Méthode semi-paramétrique Cox

Table of Contents

Le modèle “semi-paramétrique de Cox” 1
La vraisemblance partielle et estimation des paramètres 1
Estimation des paramètres 3
Lecture des résultats 4
L’hypothèse de constance des rapports de risque 5
Tests sur les résidus de Schoenfeld 6
Intéraction avec la durée 7

Le modèle “semi-paramétrique de Cox”

La vraisemblance partielle et estimation des paramètres

On se situe dans une situation où la durée est mesurée sur une échelle strictement continue. Il ne peut donc y avoir qu’un seul évènement observé en t_i (idem pour les censures).
Pour une observation quelconque en t_i, la vraisemblance s’écrit: $L_i = f(t_i)^{\delta_i} S(t_i)^{1-\delta_i}$.

- $f(t_i)$ est la valeur de la fonction de densité en t_i.
- $S(t_i)$ est la valeur de la fonction de survie en t_i.
- $\delta_i = 1$ si l’évènement est observé: $L_i = f(t_i)$.
- $\delta_i = 0$ si l’observation est censurée: $L_i = S(t_i)$.

Comme $f(t_i) = h(t_i)S(t_i)$, on obtient: $L_i = [h(t_i)S(t_i)]^{\delta_i} S(t_i)^{1-\delta_i} = h(t_i)^{\delta_i} S(t_i)$.
Pour $i = 1,2,\ldots\ldots,n$, la vraisemblance totale s’ecrit: $L_i = \prod_{i=1}^{n} h\,(t_i)^{\delta_i} S(t_i)$.

On peut réecrire cette vraisemblance en la multipliant et en la divisant par: $\sum_{j\in R_i} h\,(t_i)$, où $j \in R_i$ est l’ensemble des observation soumises au risque en t_i.

$$\boldsymbol{L = \prod_{i=1}^{n}\left[h(t_i)\frac{\sum_{j\in R} h\,(t_i)}{\sum_{j\in R} h\,(t_i)}\right]^{\delta_i} S(t_i) = \prod_{i=1}^{n}\left[\frac{h(t_i)}{\sum_{j\in R_i} h\,(t_i)}\right]^{\delta_i} \sum_{j\in R_i} h\,(t_i)^{\delta_i} S(t_i)}$$

La vraisemblance partielle retient le premier terme de la vraisemblance, soit:

$$\boldsymbol{PL = \prod_{i=1}^{n} \left[\frac{h(t_i)}{\sum_{j \in R} h\,(t_i)} \right]^{\delta_i}}$$

Une fois remplacée la valeur de $h(t_i)$ par son expression en tant que modèle à risque proportionnel, la vraisemblance partielle ne dépendra plus de la durée. **Mais elle va dépendre de l'ordre d'arrivée des évènements. Remarque: pour les observations censurées($\delta_i = 0$), $PL = 1$. Toutefois, ces censures à droite entrent dans l'expression $\sum_{j \in R} h\,(t_i)$ tant qu'elles sont soumises au risque**.
En remplaçant $h(t_i)$ par l'expression $h_0(t)e^{X_i'b}$:

$$\boldsymbol{PL = \prod_{i=1}^{n} \left[\frac{h_0(t)e^{X_i'b}}{\sum_{j \in R_i} h_0\,(t)e^{X_j'b}} \right]^{\delta_i} = \prod_{i=1}^{n} \left[\frac{e^{X_i'b}}{\sum_{j \in R_i} e^{X_i'b}} \right]^{\delta_i}}$$

L'expression $\frac{e^{Xb}}{\sum_{j \in R} e^{Xb}}$ est une probabilité, la vraisemblance partielle est donc bien un produit de probabilités. **Il s'agit de la probabilité qu'un individu observe l'évènement en t_i sachant qu'un évènement s'est produit**.

Condition nécessaire: pas d'évènement simultané
Ici le temps est strictement continu, il ne doit pas y avoir d'évènement simultané.
Dans les sciences sociales avec un recueil des données de type retrospectif, la collecte se fait généralement avec un temps discrétisé. On est donc souvent en présence d'évènements dont l'occurence s'observe de manière simultanée.

