

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

QSB1 – Tag 6

V 12-13 Überlebenszeitanalyse I

Dr. rer. med. habil. Marita Ziepert /
Dr. rer. nat. Meinhard Mende
IMISE, Universität Leipzig

imise.

Lernziele Überlebenszeitanalyse I

Am Ende der Vorlesung

- kennen Sie die Bedeutung zensierter Daten und die Gefahr informativer Zensierung,
- können Sie die Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer) berechnen und eine Kaplan-Meier-Kurve zeichnen,
- können Sie Überlebensraten und die mediane Überlebenszeit grafisch und rechnerisch ermitteln und interpretieren,
- kennen Sie den Logrank-Test und
- wissen Sie, wozu man ein Cox-Regressionsmodell verwendet.

V 12

12.1 Time-to-event-daten

Beispiel 12.1 ALL

- 21 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) wurden mit Mercaptopurin behandelt. Endpunkt: Rezidiv
- Die Tabelle zeigt, nach wieviel Monaten die Patienten ein Rezidiv erlitten:

6	6	6	6*	7	9*	10	10*
11*	13	16	17*	19*	20*	22	23
25*	32*	32*	34*	35*	-	-	-

- Ein * bedeutet, dass der Patient aus der Studie ausschied, ohne den Endpunkt zu erreichen.

Studienfrage: Wie wahrscheinlich ist es, dass ein Patient im ersten Jahr ohne Rezidiv bleibt?

Überlebenszeitdaten I

Überlebenszeitdaten sind ein besonderer Typ von Daten:

- Man beobachtet für jedes Individuum die Länge des Zeitintervalls
  - von einem Anfangszeitpunkt
  - bis zu einem Ereignis, wie z. B. Tod, Rezidiv
  - oder bis zu einer maximal möglichen Beobachtungszeit, ohne dass ein Ereignis eintritt

    ⇨ Zensierungszeitpunkt



Überlebenszeitdaten (syn. *time-to-event data*)
sind zensierte Daten

Überlebenszeitdaten II

Überlebenszeit, ist die Zeit von einem festgelegten Ausgangszeitpunkt bis zum Eintreten einer definierten Zustandsänderung, d. h. eines Ereignisses

Beispiel:

Ausgang		Ereignis	Name
lebt	→	verstorben	Überlebenszeit
in Remission	→	Rezidiv	rezidivfreie Überlebenszeit
Hüft-OP	→	Ersatz des Hüftgelenks	ersatzfreie Überlebenszeit

Hinweis:

- Festlegung des Ausgangszeitpunktes ⇨ wie z. B. ab Randomisation
- Ereignisse sollten eindeutige binäre Merkmale sein und sorgfältig ausgewählt werden

Überlebenszeitdaten III

Zensierung - Zensierte Daten:

- Eine Zensierung von Überlebenszeitbeobachtungen liegt vor, wenn für ein Individuum bei der letzten Beobachtung (noch) *kein Ereignis* eingetreten ist.
- Gründe für Zensur
  - Ereignis liegt beim Patienten nach dem Studienende,
  - Patient schied ohne Ereignis aus der Studie aus (lost to-follow-up).
  - Patient hatte ein Ereignis, das eine weitere protokollgemäße Studienteilnahme verhindert. Clark TG et al. BJC 2003;89:232-238



Deskriptive Standard-Statistiken unterschätzen die Zeit bis zum Ereignis!

Nichtinformative Zensur

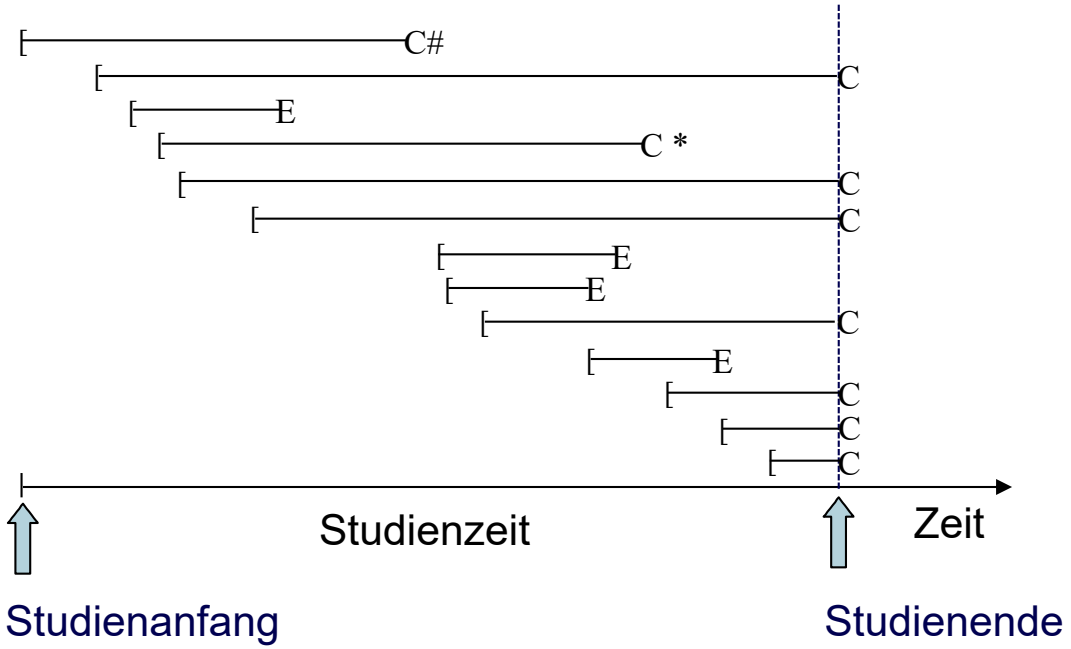
ist eine Hauptvoraussetzung für unverzerrte Analyse von time-to-event-Daten

- Zensur enthält keine prognostische Information hinsichtlich des Events, d. h. keine Drop-outs
  - wegen Nebenwirkungen einer Behandlung oder
  - weil es den Patienten gut geht

Weitere Forderungen:

- Gleiches Follow-up in allen Gruppen / Zentren und gleich vollständig
- Keine Veränderung in der Studiendurchführung (insbesondere für Langzeitstudien)
- Hazard Ratio über die Zeit annähernd konstant.

Überlebenszeitdaten V



C = Censored (zensiert)

E = Event (z. B. Rezidiv)

Allgemein: Event, Ereignis

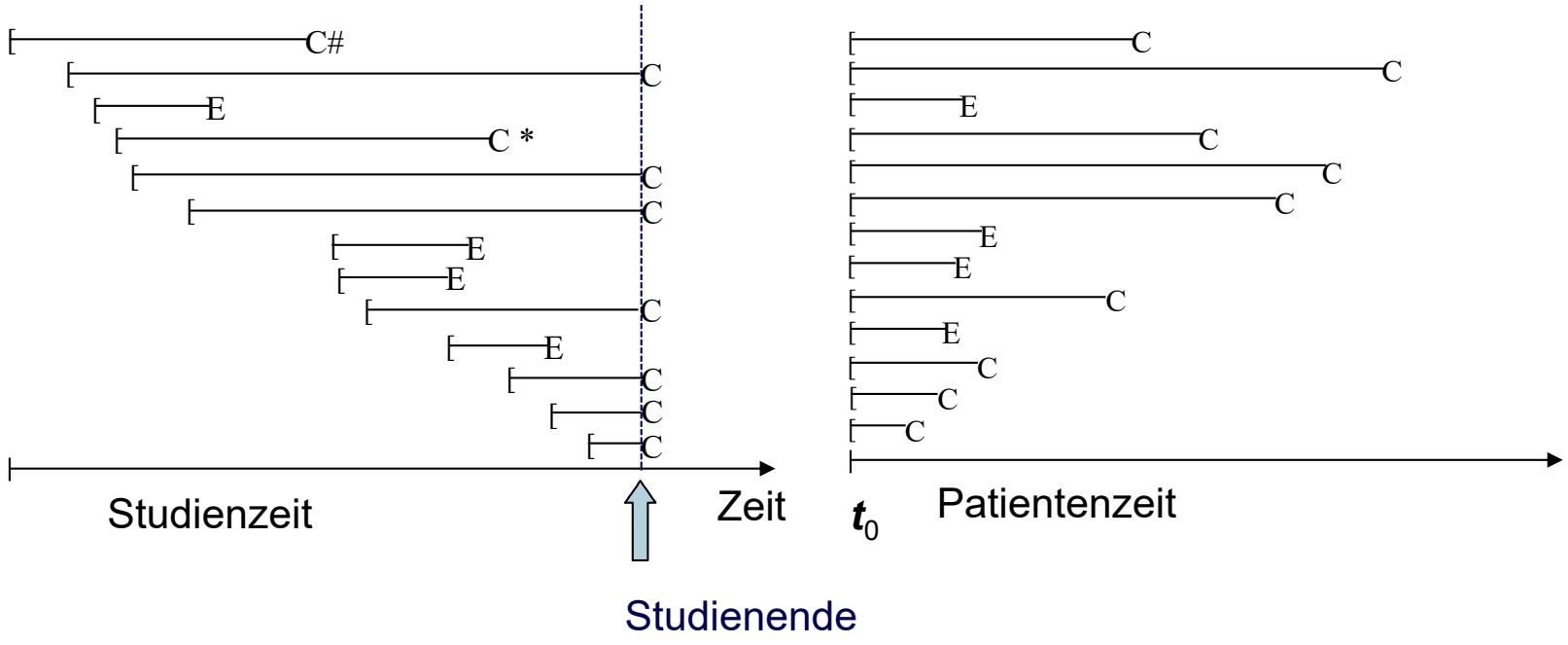
C * = verstorben wegen eines Verkehrsunfalls

C # = Behandlung / Studie wegen Nebenwirkungen beendet

V 12

12.2 Schätzung und Darstellung der Überlebensfunktion

Überlebenszeitdaten VI



C = Censored (zensiert)
E = Event (z. B. Rezidiv)

Allgemein: Event, Ereignis

Kaplan-Meier-Schätzer I

(Kaplan EL, Meier P. JASA 1958;53(282);457–481)

- Man möchte aus den beobachteten Überlebenszeitdaten einer Stichprobe auf die Wahrscheinlichkeit schließen, dass ein beliebig aus der unbekannten Grundgesamtheit herausgegriffenes Individuum die Zeit t ohne Ereignis überlebt.

