

se dieser In-vitro-Untersuchungsreihe kann eine Kürzung der Purge Line von 140 cm auf Längen von 120 cm, 100 cm, 75 cm und 60 cm ohne nachteilige Auswirkung auf die Effektivität der DBT vorgenommen werden.

Interessenkonflikt

Diese Arbeit beruht auf Daten, die im Rahmen einer Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades Bachelor of Science (B.Sc) an der Hochschule Furtwangen University, Villingen-Schwenningen, Molekulare und technische Medizin, erhoben wurden.

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Danksagung

Der Aufbau eines In-vitro-Kreislaufs wurde durch eine Sachmittelspende der Fa. Kardialgut unterstützt.

Erklärung

In dem vorliegenden Artikel wird darauf verzichtet, bei Personenbezeichnungen sowohl die männliche als auch die weibliche

Form zu nennen. Die männliche Form gilt in allen Fällen, in denen dies nicht explizit ausgeschlossen wird, für beide Geschlechter.

Literatur

1. Kurusz, M, Butler BD. Bubbles and bypass: an update. *Perfusion* 2004, 19 Suppl 1, 49-55. <https://doi.org/10.1191/0267659104pf7200a>
2. Myers GJ, Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *The journal of extracorporeal technology* 2017, 49(3), 174-181.
3. Muth CM, Shank ES. Gas embolism. *The New England journal of medicine* 2000, 342(7), 476-482. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002173420706>
4. Borger MA, Peniston CM, Weisel RD, Vasiliou M, Green RE, Feindel CM. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2001, 121(4), 743-749. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.112526>
5. Schönburg M, Ziegelhoeffer T, Kraus B, Mühling A, Heidt M, Taborski U, Gerriets T, Roth M, Hein, S, Urbanek S, Klövekorn WP. Reduction of gaseous microembolism during aortic valve replacement using a dynamic bubble trap. *General physiology and biophysics* 2006, 25(2), 207-214.
6. Göritz S, Schelkle H., Rein JG, Urbanek S. Dynamic bubble trap can replace an arterial filter during cardiopulmonary bypass surgery. *Perfusion* 2006, 21(6), 367-371. <https://doi.org/10.1177/0267659106070564>
7. El Shazly J, Gerriets T, Hennig J, Butz M, Kastaun S, Wiedenroth CB, Schoenburger M, Wollenschlaeger M, Bachmann G, Guth S, & Juenemann M. Neuroprotective effects of dynamic bubble trap use in patients undergoing pulmonary endarterectomy: a two-arm randomized controlled trial. *Journal of thoracic disease* 2021, 13(10), 5807-5817. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-831>

Die Perfusionologie 2024(3): 90–92 | <https://doi.org/10.47624/dp.033.WAKC2780>

Die Perfusionologie stellt in der Rubrik Tutorials in Folge relevante Methoden für wissenschaftliche Arbeiten zur klinischen Perfusion und technischen Medizin vor.

TUTORIAL

Statistik Teil 11: Analyse der Überlebenszeit



Prof. Dr. Matthias Kohl
Department of Medical and Life Sciences
Institute of Precision Medicine
Hochschule Furtwangen
Jakob-Kienzle-Str. 17, 78054 Villingen-Schwenningen (Germany)
Phone: +49 (0) 7720 307-4635
E-Mail: matthias.kohl@hs-furtwangen.de
www.hs-furtwangen.de · www.life-data-science.org

M. Kohl, F. Münch

Einführung

Das wichtigste Ziel in der Medizin ist das Überleben der Patient:innen. Gerade bei schwerwiegenden Erkrankungen wie etwa Krebs geht es darum, mit einer Behandlung ein möglichst langes Überleben der Patient:innen zu erreichen. Entsprechend werden Behandlungen meist dahingehend miteinander verglichen, wie lange die Patient:innen nach der Behandlung weiterleben. In diesem Tutorial werden wir uns mit statistischen Methoden für eine solche Überlebenszeitanalyse beschäftigen. Die hier vorgestellten Verfahren eignen sich aber nicht nur für die Analyse des Überlebens, sondern generell für alle Situationen, in denen das Auftreten eines Ereignisses von Interesse ist. Beispiele sind etwa die Zeit bis zum Wiederauftreten einer

Fazitbox

Pro und Contra Analyse der Überlebenszeit:

Pro

- Mit Hilfe linearer Rangtests und der Cox-Regression lassen sich die Überlebenszeiten von zwei oder mehr Gruppen miteinander vergleichen, wobei auch die zensierten Beobachtungen in die Berechnungen einfließen.
- Die Cox-Regression ermöglicht es außerdem, weitere Variablen in die Analyse einzuschließen, wie man dies auch bei anderen Regressionsverfahren kennt.

