Analyse von Ereigniszeiten

- **Klinische Fragestellungen:**
  - Erfolgsaussichten einer neuen Therapie?
  - Progressionsfreie Überlebenszeit?
  - Prognose bei einer Erkrankung?
  - Zeit von einer Erkrankung bis zur Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit.

- **Ereigniszeiten**
  - sind individuelle „Intervall-Längen“
  - von Startereignis (definiert Intervallanfang)
    - z.B. Randomisation, Diagnose, operativer Eingriff, erste Verabreichung der Studienmedikation
  - bis Ziel-/Endereignis (definiert Intervallende)
    - z.B. Tod, Progression, Auftreten einer Erkrankung, Auftreten einer UAW, völlige Genesung

Eigenschaften von Ereigniszeiten

- Für einige Pat. nur **unvollständige Beobachtungen** der „tatsächlichen“ Überlebenszeit möglich, d.h. bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit wird **das interessierende Ereignis nicht bei allen Pat. beobachtet**.

- Zielvariable kann nicht zu einem festen Zeitpunkt erhoben werden.

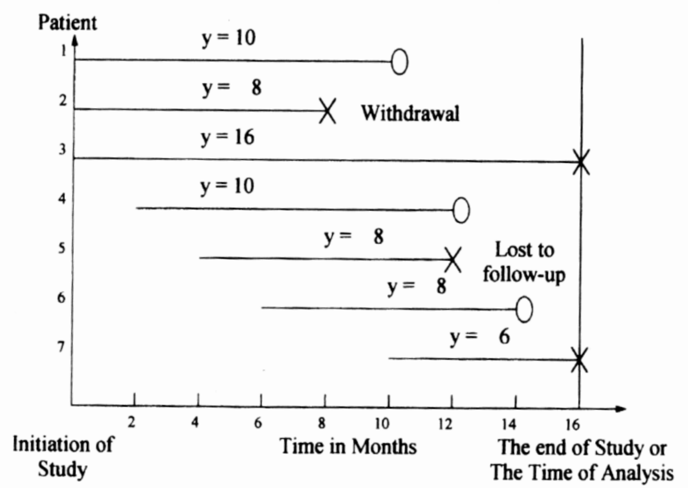


Figure 10.2.1 Censoring pattern in calender time. ○: event; ×: censored.

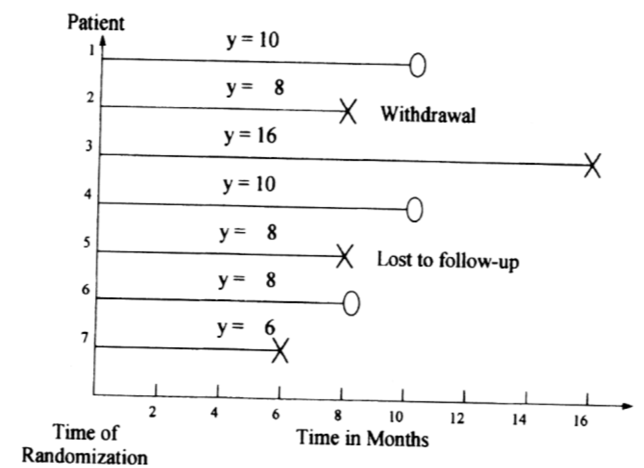


Figure 10.2.2 Censoring pattern in duration of treatment. ○: event; ×: censored.

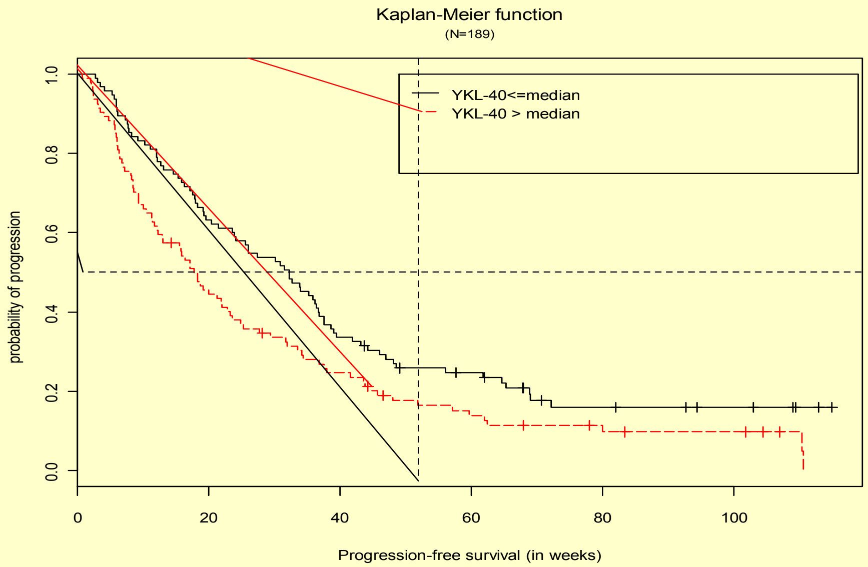
Spezielle Begriffe: Ereigniszeiten

- **Zensierung:**
  - Man weiß, dass das interessierende Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht eingetreten ist. Man weiß aber nicht, ob und wann nach diesem Zeitpunkt das Ereignis eingetreten ist.
    - Studie wird beendet, bevor das interessierende Ereignis bei allen Pat. eingetreten ist.
    - Pat. widerruft seine Einwilligung zur Teilnahme.