- Beachte:

$$t > 0 \quad beliebig\ wählbar$$

(Die Beobachtungszeit t wird nach sachlogischen Argumenten z. B. im Studienprotokoll als Teil der Endpunktdefinition festgelegt.)

Kaplan-Meier-Schätzer II

Formalisierung

1. Konstruiere Zeitintervalle so, dass jedes Intervall *unmittelbar vor* einem Event beginnt, d. h.: $I_i = [t_{i-1}, t_i[$ mit $t_0 = 0$.
   (cf. Rich et al. Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 143(3): 331–336)

2. Zähle die Patienten in folgender Weise:

Zum Zeitpunkt t_{i-1} $(t_0 = 0)$

- treten r_i Patienten in das Intervall ein
- von denen d_i im Intervall ein Ereignis erleben
- und c_i im Laufe $[t_{i-1}, t_i[$ zensiert werden

Kaplan-Meier-Schätzer III

Grundannahmen:

1. Die beobachteten Ereigniszeiten legen Zeitintervalle fest.
2. Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis lässt sich in jedem Intervall aus der Anzahl der Individuen schätzen, die
   - in das Intervall eintreten — at risk ⇨ r_i
   - und in ihm versterben / ein Ereignis haben — Event ⇨ d_i

   Relative Häufigkeit für ein Ereignis $h_i = \frac{d_i}{r_i}$
3. Die Wahrscheinlichkeiten aufeinanderfolgender Intervalle sind bedingt unabhängig voneinander.

Geschätzte Wahrscheinlichkeit für "kein Event" $\hat{p}_i = \frac{r_i - d_i}{r_i}$

Kaplan-Meier-Schätzer IV

Grundidee: Sei T die Variable Überlebenszeit

- Damit ein Proband bis t im Intervall I_i überlebt, muss er bis t_{i-1} überlebt haben und darf im Intervall $[t_{i-1}, t)$ kein Event haben.
- zur Erinnerung: Aus dem Multiplikationssatz folgt

$$P(T \geq t) = P(T \geq t_{i-1}) \cdot P(T \geq t \mid T \geq t_{i-1})$$

- mathematisch formalisiert:

$$S(t) = S(t_{i-1}) \cdot \underbrace{P(T \geq t \mid T \geq t_{i-1})}$$

- Gelingt es, einen Schätzwert für diesen Term zu ermitteln, kann man die Überlebensfunktion $S(t)$ rekursiv schätzen.
- Die relative Häufigkeit für kein Event ergibt sich als Quotient der Anzahl Überlebender durch die Anzahl unter Risiko: $\hat{p}_i = \frac{r_i - d_i}{r_i}$

Kaplan-Meier-Schätzer VI

3. Die Wahrscheinlichkeit bis zur Zeit t ohne Ereignis zu überleben (Überlebenswahrscheinlichkeit S), wird geschätzt durch:

$$\widehat{S(t)} = \prod_{i=1}^{j} \frac{r_i - \mathrm{d}_i}{r_i}$$

Dabei bedeutet $\prod_{i=1}^{j}$ das Produkt über alle Zeitintervalle bis zur Zeit t.

Der Kaplan-Meier-Schätzer wird Product limit estimator genannt.

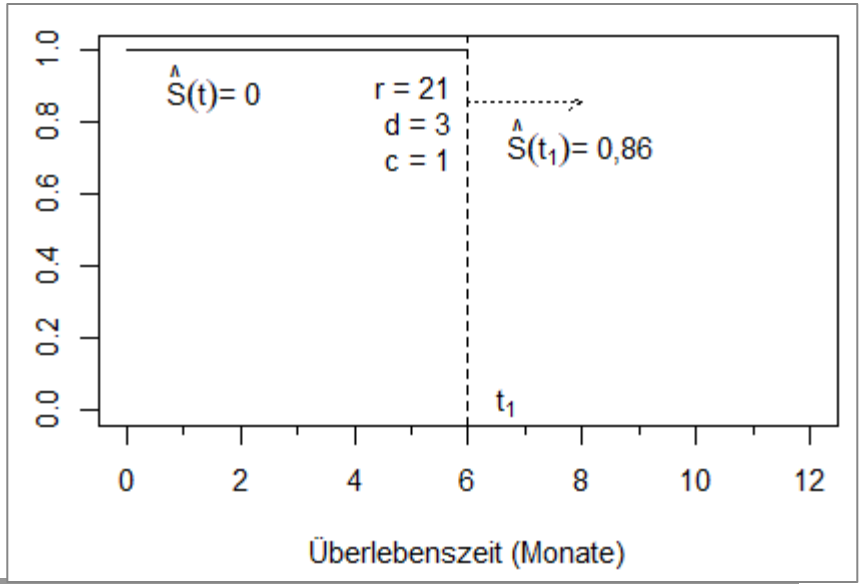
Kaplan EL, Meier P. JASA 1958;53(282);457–481)

Anwendung: Kaplan-Meier-Schätzer I

6	6	6	6*	7	9*	10	10*
11*	13	16	17*	19*	20*	22	23
25*	32*	32*	34*	35*	-	-	-

- Zum Zeitpunkt $T = 0$ hat die Überlebenszeitfunktion $S(t)$ den Wert 1 bis zum 1. Event ($t_1 = 6$)
- $r_1 = 21$ Probanden in der Studie, $d_1 = 3$ Probanden mit Rezidiv,
- 18 von 21 ohne Event, also

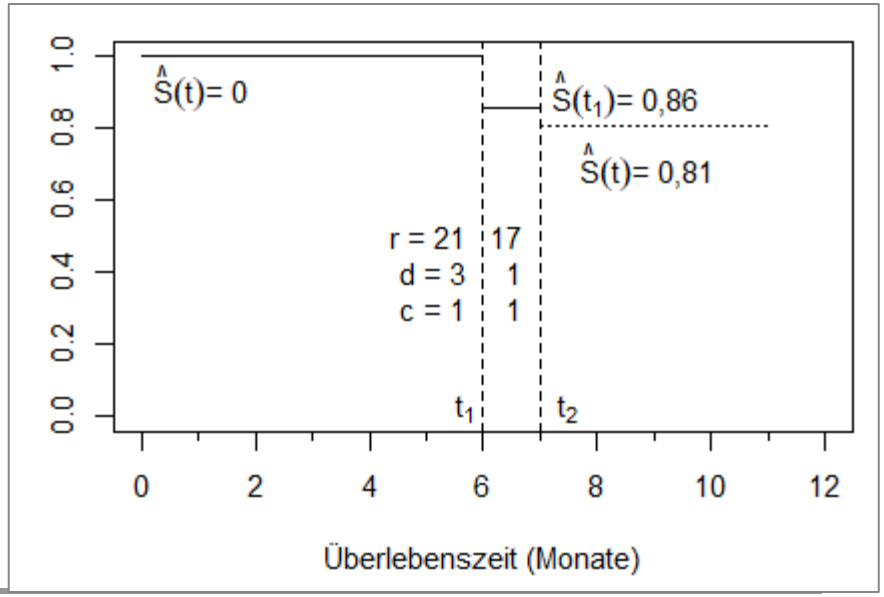
  $S(t_1) = \frac{r_1 - d_1}{r_1} = \frac{21-3}{21} = \frac{6}{7} = 0{,}86$
- $c_1 = 1$ zensierte Zeit
  → vermindert die Anzahl unter Risiko des nächsten Intervalls, um 1, also $r_2 = 21 - 3 - 1 = 17$.



Anwendung: Kaplan-Meier-Schätzer II

6	6	6	6*	7	9*	10	10*
11*	13	16	17*	19*	20*	22	23
25*	32*	32*	34*	35*	-	-	-

- Zum Zeitpunkt $T = 6$ hat die Überlebenszeitfunktion $S(t)$ den Wert 0,86 bis zum nächsten Event ($t_2 = 7$)
- $r_2 = 17$ Probanden in der Studie,
- $d_2 = 1$ Proband mit Rezidiv,
- 16 von 17 ohne Event, also $S(t_2) = \frac{6}{7} \cdot \frac{16}{17} = 0{,}81$
- $c_2 = 1$ zensierte Zeit (vermindert r_3 um 1)
- So geht es weiter bis zum letzten Event.



Anwendung: Kaplan-Meier-Schätzer III

6
6
6
6c
7
9c
10
10c
11c
13
16
17c
19c
20c
22
23
25c
32c
32c
34c
35c

Leukämie: Zeit bis zum Rezidiv in Monaten

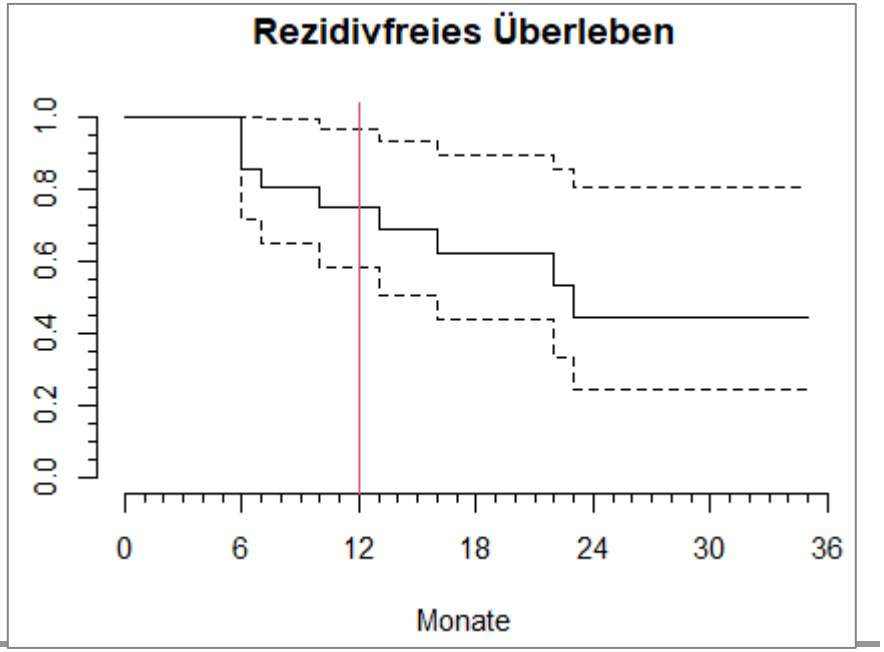
t	r_i	d_i	$(r_i - d_i)/r_i = \hat{\rho}_i$	$\hat{S}(t)$	
0	21	0	1,000	1,000	
6	21	3	0,857	0,857	
7	17	1	0,941	0,807	
10	15	1	0,933 x	0,752	1-Jahres Rate: 75%
13	12	1	0,917 x	0,690	
16	11	1	0,909 x	0,628	
22	7	1	0,857	0,538	
23	6	1	0,833	0,448	Mediane Zeit: 23 Monate

Anwendung: Kaplan-Meier-Schätzer III

- Die Kaplan-Meier-Kurve ist eine Treppenfunktion.
- Die eingezeichneten Konfidenzbänder zeigen, dass die Schätzung mit wachsender Zeit ungenauer / unzuverlässiger wird.