Contra

- Die Annahme von konstanten Risikoverhältnissen (proportionalen Hazards) stellt eine zu beachtende Einschränkung dar, die im Rahmen der statistischen Analyse geprüft werden sollte. Ist diese Annahme verletzt, sind sorgfältige Überlegungen notwendig, um eine geeignete Analysemethode auszuwählen.

Erkrankung oder die Zeit bis zur ersten Reparatur oder dem Austausch einer Prothese. Ähnlich wie in den vorangegangenen Tutorien [1–3] werden wir uns mit dem k-Stichprobenfall ($k \geq 1$) befassen und werden alle Tests anhand von realen Daten demonstrieren.

Überlebenszeit

Wir sprechen im Folgenden immer von Überlebenszeit, wobei wir auch allgemeiner von Ereigniszeit sprechen könnten. Unser Studienziel ist in diesem Fall, das Leben der Patient:innen

bis zu deren Versterben nachzuverfolgen. Aus finanzieller oder auch ethischer Sicht sind Studien aber zeitlich begrenzt. Dies führt in der Regel dazu, dass wir nicht von allen Patient:innen die Überlebenszeit ermitteln können, da zumindest ein Teil der Patient:innen über die Studiendauer hinaus überlebt. Bei diesen Patient:innen wissen wir dann nur, dass diese zum Ende der Studie noch lebten. Das Versterben dieser Patient:innen liegt jenseits (rechts) von unserer vorgegebenen Grenze (Studierende). Man nennt dies eine (rechte) Zensierung (vgl. Abschnitt 8.7.1 in [4]). Auch wenn wir von diesen Patient:innen die genaue Überlebenszeit nicht kennen, dürfen wir diese Patient:innen nicht aus der Analyse ausschließen oder die Zensierungszeit als Überlebenszeit annehmen. Beides würde zu einer Unterschätzung der Überlebenszeit, also zu einem Bias führen [5]. Die wichtigsten Funktionen für die Überlebensanalyse sind die Überlebens- und die Hazardfunktion. Ist T die Lebenszeit (Zeit bis zum Tod), so entspricht die Überlebensfunktion S der Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient (allgemeiner: ein Individuum einer Population) eine Lebenszeit T hat, welche länger als ein vorgegebener Zeitpunkt t ist; d. h.:

$$S(t) = P(T > t) \in [0, 1]$$

wobei P die Wahrscheinlichkeit bezeichnet. Die **kumulative Hazardfunktion** H ist dann:

$$H(t) = -\ln(S(t)) (\geq 0)$$

und die **Hazardfunktion** h entspricht deren Ableitung: $h(t) = H'(t)$. Die Hazardfunktion beschreibt die Sterberate, also die Rate genau zum Zeitpunkt t zu versterben. Als Hazardfunktionen kommen nur nicht-negative Funktionen ($h(t) \geq 0$) in Frage, deren Integral unendlich ist. Dies ergibt sich daraus, dass die Überlebensfunktion S endlich und monoton fallend ist und Werte im Intervall $[0, 1]$ annimmt. Die Überlebensfunktion $S(t)$ wird somit für wachsendes t immer kleiner und ist irgendwann 0. Hieraus folgt, dass die kumulative Hazardfunktion $H(t)$ nicht-negativ und monoton wachsend ist und für wachsendes t irgendwann unendlich ist (vgl. Abschnitt 8.7 in [4]).

Vergleicht man das Überleben von zwei Gruppen, so kann man hierfür das Verhältnis der Hazards, die sogenannte Hazardrate, heranziehen. Die **Hazardrate** entspricht demnach dem relativen Risiko zu versterben [5].