Correction de la vraisemblance avec des évènements simultanés

- La méthode dite **exacte**: Comme en réalité il n'y a jamais d'évènement simultané, on va intégrer à la vraisemblance toutes les permutations possibles des évènements observés simultanéments: si en t_i on observe simulatanément l'évènement pour A et B, une mesure plus présice de la durée nous permettrait de savair si A a eu lieu avant B ou B avant A.
  Le nombre de permutation est donné par la factorielle. Si 3 évènement simultanés, il y a 6 permutations possibles ($3 \times 2 \times 1$).
  Problème: le nombre de permutations pour chaque t_i peut devenir très vite particulièrement élevé. Par exemple pour 10 évènements simultanés, le nombre de permutation est égal à 3.628.800 ($!\,10 = 10 \times 9 \times 8 \times 7 \times \ldots \times 2 \times 1$). Le temps de calcul devient particulièrement long.
- La méthode dite de **Breslow** : il s'agit d'une approximation de la méthode exacte permettant de ne pas avoir à intégrer chaque permutation. Cette approximation est utilisée par défaut par les logiciels Sas et Stata.
- La méthode dite d'**Efron**: elle cor+rige l'approximation de Breslow, et est jugée plus proche de la méthode exacte. Le temps de calcul avec les ordinateurs actuels est quasiment identique à celle de Breslow. C'est la méthode utilisée par défaut avec le logiciel R.

Estimation des paramètres

On utilise la méthode habituelle, à savoir la maximisation de la log-vraisemblance (ici partielle).

- Conditions de premier ordre: calcul des équations de score à partir des dérivées partielles. Solution: $\frac{\partial log(PL)}{\partial b_k} = 0$. On ne peut pas obtenir de solution numériue directe.
  Remarque: les équations de score sont utilisées pour tester la validiter de l'hypothèse de constance des rapports de risque (hazard ratio) pour calculer les **résidus de Schoenfeld** (voir plus bas).
- Conditions de second ordre: calcul des dérivées secondes qui permettent d'obtenir la matrice d'information de Fisher et la matrice des variances-covariances des paramètres.
- Comme il n'y a pas de solution numérique directe, on utilise un algorithme d'optimisation (ex: Newton-Raphson) à partir des équations de score et de la matrice d'information de Fisher.

Eléments de calcul

En logarithme, la vraisemblance partielle s'ecrit:

$$pl(b) = log(pl(b)) = log\left(\prod_{i=1}^{n}\left[\frac{e^{X_i'b}}{\sum_{j\in R_i} e^{X_j b}}\right]^{\delta_i}\right)$$

$$pl(b) = \sum_{i=1}^{n} \delta_i \, log\left(\frac{e^{X_i'b}}{\sum_{j\in R_i} e^{X_j'b}}\right)$$

$$pl(b) = \sum_{i=1}^{n} \delta_i \left(log(e^{X_i'b}) - log \sum_{j\in R_i} e^{X_i'b}\right)$$

$$pl(b) = \sum_{i=1}^{n} \delta_i \left(X_i'b - log \sum_{j\in R_i} e^{X_i'b}\right)$$

Calcul de l'équation de score pour une covariable X_k:

$$\boldsymbol{\frac{\partial lp(b)}{\partial b_k} = \sum_{i=1}^{n} \delta_i \left(X_{ik} - \sum_{j\in R_i} X_{ik} \frac{e^{X_{ik}'b_k}}{\sum_{j\in R_i} e^{X_{jk}'b_k}}\right)}$$

$\frac{e^{X_{ik}b}}{\sum_{j\in R} e^{X_{jk}b}}$ est une probabilité (p_i) et $\sum j \in RX_{ik}p_i$ est l'espérance (la moyenne) $\bar{X_k}$ d'avoir la caractéristique X_k lorsqu'un évènement a été observé. Au final:

$$\frac{\partial lp(b)}{\partial b_k} = \sum_{i=1}^{n} \delta_i \left(X_{ik} - \bar{X_k}\right)$$

Lecture des résultats

Comme il s'agit d'un modèle à risque proportionnel, **les rapports de risque sont constants pendant toute la période d'observation**.