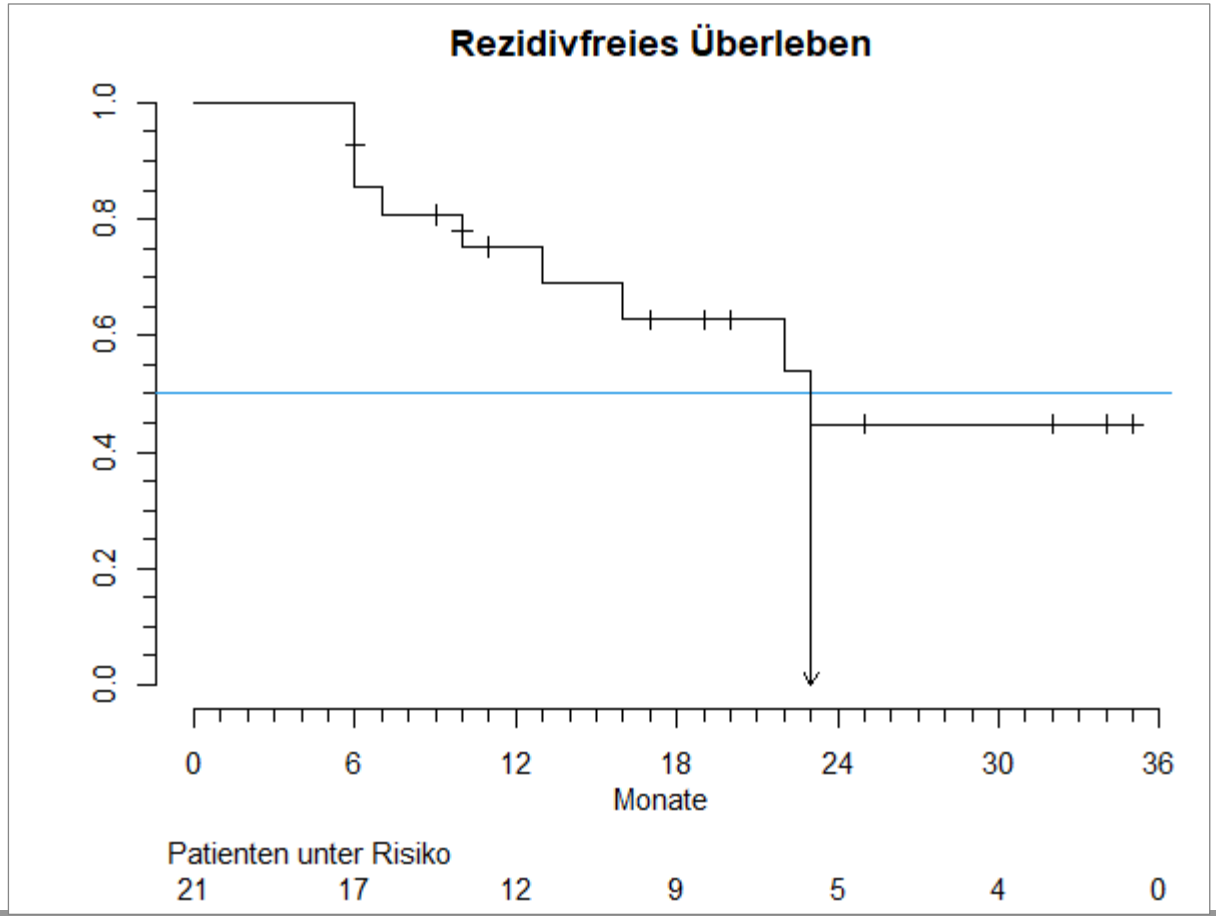
Zum Zeitpunkt 12 Monate kann man die Antwort auf die Frage ablesen:

- Die Wahrscheinlichkeit, ein Jahr rezidivfrei zu überleben beträgt ungefähr 75%.



Kaplan-Meier-Kurve

Beispiel: Grafische Darstellung



Ereignisse (Rezidive):
9 / 21,
+ Zensurzeitpunkte

Dort, wo die K-M-Kurve die 0,5-Linie schneidet, ist die mediane Überlebenszeit, hier 23 Monate.

Mediane Überlebenszeit

Charakteristische Maßzahl für die Beschreibung von Überlebenskurven:

- Die (geschätzte) mediane Überlebenszeit ist die kleinste Zeit, für die gilt:

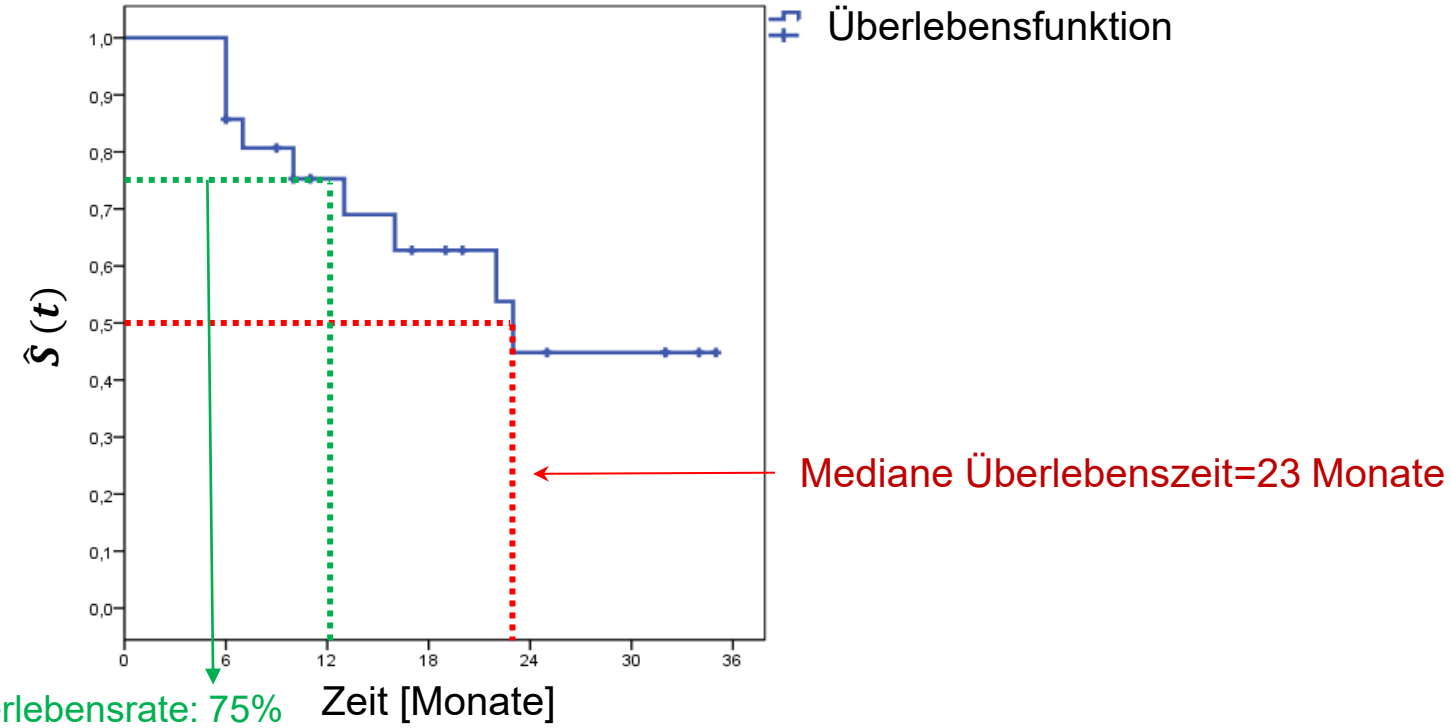
$$\hat{S}(t) \leq 0{,}5$$

- Mittlere Überlebenszeit:
  - kompliziert zu berechnen und zur Beschreibung der Daten nicht geeignet

⇨ schiefe Verteilung

Mediane Überlebenszeit II

- Die mediane Überlebenszeit ist nicht immer genau definiert
  z. B.: Krankheit mit Heilungsrate > 50 %
- Die Bestimmung der medianen Überlebenszeit ist grafisch und rechnerisch möglich



V 12

12.3 Vergleich von Überlebensfunktionen

Logrank - Test I

Leukämie: Zeit bis zum Rezidiv in Monaten

Gruppe 1: 6-Mercaptopurin

6	6	6	6*	7	9*	10	10*
11*	13	16	17*	19*	20*	22	23
25*	32*	32*	34*	35*	-	-	-

*) = zensiert

Gruppe 2: Kontrolle

1	1	2	2	3	4	4	5
5	8	8	8	8	11	11	12
12	15	17	22	23	-	-	-

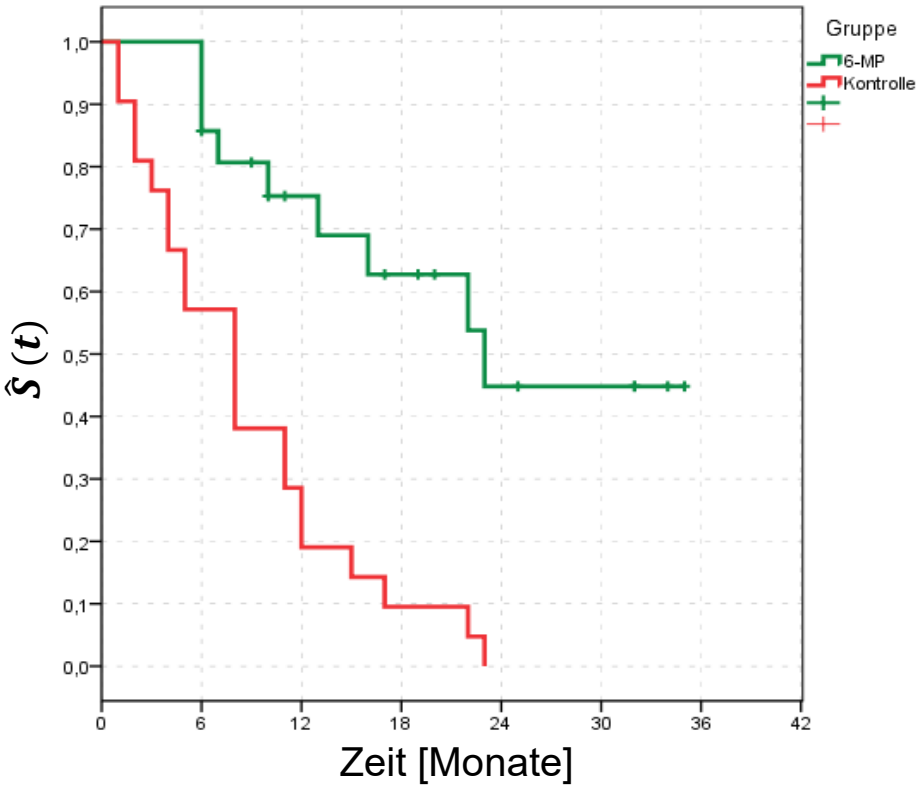
FRAGE: Unterscheiden sich die beiden Gruppen in der rezidivfreien Überlebenszeit? Signifikanzniveau 1%

Logrank - Test II

Beispiel: Grafische Darstellung zweier KM-Kurven im SPSS

Ereignisse:

- 6-MP ⇨ 9 / 21
- Kontrolle ⇨ 21 / 21



Mediane Überlebenszeiten:

- 6-MP ⇨ 23 Monate
- Kontrolle ⇨ 8 Monate

FRAGE: Ist der Unterschied zufällig oder systematisch?