- **Follow-up:**
  - Zeit der Nachbeobachtung

- **Drop-out:**
  - Pat. scheidet vor Beendigung der Studienphase aus der Studie aus

Kaplan-Meier Kurve



- Ablesen spezifischer Ereignisraten
  - 1-Jahres-, 2-Jahres-, 5-Jahres-Überlebensrate

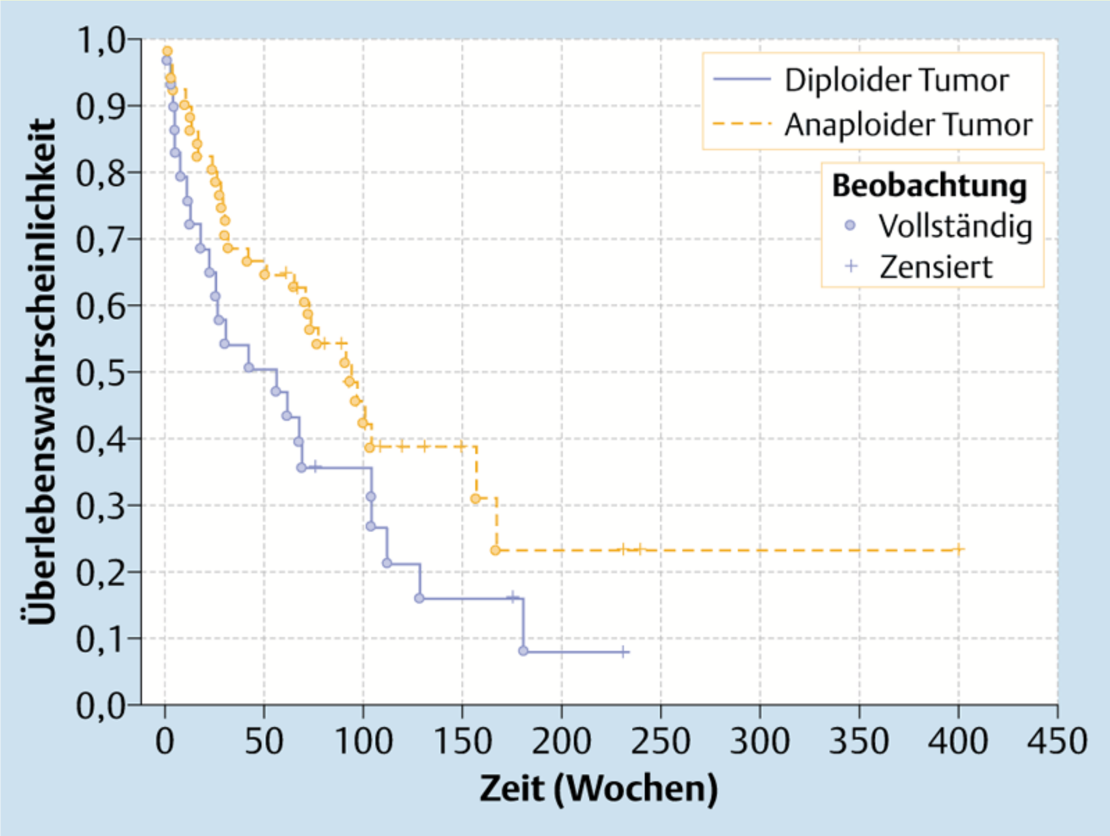
- Ablesen spezifischer Ereigniszeiten
  - Mediane Überlebenszeit, mediane Zeit bis zum Eintritt des interessierenden Ereignisses
    - 50% der Ereigniszeiten sind länger
    - 50% der Ereigniszeiten sind kürzer
    - Y-Achse 0.5 oder 50% und Schnittpunkt mit Kaplan-Meier Kurve bestimmen.