Covariable binaire $X = (0,1)$:

$$\frac{h(t|X=1)}{h(t|X=0)} = e^{b}$$

A chaque moment de la durée t, le risque d'observer l'évènement est e^b fois plus important/plus faible pour $X = 1$ que pour $X = 0$.

Covariable continue (mais fixe dans le temps):

$$\frac{h(t|X=a+c)}{h(t|X=a)} = e^{c\times b}$$

On prendra l'âge au début de l'exposition au risque. Si $c = 1$ (résultat de l'estimation): A un âge donnée en début d'exposition, le risque de connaitre l'évènement est e^b fois inférieur/supérieur à celui d'une personne qui a un an de moins . Si on regarde des différences de 5 ans en age ($c = 5$), le risque est $e^{5\times b}$ inférieur/supérieur à celui d'une personne qui a 5 ans de moins.

Exemple

```
Cox regression -- Efron method for ties

No. of subjects =          103                 Number of obs    =         103
No. of failures =           75
Time at risk    =        31938
                                               LR chi2(3)       =       17.63
Log likelihood  =   -289.30639                 Prob > chi2      =      0.0005

------------------------------------------------------------------------------
          _t |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
        year |    -0.1196     0.0673    -1.78   0.076      -0.2516      0.0124
         age |     0.0296     0.0135     2.19   0.029       0.0031      0.0561
     surgery |    -0.9873     0.4363    -2.26   0.024      -1.8424     -0.1323
------------------------------------------------------------------------------


Cox regression -- Efron method for ties

No. of subjects =          103                 Number of obs    =         103
No. of failures =           75
Time at risk    =        31938
                                               LR chi2(3)       =       17.63
Log likelihood  =   -289.30639                 Prob > chi2      =      0.0005

------------------------------------------------------------------------------
          _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
        year |     0.8872     0.0597    -1.78   0.076       0.7775      1.0124
         age |     1.0300     0.0139     2.19   0.029       1.0031      1.0577
     surgery |     0.3726     0.1625    -2.26   0.024       0.1584      0.8761
------------------------------------------------------------------------------
```

On retrouve les résultats des tests non paramétriques, à savoir que le pontage réduit les risques de décès pendant la période d'observation (augmente la durée de vie), ici de -62% $(((0.37 - 1) \times 100)$.
Lorsque l'âge à l'entrée dans le registre d'attente augmente d'un an, le risque de décéder augmente/baisse de ???%.

L'hypothèse de constance des rapports de risque

- Les rapports de risque (RR) estimés par le modèle sont contraints à être constant pendant toute la période d'observation. C'est une hypothèse forte.
- Le respect de cette hypothèse doit être testé, en particulier pour un modèle de Cox où la baseline du risque est habituellement estimée à l'aide des RR (méthode dite de Breslow, non traitée).
- Tester cette hypothèse revient à tester une interaction entre les RR et la durée (ou plutôt une fonction de la durée).
- Plusieurs méthodes disponibles, celle sur les résidus de martingales, réservée aux covariables continues, et le "test" graphique ne seront pas traités.

Tests sur les résidus de Schoenfeld

- Les résidus “bruts” sont directement calculés à partir des équations de scores (voir section estimation).

- Le résidu n’est calculé que pour les observations qui ont connues l’évènement durant la période d’observation.

- Il est calculé au moment où l’évènement s’est produit.

- La somme des résidus pour chaque covariable est égale à 0 (propriété de l’équation de score à l’équilibre).

- On utilise généralement les résidus de Schoenfeld “standardisés” (par leur variance) pour tenir compte du fait que le risk set diminue au cours du temps.