Logrank - Test III

Idee:

- Unter der Null-Hypothese, dass beide Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit stammen und sich nur zufällig unterscheiden, kann man für jedes Ereignisintervall erwarten, dass in beiden Gruppen der gleiche Anteil von Individuen Ereignisse erfährt.
- Der Logrank-Test vergleicht die unter der Null-Hypothese zu erwartende Anzahl von Ereignissen mit der tatsächlich beobachteten Anzahl von Ereignissen (→ Chi²-Test).

Logrank – Test IV

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,793	1	0,00004169

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Gruppe

p-Wert

Mediane für die Überlebenszeit

Gruppe	Median		
		95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Untere Grenze	Obere Grenze
6-MP	23,0	12,7	33,3
Kontrolle	8,0	4,7	11,3
Gesamt	12,0	8,6	15,4

$$p = 0{,}00004 < \alpha = 0{,}01$$

$$H_0 \; wird \; abgelehnt$$

Patienten der Verumgruppe haben eine zum 5%-Niveau signifikant längere rezidivfreie Überlebenszeit als Patienten der Kontrollgruppe, $(p = 0{,}00004)$.

Logrank – Test V

Voraussetzung:

Unabhängigkeit des Zensierungsmechanismus von der Überlebenszeit!

- Man unterscheidet:
  - Zensierung am Studienende
  - Zensierung vor dem Studienende

  ⇨ (Drop-outs, Lost to follow up)

Problem: Informative Zensierung!

Diese liegt vor, wenn:

- Der Beobachtungsprozess von der Überlebenszeit (bzw. der Therapie) abhängig ist.
  - z. B. Patient erscheint nicht mehr, weil es ihm zu gut oder zu schlecht geht.

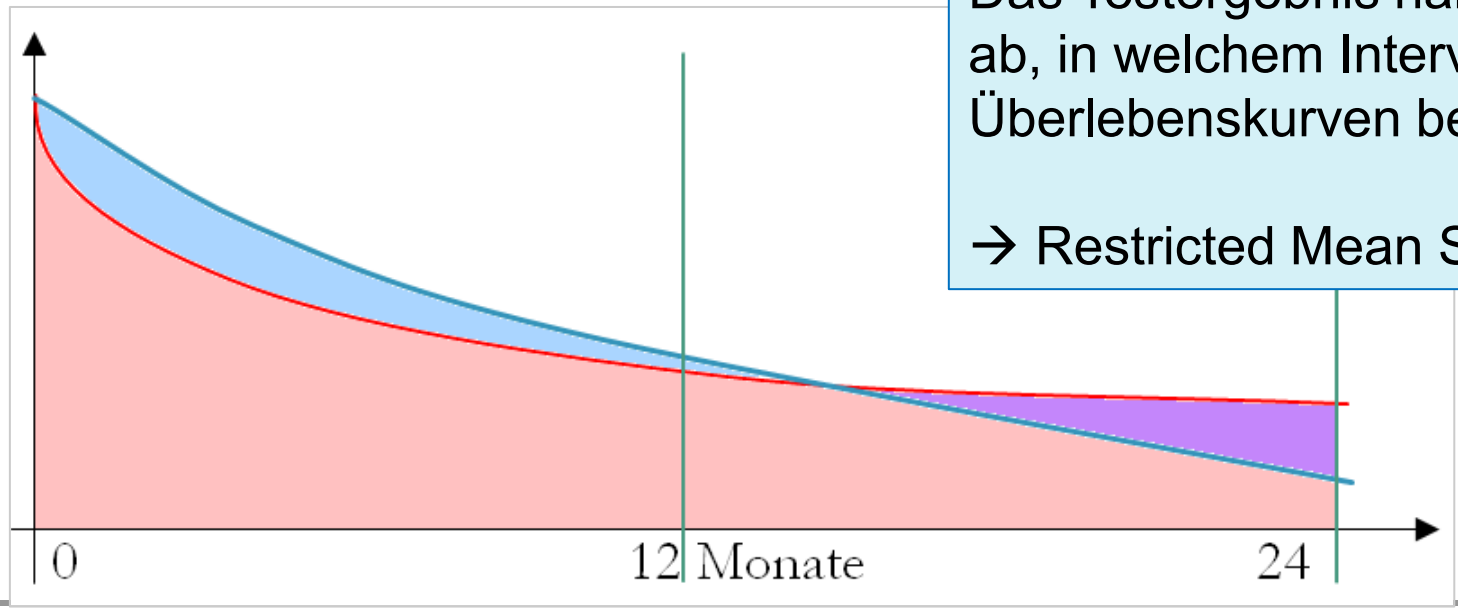
Logrank-Test nicht geeignet



Jotquadrat: Grafitto in Bonn. commons. wikipedia.org

Unterscheiden sich die Überlebenskurven der Vergleichsgruppen in der Form sehr, liefert der Logrank-Test schwer interpretierbare Ergebnisse. Das trifft vor allem zu bei

- einander kreuzenden Überlebenskurven:



Das Testergebnis hängt davon ab, in welchem Intervall man die Überlebenskurven betrachtet.

→ Restricted Mean Survival

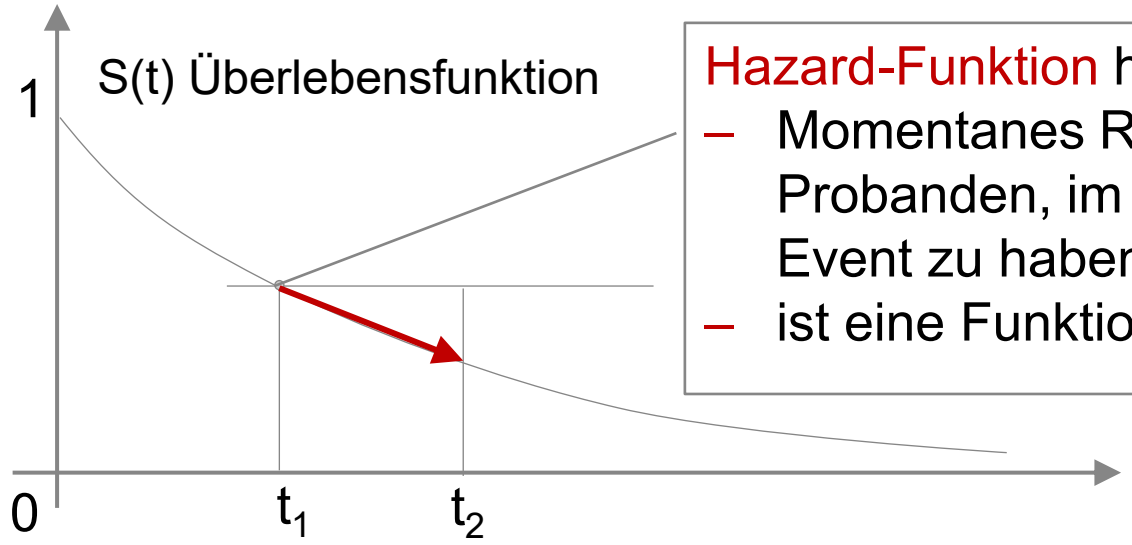
V 12

12.4 Cox-Regression

Cox-Regression

Szenario

- Gegeben sind außer time-to-event-Daten weitere Merkmale (Kovariaten) von einer Studienkohorte
- Es soll geprüft werden, ob / welche Kovariaten mit der Überlebensfunktion assoziiert sind.



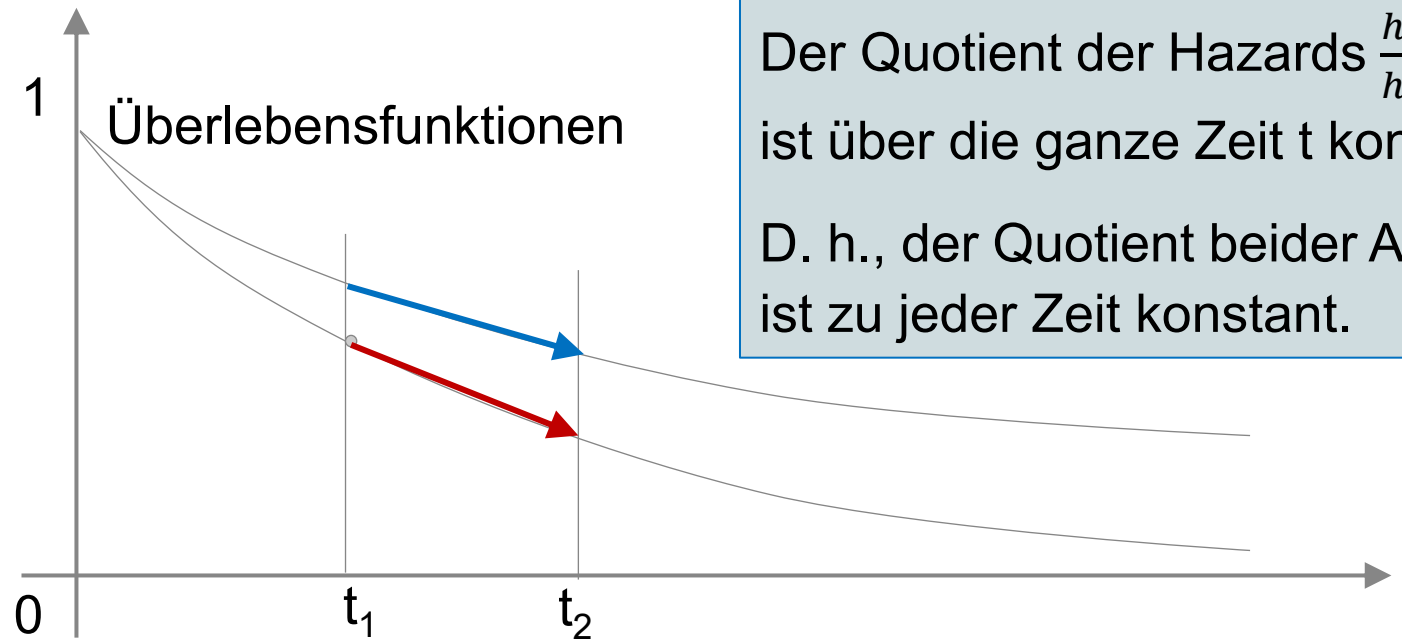
Hazard-Funktion $h(t_1)$:

- Momentanes Risiko eines Probanden, im Zeitpunkt t_1 ein Event zu haben
- ist eine Funktion der Zeit t

Hazard Ratio

Für ein binäres Merkmal X (0 – nein, 1 – ja) sind

- $h_0(t)$ und $h_1(t)$ die Hazard-Funktionen für die beiden Niveaus der Variablen X.



Proportional-hazards-Annahme:

Der Quotient der Hazards $\frac{h_1(t)}{h_0(t)} = c$ ist über die ganze Zeit t konstant.

D. h., der Quotient beider Anstiege ist zu jeder Zeit konstant.

Eigenschaften des Hazard-Ratios

- Die Hazard-Funktion h(t) ist die negative (normierte) 1. Ableitung der Überlebensfunktion S(t): $h(t) = -\frac{S\prime(t)}{S(t)}$

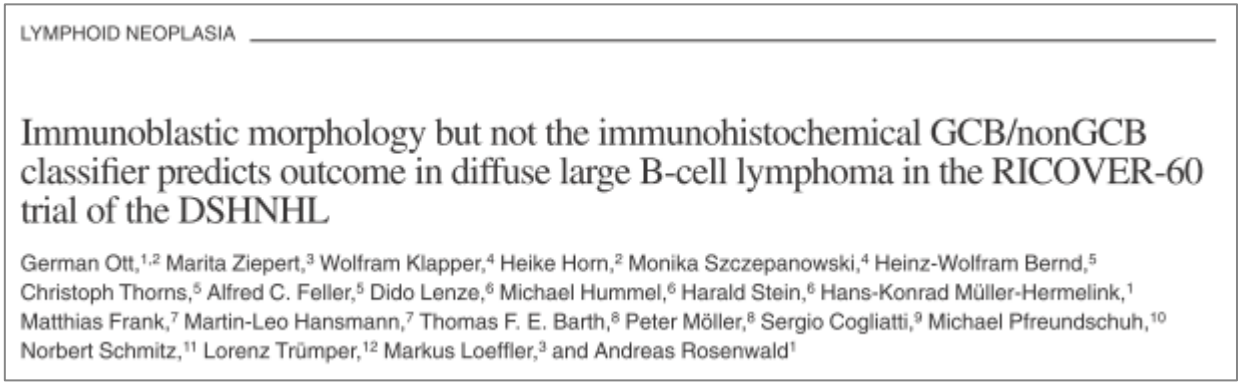
- $h(t) >= 0$
- Hazard Ratios verschiedener Kovariaten im multiplen Modell sind multiplikativ (→ Folie 35).
- Annahme proportionaler Hazards bedeutet, dass sich beide Überlebenskurven gleichmäßig auseinander bewegen (s. vorige Folie).

HR > 1: erhöhtes Risiko ein Event zu haben zu jeder Zeit t für Patienten mit prognostischem Faktor [ja] vs. [nein]

HR < 1: erniedrigtes Risiko ein Event zu haben zu jeder Zeit t für Patienten mit prognostischem Faktor [ja] vs. [nein]

Beispiel 12.2 RICOVER-Studie

Kohorte:
Patienten der RICOVER-60-Studie (B-Zell-Lymphom)



LYMPHOID NEOPLASIA

Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL

German Ott,[1,2] Marita Ziepert,[3] Wolfram Klapper,[4] Heike Horn,[2] Monika Szczepanowski,[4] Heinz-Wolfram Bernd,[5] Christoph Thorns,[5] Alfred C. Feller,[5] Dido Lenze,[6] Michael Hummel,[6] Harald Stein,[6] Hans-Konrad Müller-Hermelink,[1] Matthias Frank,[7] Martin-Leo Hansmann,[7] Thomas F. E. Barth,[8] Peter Möller,[8] Sergio Cogliatti,[9] Michael Pfreundschuh,[10] Norbert Schmitz,[11] Lorenz Trümper,[12] Markus Loeffler,[3] and Andreas Rosenwald[1]

Ziel:

- Es soll die Abhängigkeit des Überlebens von Morphologie sowie Immunohistochemie untersucht werden.
- Mehrere dieser Merkmale könnten mit dem event-freien bzw. dem Gesamtüberleben assoziiert sein.

B 12.2 Cox-Regressionsmodel

Multivariables Cox-Regressionsmodel / Proportional hazards model für Gesamtüberleben (OS):

	Hazard ratio	95% C. I.	p-value
Immunoblastic (**ib**) vs. centroblastic (**cb**)	1.7	1.2 - 2.6	0.007
LDH > UNV vs. LDH <= UNV	1.9	1.4 – 2.6	< 0.001

Ott et al. Blood 2010; 116(23):4916-25, Tabelle 3 (Auszug)

$$HR\ (ib\ \&\ [LDH > UNV]) = 1.7 \times 1.9 = 3.2$$

D. h., Patienten mit ib Subtyp und Laktat-Dehydrogenase-Werten über dem unteren Normwert haben ein 3,2-fach erhöhtes Risiko zu versterben im Vergleich zu Patienten ohne diese zwei Risikofaktoren.

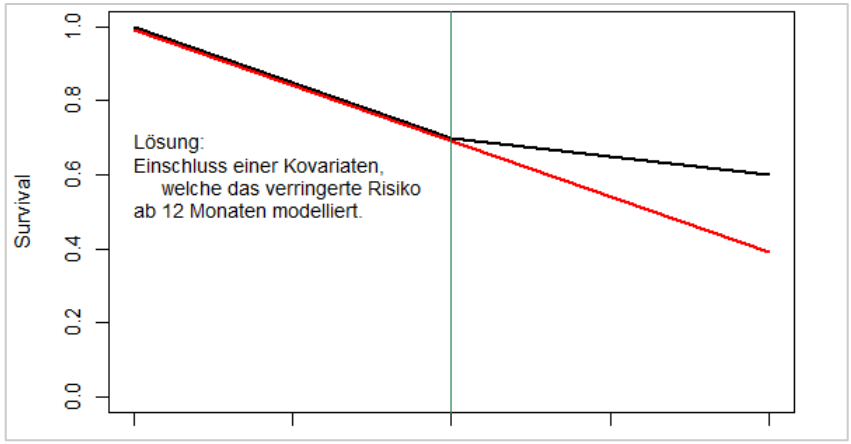
Proportional Hazards-Annahme nicht erfüllt

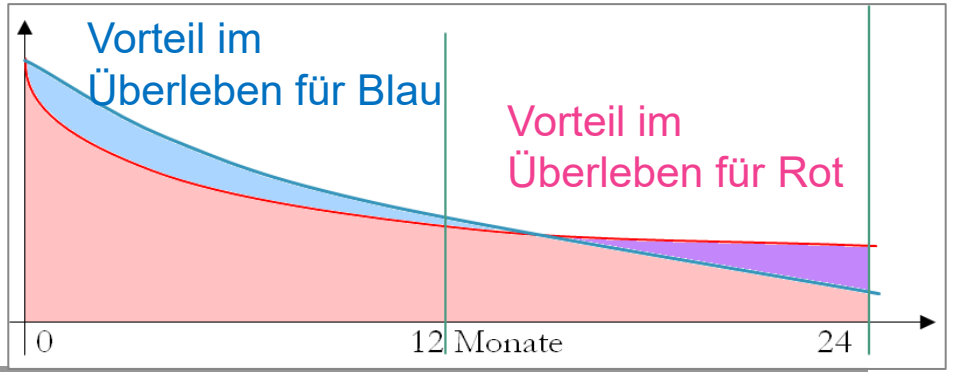
K-M-Kurve: Grober Check der proportional-hazards-Annahme

Die proportional hazards-Annahme ist insbesondere nicht erfüllt,

- z. B. wenn eine Überlebenskurve ab einem Zeitpunkt abknickt
- oder wenn sich beide Überlebenskurven kreuzen

Dann liefern Logrank-Test und Cox-Regression fehlerhafte Ergebnisse.