Im Fall $k = 1$ vergleichen wir die Überlebensfunktion S einer Gruppe mit der Überlebensfunktion einer Standardpopulation S_0 [6]. Wir erhalten die Nullhypothese

$$H_0: S = S_0$$

Im Fall $k \geq 2$ führt uns dies auf die folgende Nullhypothese

$$H_0: S_1 = \dots = S_k$$

Die Alternative lautet entsprechend, dass mindestens zwei Gruppen unterschiedliche Überlebensfunktionen aufweisen. Die Gruppen sind hierbei unabhängig voneinander. Im Fall von zwei Gruppen können wir für die Analyse den sogenannten Logrank-Test verwenden [7]. Allgemein kommen hierfür sogenannte lineare Rangtests zum Einsatz. Hierzu zählt auch der Logrank-Test als ein Spezialfall [8]. Eine sehr flexible Alternative zu den Rangtests stellt die Cox-Regression dar, welche es zudem ermöglicht, weitere Variablen in die Analyse einzuschließen [9]. Bei diesen Analysemethoden ist zu beachten, dass die Hazardrate über die Zeit als konstant vorausgesetzt wird. Man spricht daher auch von proportionalen Hazards,

und die Cox-Regression wird auch als „proportional hazards regression“ bezeichnet [5]. Konkret bedeutet dies, dass sich die Hazards zwar über die Zeit verändern können, dass deren Verhältnis aber über die Zeit konstant ist. Ist diese Annahme verletzt, gibt es eine Reihe von alternativen Methoden, die man verwenden kann [10]. Die Auswahl eines geeigneten Verfahrens erfordert sorgfältige Überlegungen und geht deutlich über die Zielstellung dieses Tutorials hinaus.

Wir verzichten auf die Demonstration des 1-Stichprobenfalls, da wir hierfür eine entsprechend passende Standardpopulation (Alter, Geschlecht, etc.) definieren müssten.

2-Stichprobenfall

Wir betrachten einen Datensatz zum Einsatz verschiedener Kardioplegieverfahren bei Säuglingen bis 12 kg Körpergewicht, die mit Herz-Lungen-Maschine operiert wurden. Es handelt sich hierbei um Daten aus dem Zeitraum Januar 2014 bis Juli 2021. Die Patient:innen wurden nachverfolgt und falls diese verstarben, das Todesdatum erhoben. Wir vergleichen die zwei Kardioplegieverfahren Custodiol (CCC) mit 333 OPs und Calafiore (MBC) mit 556 OPs. In der CCC-Gruppe verstarben im Beobachtungszeitraum 26 Kinder (7,8 %), in der MBC-Gruppe 54 Kinder (9,7 %). Die Daten dienen nur zur Demonstration der Vorgehensweise. Die Patient:innen wurden nicht weiter stratifiziert und die Analysen auch nicht auf den Herzfehler und die Operation adjustiert. Daher müssen die Ergebnisse mit großer Vorsicht interpretiert werden und es sollten keine voreiligen Rückschlüsse auf die angewandten Kardioplegieverfahren gezogen werden. Wir verwenden für die Berechnungen das R Paket survival [11]. Der Logrank-Test ergibt einen p-Wert von 0,093, die Cox-Regression einen p-Wert von 0,095 (Wald-Test). Im Fall der Cox-Regression gibt es verschiedene Möglichkeiten, den Gruppenunterschied zu testen. Wählt man den sogenannten Score-Test, so ist das Ergebnis identisch zum Logrank-Test. Als dritte Möglichkeit kann auch ein sogenannter Likelihood-Verhältnistest gewählt werden. Dieser Test ergibt in unserem Fall einen p-Wert von 0,088. Wir erhalten folglich keinen signifikanten Unterschied bei der Überlebenszeit für die beiden Kardioplegieverfahren. Die geschätzte Hazardrate für MBC im Vergleich zu CCC liegt bei 1,51 und das 95 %-Konfidenzintervall (CI95) ist 0,93–2,44.

Zur Überprüfung der Annahme von proportionalen Hazards verwenden wir die grafische Darstellung der Überlebensfunktionen, wobei die Kurven üblicherweise mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt werden. Alternativ kann hierzu auch der Fleming-Harrington-Schätzer verwendet werden, der sich aus dem Nelson-Aalen-Schätzer für die kumulative Hazardfunktion ableitet (vgl. Abschnitt 8.7.1 in [4]). Sollten sich die Kurven der Überlebensfunktionen schneiden, muss man davon ausgehen, dass die Annahme von proportionalen Hazards nicht erfüllt ist [5]. Da wir in Abbildung 1 keine Überschneidung der Kurven sehen, können wir davon ausgehen, dass in unserem Fall die Annahme zutrifft.