- Pour une observation dont l’évènement s’est produit en t_i, le résidu brut de Schoenfeld pour la covariable X_k, après estimation du modèle, est égal à:

$$\boldsymbol{rs_{ik} = X_{ik} - \sum_{j \in R_i} X_{ik} \frac{e^{X'_{ik}b}}{\sum_{j \in R_i} e^{X'_{jk}b}} = X_{ik} - \bar{X}_k}$$

- Ce résidu est formellement la contribution d’un individu au score. Il se lit comme la différence entre la valeur observée d’une covariable et sa valeur espérée au moment où un évènement se produit.
- Si l’hypothèse de constance des risques ratio est respectée, les résidus ne doivent pas suivre une tendance précise.
- Intuitivement (sans censure à droite): on a un RR strictement égal à 1, en début d’exposition $R_i = 100$ avec 50 hommes et 50 femmes. Si l’hypothèse PH (strictement) respectée, lorsqu’il reste 90 personnes soumises au risque, on devrait avoit 45 hommes et 45 femmes. Avec $R_i = 50$, 25 hommes et 25 femmes,…….avec $R_i = 10$, 5 hommes et 5 femmes.
- On peut tester l’hypothèse sur les résidus par une régression entre ces résidus pour chaque covariable et la durée (ou fonction dérivée de la durée, par exemple $log(t)$)). La solution la plus utilisée est le test paramétrique dit de **Grambsch-Therneau** implémenté dans tous les logiciels.
- On peut montrer que le test de Grambsch-Therneau consiste à introduire une interaction entre les covariables et une fonction de la durée dans le modèle.

```
Test of proportional-hazards assumption

Time:  Time
----------------------------------------------------------------
            |       rho            chi2       df       Prob>chi2
------------+---------------------------------------------------
year        |      0.10162         0.80        1         0.3720
age         |      0.12937         1.61        1         0.2043
surgery     |      0.29664         5.54        1         0.0186
------------+---------------------------------------------------
global test |                      8.76        3         0.0327
----------------------------------------------------------------
```

Ici l'hypothèse de proportionalité des risques peut être rejetée pour la variable *surgery*. Le risque ratio n'est pas constant dans le temps.

Intéraction avec la durée

Retour sur l'estimation du modèle

Pour estimer le modèle, les données sont splitées au temps d'évènement.

```
    +-------------------------------+
    | id   surgery   _d   _t    _t0 |
    |-------------------------------|
24. |  2         0    0    1      0 |
25. |  2         0    0    2      1 |
26. |  2         0    0    3      2 |
27. |  2         0    0    5      3 |
28. |  2         0    1    6      5 |
    |-------------------------------|
29. |  3         0    0    1      0 |
30. |  3         0    0    2      1 |
31. |  3         0    0    3      2 |
32. |  3         0    0    5      3 |
33. |  3         0    0    6      5 |
    |-------------------------------|
34. |  3         0    0    8      6 |
35. |  3         0    0    9      8 |
36. |  3         0    0   12      9 |
37. |  3         0    1   16     12 |
    +-------------------------------+
```

- Les bornes des intervalles $[t_0; t]$ ont des valeurs seulement lorsqu'un évènement s'est produit (principe de la vraisemblance partielle). Il n'y a donc pas de valeurs pour t et t_0 en $t = 4$ $(id = 2,3)$, $t = 7,10,11,13,14,15$ $(id = 3)$.

- Les deux individus observent l'évènement en $t = 6$ pour $id = 2$, et en $t = 16$ pour $id = 3$. Avant ce moment la valeur de la variable prise par la variable d'évènement (ici d) prend toujours la valeur 0, et prend la valeur 1 au moment de l'évènement.

On vérifie que les paramètres estimés sont identiques

```
Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          103                  Number of obs    =      3,573
No. of failures =           75
Time at risk    =        31938
                                                LR chi2(3)       =      17.56
Log likelihood  =   -289.54474                  Prob > chi2      =     0.0005

------------------------------------------------------------------------------
          _t |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
        year |  -.1195075   .0673691    -1.77   0.076    -.2515486    .0125336
         age |   .0295539   .0135341     2.18   0.029     .0030275    .0560803
   1.surgery |   -.984869   .4362881    -2.26   0.024    -1.839978   -.1297601
------------------------------------------------------------------------------
```

Introduction d'une intéraction avec une fonction de la durée. On a une variable de durée (on prendra t avec $f(t) = t$) qui sera croisée avec la variable surgery. Le modèle va s'écrire:

$$h(t|X,t) = h_0(t)e^{b_1 age + b_2 year + b_3 surgery + b_4(surgery \times t)}$$

Estimation du modèle

On présentera le modèle avec le log des paramètres estimées (le terme d'intéraction n'étant pas un rapport de risque mais un rapport de rapport de risque).