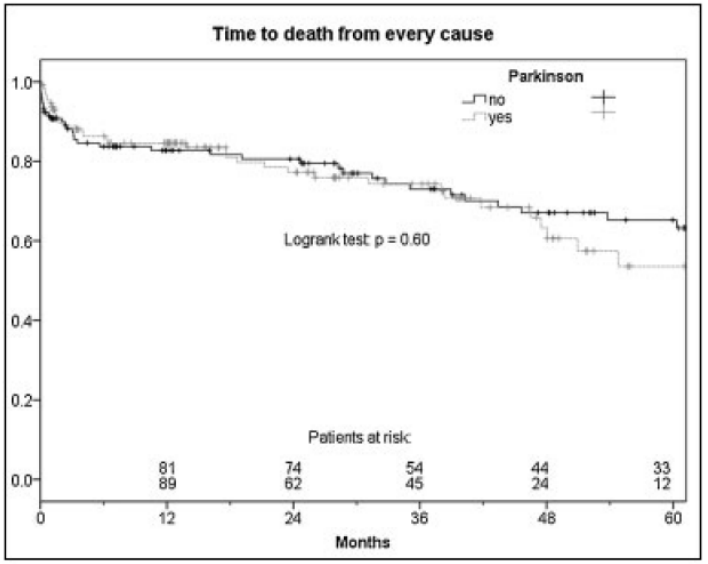
V 13

Anwendung der Überlebenszeitanalyse

UNIVERSITÄT
LEIPZIG

B 13.1 Herz-OP bei Parkinson

Schröter T et al. Thorac Cardiovasc Surg 2018;66:629–636



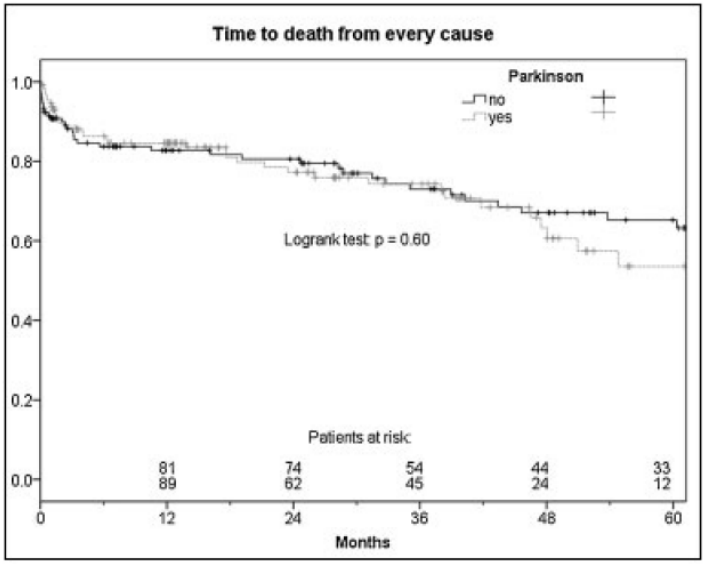
- Klientel: Patienten mit Herz-OP
- 1:1-gematcht: Patienten mit / ohne Parkinson (je n = 130)
- Endpunkt hier: Tod jeder Ursache

Überlegen Sie folgende Fragen:

1. Kann man argumentieren: *Parkinson verschlechtert die Prognose für das 5-Jahres-Überleben deutlich.*?
2. Wie bewerten Sie den Satz: *Patienten ohne und mit Parkinson haben nach Herz-OP identische Überlebenschancen.*
3. Welche möglichen Verzerrungsfaktoren könnten das Ergebnis beeinflusst haben?

B 13.1 Lösung 3

Schröter T et al. Thorac Cardiovasc Surg 2018;66:629–636



3. Welche möglichen Verzerrungs-faktoren könnten das Ergebnis beeinflusst haben?

Typische Verzerrungsfaktoren (Confounder) fürs Überleben sind Geschlecht, Alter, Raucher, Diabetes u. a. Komorbiditäten.

– Mehrere dieser Merkmale wurden aber bereits durch das Matching balanciert (→ Strukturgleichheit)

Characteristics	Non-Parkinson (n = 130)		Parkinson (n = 130)	
Age (y), mean SD	74.8	6.6	74.9	6.6
Logistic EuroSCORE, mean SD	14.1	14.2	14.3	14.3
Body mass index (kg/m^2), mean SD	26.9	3.7	26.9	4.4
Glomerular filtration rate (Cockcroft–Gault), mean SD	66.1	23.0	66.0	24.0
Ejection fraction (%), mean SD	54	15	53	12

B 13.2 Lebensdauer von Dialysefiltern

Weidhase L et al. Crit Care. (2020) 24:644

- Thema: Myoglobin Clearance durch zwei Dialyseverfahren (CVVHDF, CVVHDF-HCO)
- randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete Pilotstudie ($n = 33 + 35 = 68$)
- Endpunkte:
  - Clearance hinsichtlich Myoglobin, Albumin, Harnstoff, Creatinin u. a.
  - Lebensdauer der Filter (s. Grafik)

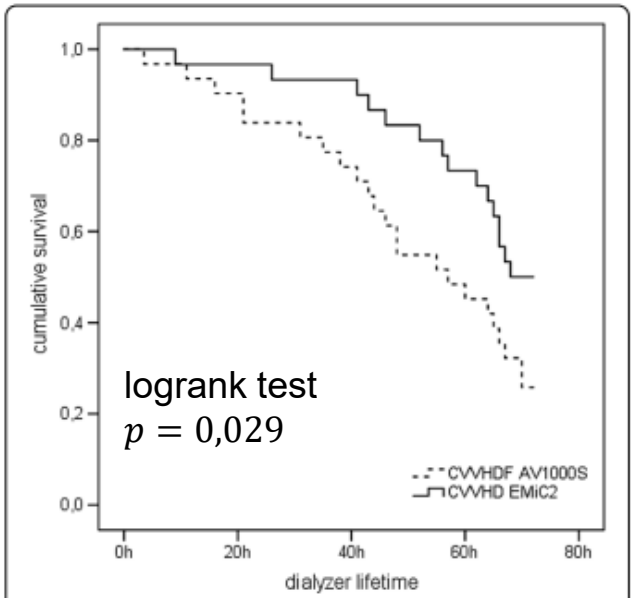
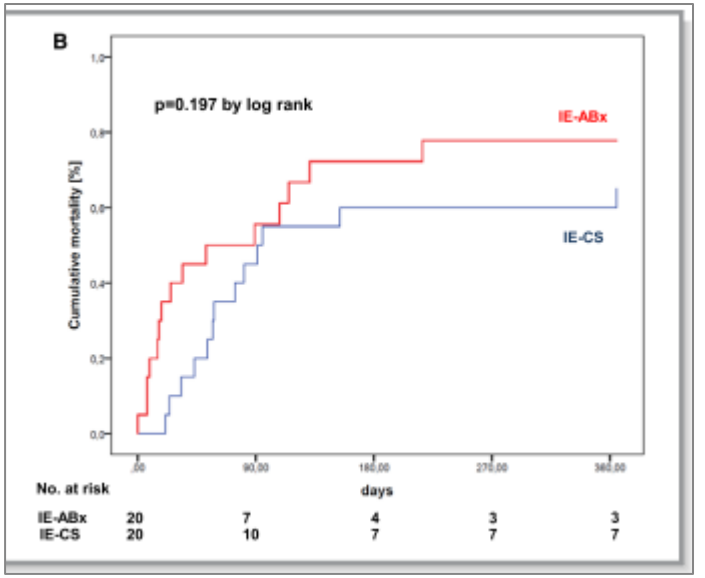


Fig. 4 Kaplan–Meier plot for dialyzer lifespan. *CVVHDF* continuous veno-venous hemodiafiltration, *CVVHD* continuous veno-venous hemodialysis, *AV1000S* type of high-flux dialyzer, *EMiC2* type of high cut-off dialyzer

Welche Aussagen (Effekt, Evidenz, …) können Sie aus der Grafik ablesen?

B 13.3 Endokarditis nach TAVR

Magner N et al. J Am Heart Assoc. 2018;7:e010027



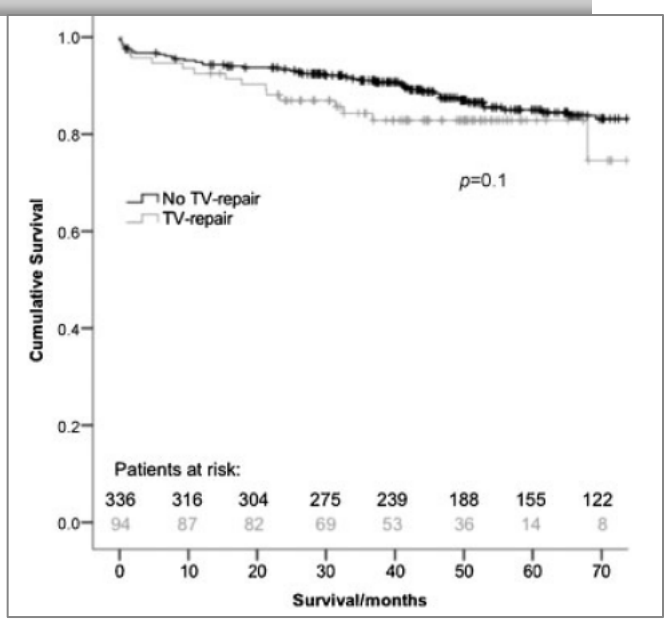
- Klientel: Patienten mit Endokarditis nach Transkatheter-Aortenklappen-ersatz (TAVR)
- retrospektive Studie
- ungematchte / gematchte Analyse:
  - Chirurgische Behandlung (CS, 20)
  - Antibiose (ABx, $n = 44$)
- Primärer EP: Ein-Jahres-Letalität jeder Ursache
  - hier dargestellt anhand kumulativer Inzidenzen (inverse K-M-Kurven)

Wie beurteilen Sie das Studienergebnis?

B 13.4 Reparatur der Trikuspidalklappe

Pfannmüller B et al. Thorac Cardiovasc Surg 2013; 61:386–391

- Klientel: Patienten, welche 2002 – 2009 katheterbasiert eine Mitralklappen-OP erhielten, n = 430
- Bei allen lag gleichzeitig eine moderate Trikuspidalinsuffizienz vor,
- von n = 96 deshalb ab 2004 gleichzeitig Reparatur der Trikuspidalklappe (TV)
- Endpunkt: 1-Jahres-Überleben



Wie beurteilen Sie das Ergebnis der Studie?

B 13.4 Lösung 2

Studienergebnisse wurden vorsichtig bewertet!