Die senkrechten Striche in den Kurven in Abbildung 1 stehen für zensierte Daten. In unserem Beispiel ist der Großteil der Beobachtungen zensiert. Üblicherweise wird auch der Median der Überlebenszeit angegeben. Dies ist in unserem Fall nicht

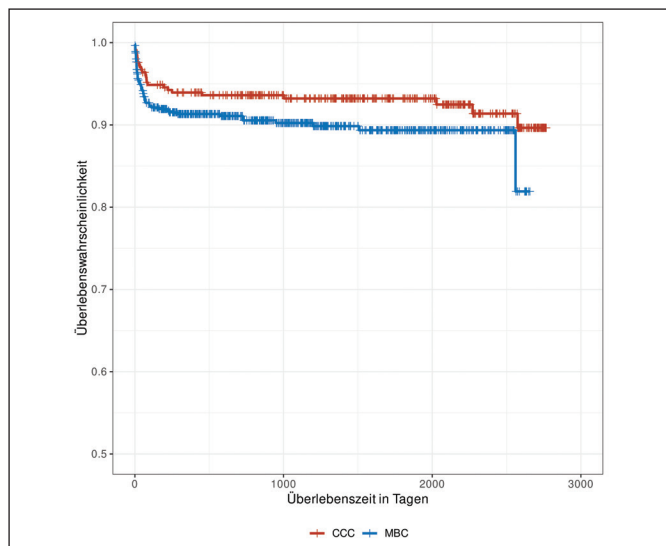


Abb.1: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für 333 Patient:innen mit CCC und 556 Patient:innen mit MBC (erstellt mit dem Paket ggsurvfit [12] der Statistiksoftware R [13])

möglich, da jeweils noch mehr als 50 % der Patient:innen am Leben waren. Die Überlebensrate nach einem Jahr beträgt im Fall des CCC-Verfahrens 93,9 % (CI95: 91,4–96,5 %) und im Fall des MBC-Verfahrens 91,3 % (CI95: 89,0–93,7%).

k-Stichprobenfall

Wir erweitern die Analyse aus dem 2-Stichprobenfall, indem wir zusätzlich die Möglichkeiten einer gemischten Anwendung von CCC und MBC (mix) betrachten sowie den Fall einer OP am schlagenden Herzen (BH). Die beiden Gruppen bestehen aus 57 (mix) und 115 (BH) Patient:innen, wobei im Fall von mix 3 (5,3 %) und im Fall von BH 15 (13,0 %) Patient:innen verstorben sind. Auch in diesem Gruppenvergleich fehlt die Adjustierung auf das Krankheitsbild, was bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden muss. Wir verwenden für die Berechnungen wieder das R Paket survival [11]. Im Fall des Logrank-Tests ergibt sich ein p-Wert von 0,145. Im Fall der Cox-Regression erhalten wir $p = 0,146$ (Score-Test), $p = 0,153$ (Wald-Test) und $p = 0,140$ (Likelihood-Verhältnistest). Wir erhalten demnach erneut keinen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenszeiten. Jedoch zeigt die Darstellung der Überlebenskurven in Abbildung 2, dass es eine Überschneidung bei den Kurven für MBC und BH gibt. Das Risiko, kurz nach der OP zu versterben, ist im vorliegenden Datensatz im Fall von MBC größer als im Fall von BH. Nach einer gewissen Zeit kehrt sich dieser Zusammenhang um und BH weist ein höheres Risiko zu versterben auf als MBC. Dies könnte aber auch ein zufälliges Ergebnis sein, da sehr viele Zensierungen vorliegen und nur sehr wenige Todesfälle beobachtet wurden.

Erneut können wir die mediane Überlebenszeit nicht angeben, da in allen vier Gruppen deutlich mehr als 50 % der Patient:innen noch am Leben waren. Die Überlebensrate nach einem Jahr beträgt im Fall von mix 94,6 % (CI95: 88,9–100 %) und im Fall von BH 89,2 % (CI95: 83,6–95,2 %).

Im k-Stichprobenfall ($k > 2$) sollte bei einem signifikanten Ergebnis mit Hilfe von Post-hoc-Tests [2] in Form von paarweisen Logrank-Tests bzw. Cox-Regressionen genauer untersucht werden, welche der Gruppen sich in welcher Weise signifikant unterscheiden.