Important: le modèle estimé n'est plus un modèle à risques proportionnels.

```
Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          103                  Number of obs    =         103
No. of failures =           75
Time at risk    =        31938
                                                LR chi2(4)       =       21.50
Log likelihood  =   -287.57352                  Prob > chi2      =      0.0003

------------------------------------------------------------------------------
          _t |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
main         |
        year |  -.1229512   .0668619    -1.84   0.066    -.2539981    .0080958
         age |   .0288597   .0134588     2.14   0.032      .002481    .0552384
   1.surgery |  -1.751567   .6744632    -2.60   0.009    -3.073491   -.4296435
-------------+----------------------------------------------------------------
tvc          |
     surgery |   .0022277   .0011025     2.02   0.043     .0000669    .0043886
------------------------------------------------------------------------------
Note: Variables in tvc equation interacted with _t.
```

L'intéraction $surgery \times t$ est ici significative ($p < 0;05$). On retrouve le résultat du test sur les résidus de Schoenfeld.

Intreprétation:

- Le paramètre (logHR) pour surgery donne le risque ratio au début de l'exposition au risque ($t = 0 + \epsilon$): le risque de décéder en début d'observation est $(e^{-1.27} - 1) \times 100 = -82\%$ plus faible pour les personnes qui ont eu un pontage avant leur inscription dans le registre.
- Le terme d'intéraction étant positif, le gain en survie pour les personnes qui ont eu un pontage va diminuer avec le temps. Le RR augmente donc avec le temps.

t	Calcul	Risk ratio
$0 + \epsilon$	$e^{-1.27+0.002\times0}$	0.28
1	$e^{-1.27+0.002\times1}$	0.281
2	$e^{-1.27+0.002\times2}$	0.282
.	.	
.	.	
10	$e^{-1.27+0.002\times10}$	0.286
100	$e^{-1.27+0.002\times100}$	0.34
365	$e^{-1.27+0.002\times365}$	0.58
730	$e^{-1.27+0.002\times365}$	1.20

Que faire si l'hypothèse n'est pas respectée?

- Ne rien faire, on interprète le risque ratio comme un ratio moyen pendant la durée d'observation (P.Allison). Difficement soutenable pour l'analyse des effets cliniques , elle peut être envisagée dans d'autres domaines de recherche. Attention au nombre de variables qui ne respecte pas l'hypothèse, l'estimation de la baseline du risque pourrait être sensiblement affectée. Il convient tout de même lors de l'interprétation de préciser les variables qui seront analysées sous cette forme "moyenne".

- Utiliser la méthode dite de "Cox stratifiée" (non traitée). Utile si l'objectif est de présenter des fonctions de survie ajustées, et si une seule covariable (binaire) présente un problème. Les RR ne sont donc pas estimés pour la variable.

- Introduire une interaction avec la durée comme précédemment. Cela peut permettre d'enrichir le modèle au niveau de l'interprétation. Valable si peu de covariables présentent des problèmes de stabilité des RR. Attention tout de même à la forme de la fonction, dans l'exemple on a contraint l'effet d'intéraction à être linéaire (strictement proportionnelle), ce qui est une hypothèse plutôt forte.

- Utiliser un modèle alternatif: modèles paramétriques de type PH, en particulier le modèle "flexible" de **Parmar-Royston** (non traité) ou un **modèle à temps discret**.

- Utiliser un modèle non paramétrique additif dit d'*Aalen* ou une de ses variantes (non traité).