- retrospektive Studie
- Selektionsbias: Policy zur zusätzlichen TV-Reparatur wurde aggressiver
- Imbalancen zwischen den Gruppen (keine Strukturgleichheit)
  - z. B. ca. 50% mehr Vorhofflimmern in der TVR-Gruppe

CAVE: p-Werte unnütz! (wurden fälschlich als Beleg für Gleichheit genommen)

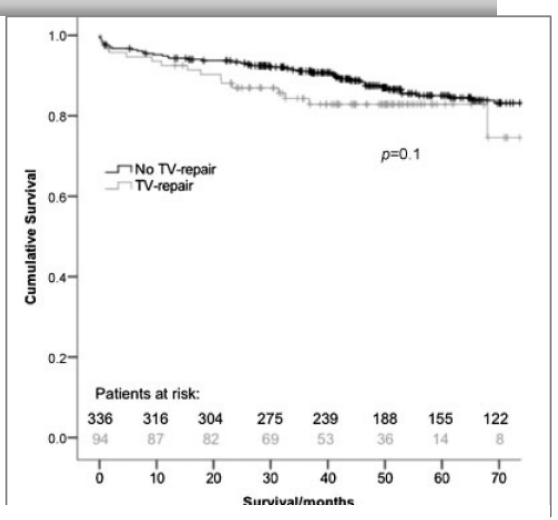


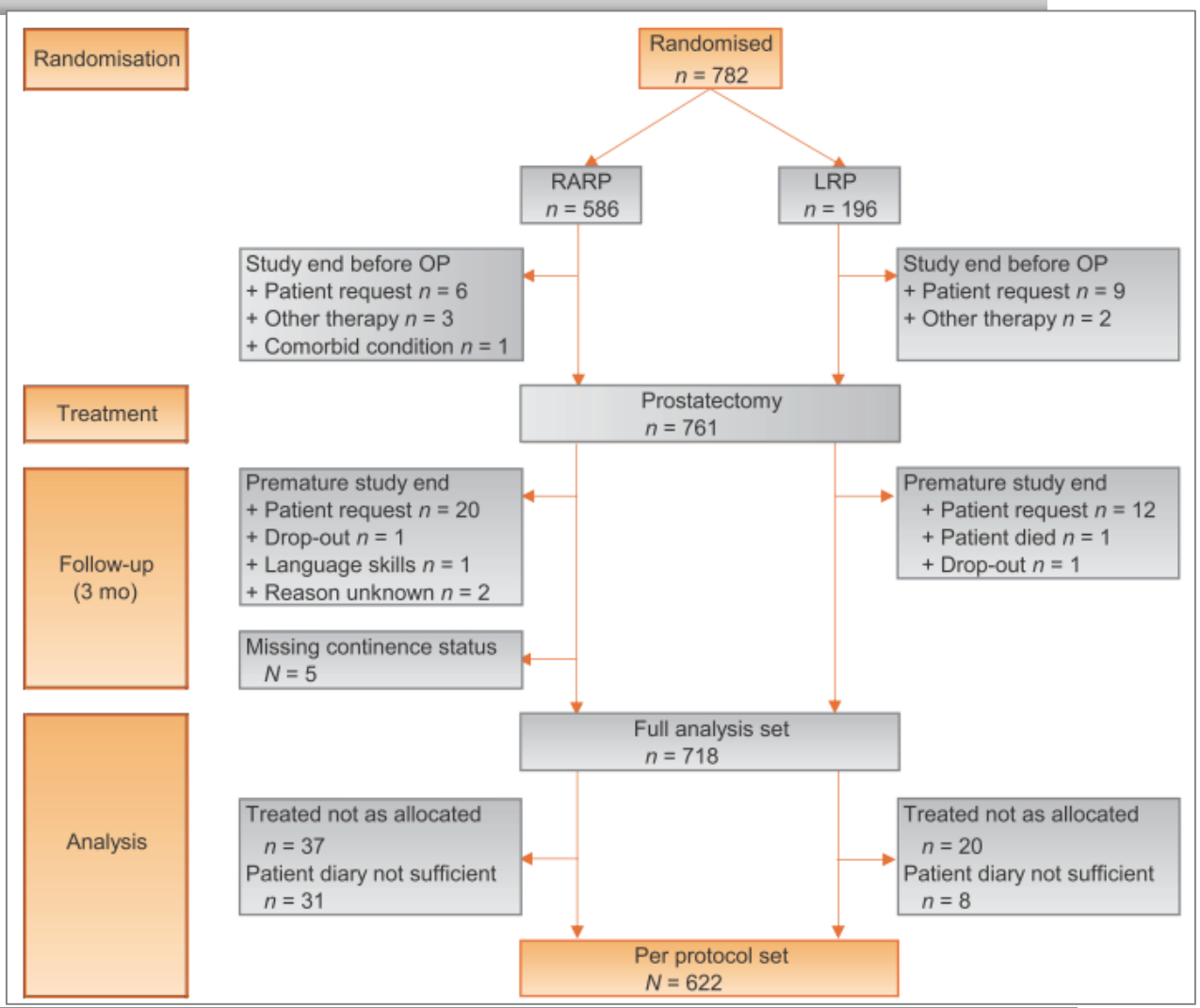
Table 1 Preoperative patient va

	MV surgery ($n = 336$)	MV surgery + TV repair ($n = 94$)	p-Value
Age (years)	66.5 ± 10.4	67.2 ± 10.0	0.6
Male	159 (47.3%)	47 (50.0%)	0.7
Preoperative NYHA	2.6 ± 0.7	2.6 ± 0.7	0.7
logEuroSCORE	7.7 ± 8.0%	7.5 ± 9.3%	0.9
LVEF	57.8 ± 14.0%	58.4 ± 13.1%	0.7
Pulmonary artery pressure	49.4 ± 14.5%	46.0 ± 13.3%	0.5
Previous cardiac surgery	28 (8.3%)	3 (3.2%)	0.09
Atrial fibrillation	145 (43.2%)	60 (63.8%)	0.004
Diabetes mellitus	60 (18.0%)	13 (14.0%)	0.07
Permanent pacemaker	29 (8.7%)	8 (8.5%)	0.4

B 13.5 LAP01: Wiederherstellung der Kontinenz

Stolzenburg U et al.
European Urology
2021;79:750-759

- Klientel: Patienten mit Indikation zur Prostatektomie
- randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete Studie:
- laparoskopische OP
  - konventionell
  - mit Roboter (da Vinci)



LAP01-Studie: Details

Primärer EP: Wiedererlangung der Kontinenz in 12-Wochen

- Erfassung: Tagebuch zum Pad-Gebrauch
- Zeitvariable: Tage bis Kontinenz (ab Katheterentfernung)
- Statusvariable:
  - 1 – kontinent (jemals 0 Pads oder Safety-Pad)
  - 0 – inkontinent
- Faktorvariable: Studienarm

- SPSS-Befehl:
  Analysieren → Überlebenszeitanalyse → Kaplan-Meier …

B 13.5 SPSS-Ausgabe 1

- Absolute / relative Häufigkeit der Events

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Randomisationsergebnis	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
R-LRPE	547	297	250	45,7%
LRPE	171	78	93	54,4%
Gesamt	718	375	343	47,8%

- SPSS gibt an:
  - die absolute Anzahl von Ereignissen (= Pat., welche Kontinenz innerhalb 12 Wochen erreichten)
  - Anzahl zensierter Zeiten
  - relativer Anteil Zensierungen

- R-LRPE:
$100\% - 45{,}7 = 54{,}3\%$
- LRPE: $45{,}6\%$

- relative Häufigkeit von Events muss aus Anzahl zensierter Zeiten als Differenz zu 100% erst errechnet werden!

B 13.5 SPSS-Ausgabe 2

Überlebenstabelle:

- für alle 718 Probander
- getrennt nach Armen

Zeiten für Event (Status 1) / Zensierung (Status 0)

Schätzwert Übl.-wahrscheinlichkeit

- nach 10 Tagen noch 446 Pat. unter Risiko im R-LRPE-Arm

Überlebenstabelle

Randomisationsergebnis		Zeit	Status	Schätzer	Standardfehler	# kum. Ereign.	# verbl. Fälle
R-LRPE	1	1,000	1,00	.	.	1	546
	2	1,000	1,00	.	.	2	545
	3	1,000	1,00	.	.	3	544
	4	1,000	1,00	.	.	4	543
	5	1,000	1,00	.	.	5	542
	6	1,000	1,00	.	.	6	541
	7	1,000	1,00	.	.	7	540
	8	1,000	1,00	.	.	8	539
	96	8,000	1,00	,824	,016	96	451
	97	9,000	1,00	.	.	97	450
	98	9,000	1,00	.	.	98	449
	99	9,000	1,00	.	.	99	448
	100	9,000	1,00	.	.	100	447
	101	9,000	1,00	,815	,017	101	446
	102	10,000	1,00	.	.	102	445
	103	10,000	1,00	,812	,017	103	444
	104	11,000	1,00	.	.	104	443

Patienten unter Risiko

B 13.5 SPSS-Ausgabe 3

- (Mittlere und) mediane Zeit bis zur Erlangung Kontinenz

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Randomisations-ergebnis	Mittelwert[a] Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall Untergrenze	Obergrenze	Median Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall Untergrenze	Obergrenze
R-LRPE	76,945	4,556	68,016	85,874	73,000	4,681	63,826	82,174
LRPE	73,280	3,008	67,384	79,176	87,000	2,639	81,828	92,172
Gesamt	75,917	4,513	67,072	84,762	82,000	3,329	75,476	88,524

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

- Logrank-Test: Signifikanzniveau hier 5%

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,909	1	,027

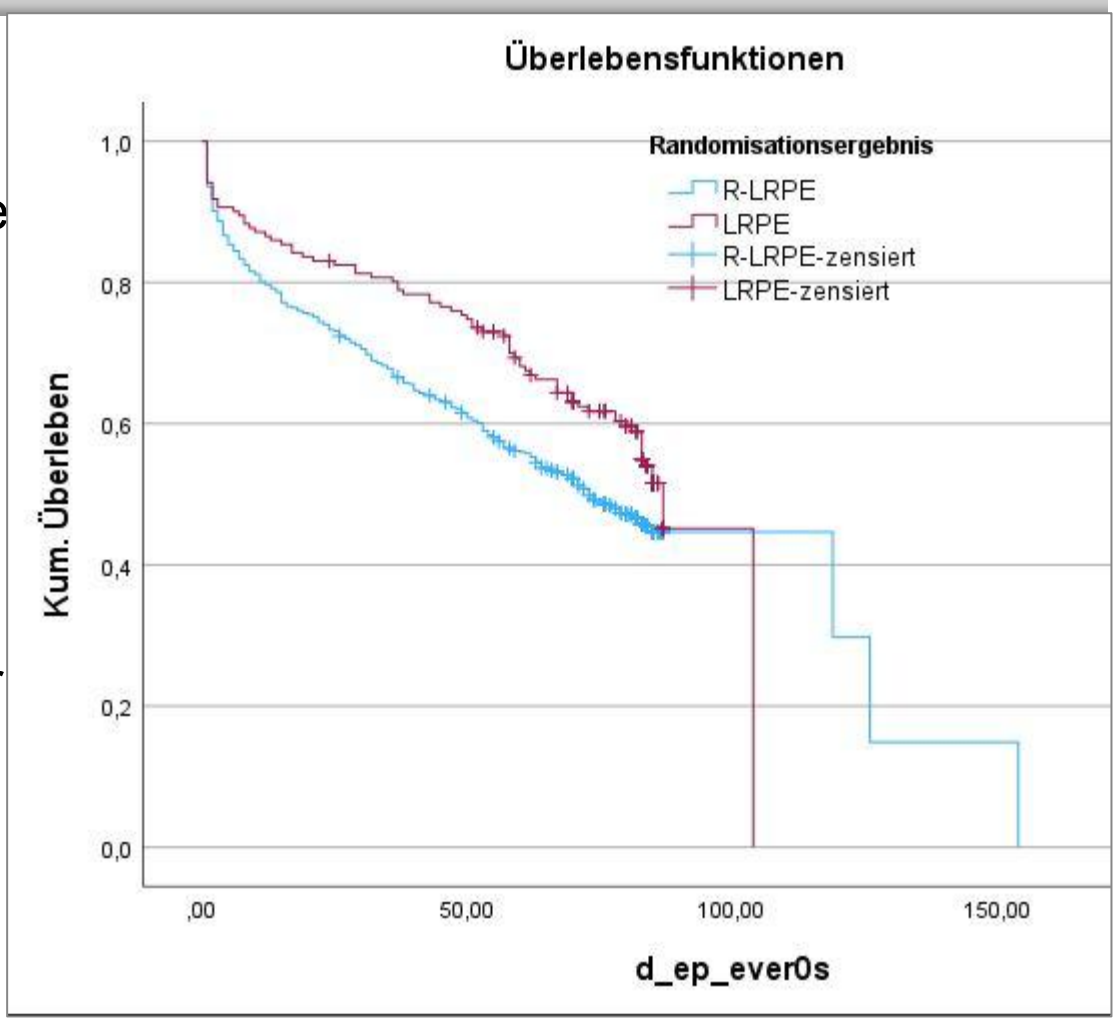
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Randomisationsergebnis.