Log-Rang-Test (engl. Log-Rank-Test)

- Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse
- einfacher Gruppenvergleich in klinisch-therapeutischen Studien
- Nichtparametrischer Test
- Überprüft, ob das Risiko des interessierenden Ereignisses in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist.
- Idee: Falls Nullhypothese richtig, treten die Ereignisse in zufälliger Reihenfolge unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit auf.
- Vergleich: Unterschied zwischen beobachteter und erwarteter Anzahl an Ereignissen

Log-Rang-Test: Beispiel

- N=80 Pat. mit Zungenkrebs
  - N=52 anaploides DNA Tumorprofil
  - N=28 mit diploidem DNA Tumorprofil



Zeit: Diagnose bis Tod

p=0.099

→ bei einem Signifikanz-niveau von 5% kann ein unterschiedl. Risiko in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden.

Diskrete Verteilung: Binomialvtlg.

- Betrachte ein Experiment mit **zwei möglichen Ergebnissen**
  - „Erfolg“ und „Misserfolg“
- Die **Erfolgswahrscheinlichkeit** sei **p**
- Führe das Experiment **n** mal unabhängig durch.
- Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit für k Erfolge?
- Bezeichnung: Bin(n,p)

Diskrete Verteilung: Binomialvtlg.

- Betrachte jeweils n Wiederholungen:
  - Faire Münze, $p=1/2$, X= Anzahl Kopf
  - Unfaire Münze, z.B. $p=0.4$, X= Anzahl Kopf
  - Fairer Würfel, $p=1/6$, X= Anzahl Einsen

Definition: Binomialvtlg.

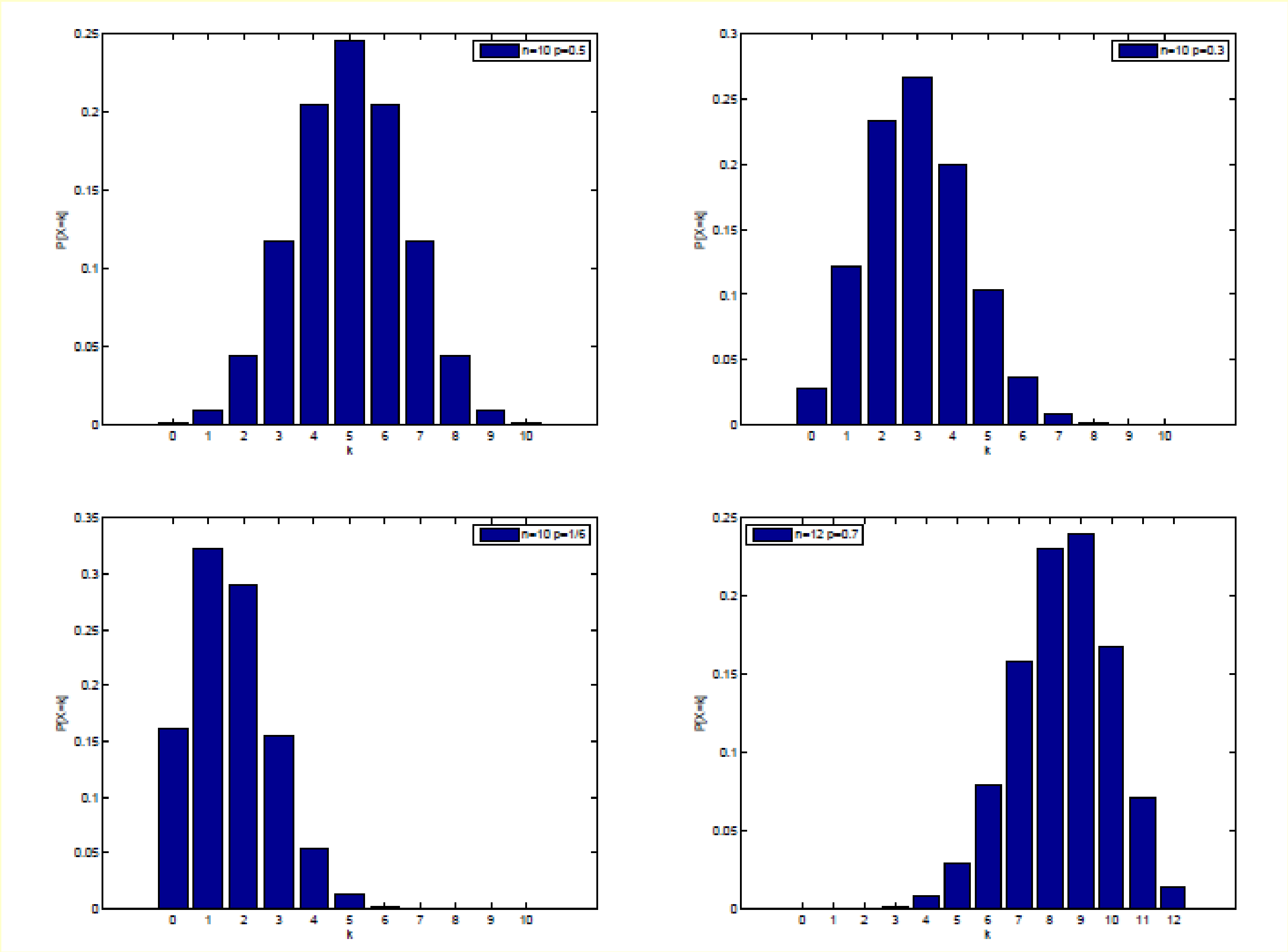
- Bei einer Serie von n unabhängigen Experimenten mit einer Erfolgswahrscheinlichkeit p ($0 \leq p \leq 1$) ist die Verteilung der Anzahl X der Erfolge gegeben durch:

$$P[X = k] = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k}$$

- Man sagt X ist **binomialverteilt mit Parametern n und p.**
- Schreibweise: X~Bin(n,p)