Remarque finale sur l'estimation du modèle de Cox

Le modèle a été estimé par la méthode de la vraisemblance partielle. On peut montrer que le modèle de Cox est estimable à partir d'un modèle de Poisson. Cette estimation est appelée "Constant Piecewise Exponential PH model".

```
Iteration 0:   log likelihood = -393.44892
Iteration 1:   log likelihood = -347.00068
Iteration 2:   log likelihood = -345.06277
Iteration 3:   log likelihood = -344.95446
Iteration 4:   log likelihood = -344.95332
Iteration 5:   log likelihood =  -344.9532
Iteration 6:   log likelihood = -344.95318

Poisson regression                              Number of obs     =      3,573
                                                LR chi2(90)       =     122.42
                                                Prob > chi2       =     0.0131
Log likelihood = -344.95318                     Pseudo R2         =     0.1507

------------------------------------------------------------------------------
          _d |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-------------+----------------------------------------------------------------
        year |  -.1195204    .067374    -1.77   0.076     -.251571    .0125302
         age |   .0295531    .013535     2.18   0.029      .003025    .0560811
     surgery |    -.98486   .4363162    -2.26   0.024    -1.840024   -.1296961
             |
       stime |
          2  |   .4223592   1.154708     0.37   0.715    -1.840826    2.685544
          3  |   .0495983   1.154704     0.04   0.966     -2.21358    2.312776
          5  |   -.828855   1.224781    -0.68   0.499    -3.229383    1.571673
          6  |  -.9922643   1.224779    -0.81   0.418    -3.392786    1.408258
          8  |  -1.940546   1.414215    -1.37   0.170    -4.712356    .8312648
```

9	-2.03868	1.414233	-1.44	0.149	-4.810526	.7331649
11	-12.59255	2179.957	-0.01	0.995	-4285.23	4260.045
12	-2.30438	1.414226	-1.63	0.103	-5.076213	.4674526
16	-1.481512	1.154713	-1.28	0.199	-3.744708	.7816839
17	-2.591968	1.41426	-1.83	0.067	-5.363868	.1799312
18	-2.642535	1.414254	-1.87	0.062	-5.414421	.1293516
21	-2.095489	1.224819	-1.71	0.087	-4.496091	.3051133
28	-3.055745	1.414246	-2.16	0.031	-5.827616	-.2838729
30	-3.103495	1.41426	-2.19	0.028	-5.875395	-.3315961
31	-13.89462	2179.957	-0.01	0.995	-4286.532	4258.743
32	-3.144133	1.414253	-2.22	0.026	-5.916018	-.3722474
35	-3.219157	1.414258	-2.28	0.023	-5.991053	-.447262
36	-3.227893	1.414267	-2.28	0.022	-5.999806	-.4559796
37	-3.246139	1.414263	-2.30	0.022	-6.018042	-.4742351
39	-3.26923	1.414303	-2.31	0.021	-6.041213	-.4972472
40	-2.581465	1.224839	-2.11	0.035	-4.982106	-.1808239
43	-3.311454	1.414341	-2.34	0.019	-6.083512	-.5393966
45	-3.327473	1.414407	-2.35	0.019	-6.099661	-.5552857
50	-3.421206	1.414399	-2.42	0.016	-6.193377	-.6490357
51	-3.425081	1.414444	-2.42	0.015	-6.197341	-.6528208
53	-3.44536	1.414475	-2.44	0.015	-6.21768	-.673039
58	-3.514664	1.414489	-2.48	0.013	-6.287011	-.7423175
61	-3.543748	1.414557	-2.51	0.012	-6.316229	-.7712681
66	-3.602062	1.414546	-2.55	0.011	-6.374522	-.8296028
68	-2.90779	1.225106	-2.37	0.018	-5.308954	-.5066257
69	-3.580111	1.414549	-2.53	0.011	-6.352577	-.8076461
72	-2.914206	1.22505	-2.38	0.017	-5.31526	-.5131524
77	-3.624716	1.414601	-2.56	0.010	-6.397284	-.8521489
78	-3.593983	1.414779	-2.54	0.011	-6.366898	-.8210686
80	-3.597845	1.414765	-2.54	0.011	-6.370734	-.8249558
81	-3.589639	1.414745	-2.54	0.011	-6.362489	-.8167895
85	-3.598044	1.414948	-2.54	0.011	-6.371291	-.824798
90	-3.62163	1.415099	-2.56	0.010	-6.395173	-.8480873
96	-3.658159	1.415134	-2.59	0.010	-6.43177	-.884548
100	-3.672641	1.415162	-2.60	0.009	-6.446308	-.8989739
102	-3.662767	1.415232	-2.59	0.010	-6.436571	-.8889631
109	-14.65089	2179.957	-0.01	0.995	-4287.288	4257.986
110	-3.704316	1.415125	-2.62	0.009	-6.47791	-.9307209
131	-14.68697	2179.957	-0.01	0.995	-4287.324	4257.95
149	-3.976368	1.415012	-2.81	0.005	-6.749742	-1.202995
153	-3.97938	1.414995	-2.81	0.005	-6.752718	-1.206041
165	-4.013449	1.415156	-2.84	0.005	-6.787104	-1.239793
180	-15.09339	2179.957	-0.01	0.994	-4287.731	4257.544
186	-4.112806	1.414994	-2.91	0.004	-6.886144	-1.339468
188	-4.11316	1.414915	-2.91	0.004	-6.886342	-1.339978
207	-4.178467	1.414929	-2.95	0.003	-6.951678	-1.405256
219	-4.206547	1.41493	-2.97	0.003	-6.97976	-1.433334
263	-4.342286	1.415099	-3.07	0.002	-7.11583	-1.568742
265	-16.10078	2179.957	-0.01	0.994	-4288.738	4256.536
285	-3.688074	1.225534	-3.01	0.003	-6.090076	-1.286072
308	-4.409256	1.414925	-3.12	0.002	-7.182459	-1.636054
334	-4.432237	1.415143	-3.13	0.002	-7.205866	-1.658607
340	-4.422918	1.415095	-3.13	0.002	-7.196453	-1.649383
342	-4.365805	1.41511	-3.09	0.002	-7.13937	-1.592239
370	-16.64142	2179.957	-0.01	0.994	-4289.279	4255.996

