literatur

- [1] drugcom.de. *Drogenlexikon: Propofol*. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). URL: <https://www.drugcom.de/drogenlexikon/buchstabe-p/propofol/> (besucht am 20.03.2025).
- [2] World Health Organization. *A Healthy Lifestyle - WHO Recommendations*. 2025. URL: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations> (besucht am 01.03.2025).
- [3] Sabine Hoffmann u. a. *Konzepte der statistischen Modellierung, Statistik V*. Vorlesungsskript, Zugriff nur für LMU-Studierende. Zitiert: Folie 310. 2024/2025.
- [4] Andreas Bender. *Flexible Modeling of Time-to-event Data and Exposure-Lag-Response Associations*. 2018, LMU, S. 3.
- [5] Fabian Scheipl Andreas Bender und Philipp Kopper. *pammtools: Piece-Wise Exponential Additive Mixed Modeling Tools*. URL: <https://www.rdocumentation.org/packages/pammtools/> (besucht am 21.03.2025).
- [6] Simon Wood. *Mixed GAM Computation Vehicle with Automatic Smoothness Estimation*. URL: <https://www.rdocumentation.org/packages/mgcv/> (besucht am 21.03.2025).
- [7] Fabian Scheipl u. a. *Konzepte der statistischen Modellierung, Statistik V*. Vorlesungsskript, Zugriff nur für LMU-Studierende, Folie 158-230. 2024/2025.
- [8] David G. Kleinbaum und Mitchel Klein. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. S.9-12. 2012.
- [9] W. H. Hartl u. a. *Protein intake and outcome of critically ill patients: analysis of a large international database using piece-wise exponential additive mixed models*.
- [10] Johannes Piller und Simon Wiegerebe. *Survival Analysis*. Vorlesungsfolien, Zugriff nur für LMU-Studierende. 2024/2025.