- Dabei heißt: $\binom{n}{k} = \frac{n!}{k!(n-k)!}$ **Binomialkoeffizient.**

Beispiel: Binomialvtlg.



Beispiel: Binomialvtlg.

Annahme: X~ Bin (10,0.5)

X	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
P(X)	0.001	0.01	0.04	0.12	0.21	0.25	0.21	0.12	0.04	0.01	0.001

Binomialverteilung: Eigenschaften

- Sei X~Bin(n,p)
  - Erwartungswert: np
  - Varianz: np(1-p)

- Bei genügend großer Anzahl an Wiederholungen nähert sich die Binomialverteilung der Normalverteilung an.
  - Faustregel: $np(1-p) \geq 9$

Binomialverteilung: Beispiele

- Die Wahrscheinlichkeit einer schweren Blutung bei einer Biopsie aus der Schilddrüse sei 0.008.
  - Wie lautet der Erwartungswert für die absolute Häufigkeit dieses Zwischenfalls bei 120 Behandlungen?
    - $X \sim Bin(120, 0.008) \rightarrow E(X) = n \cdot p = 120 \cdot 0.008 = 0.96$

- Die Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Behandlung erfolgreich ist, sei 0.8. Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass von 5 Behandlungen genau 3 erfolgreich sind?
    - $X \sim Bin(5, 0.8)$

$$P[X=3] = \binom{5}{3} 0.8^3 (1-0.8)^{5-3} = 0.2048$$

Binomialtest: Motivation

- Ein neues Medikament soll auf den Markt gebracht werden.
  - Bedingung: Rate an UAW < 10% → P(UAW)<0.1
- Zulassungsbehörde vermutet, dass Wert zu niedrig ist und fordert eine Untersuchung an.
- Dazu werden 20 Patienten nach Einnahme des Medikamentes beobachtet.
  - Bei 6 Pat. tritt UAW auf → Rate an UAW in SP=0.3
- Mit Hilfe eines statistischen Tests soll nun überprüft werden, ob dieses Ergebnis durch Zufall zu erklären ist, oder ob es eher wahrscheinlich ist, dass die Rate tatsächlich 10% übersteigt.

Binomialtest: Hypothesen

- Vermutung: Rate der UAW zu niedrig, d.h. $P(UAW)>0.1$

- Nullhypothese: H_0: $P(UAW)\leq 0.1$
- Alternative: H_1: $P(UAW)>0.1$

- Kann H_0 abgelehnt werden, findet die Zulassungsbehörde ihre Vermutung bestätigt.

- **Problem:** Was ist eine signifikante Abweichung im Experiment, wann kann die Abweichung auch rein zufällig sein?

Binomialtest: Verteilung der Teststatistik

- **Annahme:** Rate der UAW ist 0.1
  - Berechne die Wahrscheinlichkeit bei 20 Patienten insgesamt genau 0,1,….,20 UAWs zu beobachten.
  - Anzahl an UAW ist unter H_0 binomialverteilt mit n=20 und p=0.1.

UAW	0	1	2	3	4	5	6
P(UAW)	0,12	0,27	0,29	0,19	0,09	0,03	0,01

7	8	9	...	20
0,00	0,00	0,00	...	0,00

  - P(UAW≥6)=0.01
  - D.h. die Wahrscheinlichkeit 6 UAWs oder noch mehr zu beobachten, ist sehr gering, wenn die tatsächliche Rate bei 10% liegt.

Binomialtest: Testentscheidung

- Vergleicht man die theoretische Wahrscheinlichkeit unter der Nullhypothese mit der Häufigkeit aus der Studie, kann man entscheiden, ob das Ergebnis wahrscheinlich oder unwahrscheinlich ist.

- **Problem:** Wann lehnt man die Nullhypothese ab?

- Im Beispiel ist x=6,
  - d.h. würde H_0 abgelehnt, wäre die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlentscheidung 0.01,
  - d.h. H_0 kann bei einer tolerierten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% abgelehnt werden.
  - Die Zulassungsbehörde kann davon ausgehen, dass die Rate an Nebenwirkungen signifikant zu niedrig ist.