397	-16.53454	2179.957	-0.01	0.994	-4289.172	4256.103
427	-16.28492	2179.957	-0.01	0.994	-4288.922	4256.352
445	-16.76689	2179.957	-0.01	0.994	-4289.404	4255.87
482	-15.8041	2179.957	-0.01	0.994	-4288.441	4256.833
515	-16.91429	2179.957	-0.01	0.994	-4289.552	4255.723
545	-16.10426	2179.957	-0.01	0.994	-4288.742	4256.533
583	-4.641434	1.415524	-3.28	0.001	-7.41581	-1.867057
596	-16.41019	2179.957	-0.01	0.994	-4289.047	4256.227
620	-17.07029	2179.957	-0.01	0.994	-4289.708	4255.567
670	-17.14785	2179.957	-0.01	0.994	-4289.785	4255.489
675	-4.631958	1.416377	-3.27	0.001	-7.408006	-1.855911
733	-4.60698	1.416405	-3.25	0.001	-7.383082	-1.830878
841	-17.05138	2179.957	-0.01	0.994	-4289.689	4255.586
852	-4.566243	1.417712	-3.22	0.001	-7.344907	-1.787579
915	-17.40169	2179.957	-0.01	0.994	-4290.039	4255.236
941	-17.34105	2179.957	-0.01	0.994	-4289.978	4255.296
979	-4.426862	1.419414	-3.12	0.002	-7.208862	-1.644862
995	-4.401387	1.418922	-3.10	0.002	-7.182422	-1.620352
1032	-4.390393	1.418666	-3.09	0.002	-7.170928	-1.609859
1141	-16.4898	2179.957	-0.01	0.994	-4289.127	4256.148
1321	-17.02179	2179.957	-0.01	0.994	-4289.659	4255.616
1386	-4.427898	1.41857	-3.12	0.002	-7.208243	-1.647553
1400	-17.74095	2179.957	-0.01	0.994	-4290.378	4254.896
1407	-17.17352	2179.957	-0.01	0.994	-4289.811	4255.464
1571	-18.15173	2179.957	-0.01	0.993	-4290.789	4254.486
1586	-18.39765	2179.957	-0.01	0.993	-4291.035	4254.24
1799	-18.08037	2179.957	-0.01	0.993	-4290.718	4254.557
_cons	2.482922	4.946271	0.50	0.616	-7.211591	12.17744
ln(stime)	1	(exposure)				