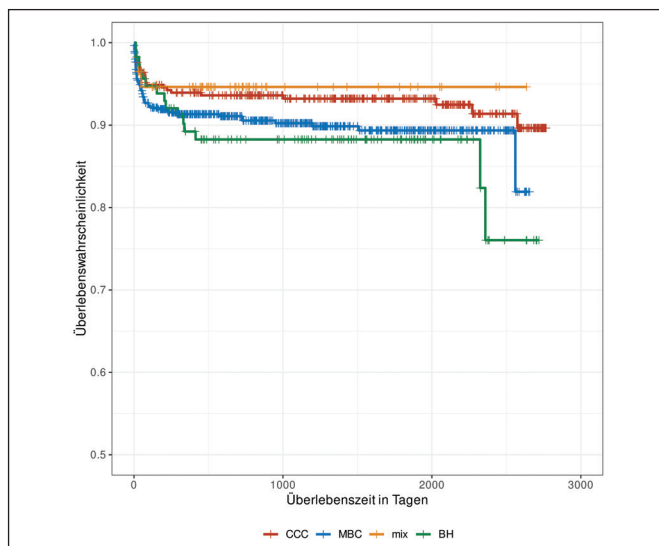


Abb. 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für 333 Patient:innen mit CCC, 556 Patient:innen mit MBC, 57 Patient:innen mit mix und 115 Patient:innen mit BH (erstellt mit dem Paket ggsurvfit [12] der Statistiksoftware R [13])

Zusammenfassung

Die Überlebenszeitanalyse oder allgemeiner die Ereigniszeitanalyse stellt ein wichtiges Hilfsmittel in der medizinischen Forschung dar. Mit Hilfe von Logrank-Tests oder der Cox-Regression lassen sich die Überlebenszeiten von zwei oder mehr Gruppen miteinander vergleichen und die entsprechenden Hazardraten bestimmen. Im Fall der Cox-Regression können auch noch weitere Variablen in die Analyse aufgenommen werden.

Ein besonderes Augenmerk ist bei der Überlebenszeitanalyse auf die Annahme von proportionalen Hazards zu legen. Schneiden sich die Überlebenskurven, so muss man davon ausgehen, dass diese Annahme verletzt ist. In diesem Fall sind sorgfältige Überlegungen nötig, um eine geeignete Analyse-methode zu identifizieren.

Literatur

- Kohl M, Münch F (2023). Statistik Teil 8: t-Tests und Alternativen. Kardiotechnik, 2023(4): 143-147.
- Kohl M, Münch F (2024). Statistik Teil 9: Die 1-Weg ANOVA. Die Perfusion, 2024(1): 15-20.
- Kohl M, Münch F (2024). Statistik Teil 10: Wichtige Tests für nominale Merkmale. Die Perfusion, 2024(2): 57-62.
- Hedderich J, Sachs L (2020). Angewandte Statistik. Methodensammlung mit R. 17. Auflage, Springer-Verlag.
- Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011). Survival analysis - part 15 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int 108(10): 163-9. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0163>.
- Finkelstein DM, Muzikansky A, Schoenfeld DA (2003). Comparing survival of a sample to that of a standard population. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 95(19): 1434-1439. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg052>
- Mantel N (1966). Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemotherapy Reports. 50 (3): 163-70.
- Harrington DP, Fleming TR (1982). A class of rank test procedures for censored survival data. Biometrika 69(3): 553-566. <https://doi.org/10.1093/biomet/69.3.553>.
- Cox DR (1972). Regression Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society, Series B. 34 (2): 187-220. <https://www.jstor.org/stable/2985181>.
- Bardo M, Huber C, Benda N, Brugger J, Fellingner T, Galaune V, Heinz J, Heinzl H, Hooker AC, Klinglmueller F, König F, Mathes T, Mittlböck M, Posch M, Ristl R, Friede T (2024). Methods for non-proportional hazards in clinical trials: A systematic review. Stat Methods Med Res. 33(6): 1069-1092. <https://doi.org/10.1177/09622802241242325>.
- Therneau TM, Grambsch PM (2000). Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer, New York.
- Sjoberg D, Baillie M, Fruechtenicht C, Haesendonckx S, Treis T (2024). ggsurvfit: Flexible Time-to-Event Figures. R package version 1.1.0.
- R Core Team (2024). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>