B 13.5 SPSS-Ausgabe 4

- Unbearbeitete Kaplan-Meier-Kurve

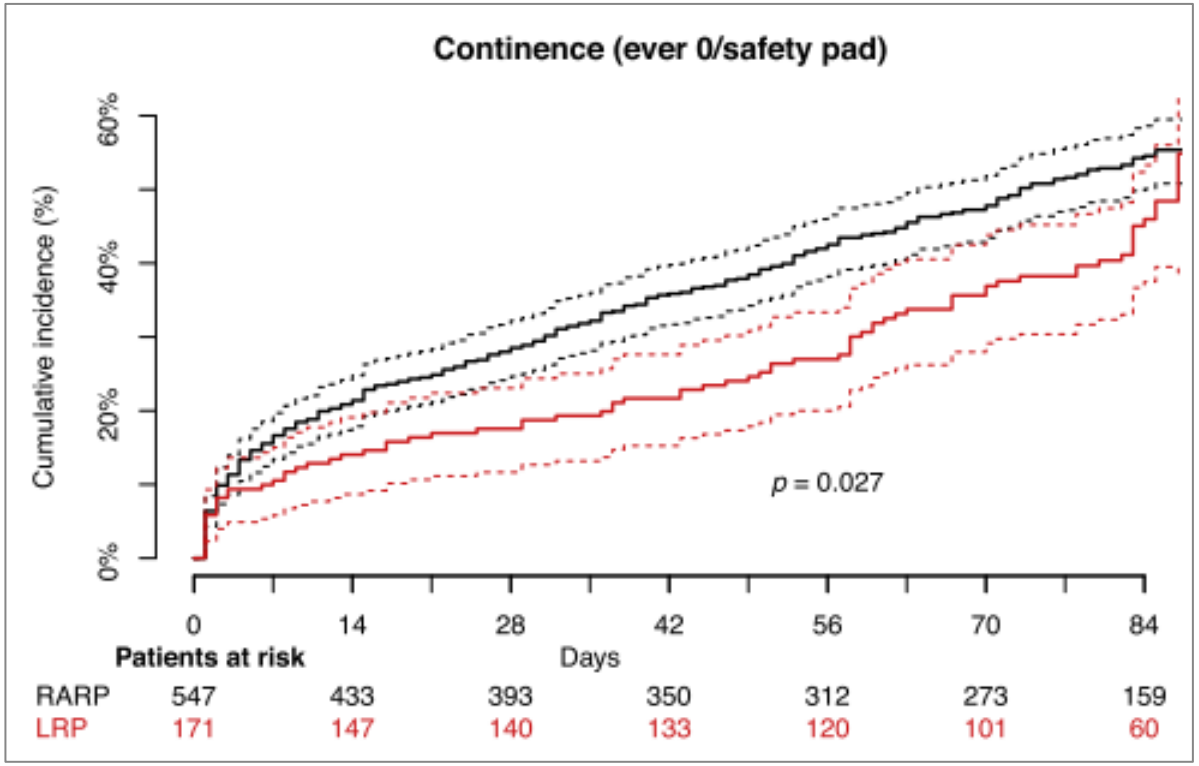
Darf man schluss-folgern:

Probanden im LRPE-Arm erreichten den Endpunkt später, aber nach 90 Tagen waren beide Arme gleich?



B 13.5 SPSS-Ausgabe 5

- Inverse Kaplan-Meier-Kurve (kumulierte Inzidenz von Kontinenz) ist hier sinnvoller
- scheinbare Gleichheit nach 87 Tagen wegen nur 7 Fällen in der Kontrollgruppe
- Endgültige Fassung der Grafik mit freier Software R

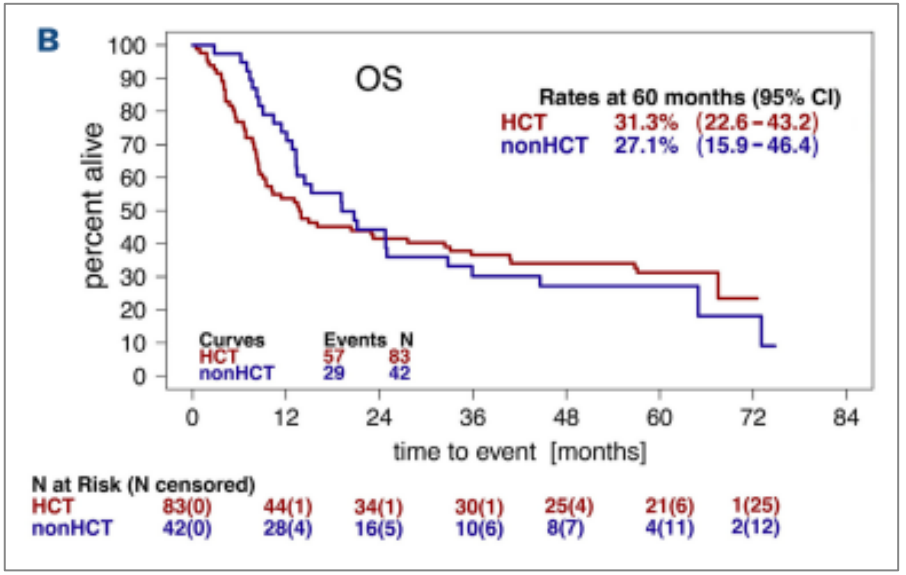


B 13.6 Kreuzende Überlebenskurven

HCT vs. CT in Elderly AML (Niederwieser D et al. Haematologica 2025;110:68-77)

- Indikation: AML
- HCT: Transplantion von Stammzellen
- CT: Chemotherapie

Endpunkt: Overall Survival



Auch hier ist die proportional-hazards-Bedingung verletzt.

- Dann sind weder der Logrank-Test noch das Cox-Regressions-Modell anwendbar.
- Lösung: Restricted Mean Survival

B 13.7 Konkurrierende Risiken



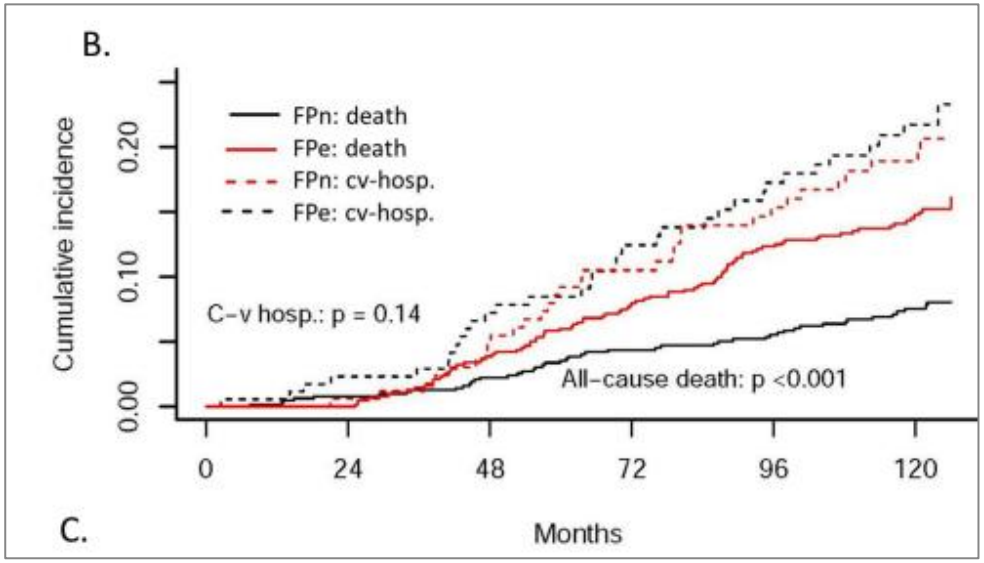
(competing risks): Situation bei kombinierten Endpunkten,

Beispiel: Bobenko et al. IJC Heart & Vasculature 2020;28:100525

- DIAST-CHF-Studie: Risikopatienten für Herzinsuffizienz mit erhöhtem Füllungsdruck bzw. nicht
- *Wettrennen* der Endpunkte Tod und cv-Hospitalisierung
- 2 Gruppen: + normal LV filling pressure (FPn)
  + elevated LV filling pressure (FPe)
- Cv-hospitalization nur unverzerrt schätzbar, wenn
  - Mortalität zwischen beiden Armen balanciert ist oder
  - Tod berücksichtigt wird.

Ausweg: Cumulative incidences

- Schätzung kumulativer Inzidenzen für alle $k \geq 2$ Endpunkte
- Darstellung der kumulativen Inzidenzen über die Zeit
- FPe und FPn unterscheiden sich in der Mortalität deutlich $(p < 0{,}001)$,



- in der Hospitalisierung aus kardiovaskulärem Grund ist kaum ein Unterschied auszumachen $(p = 0{,}14)$.

Weiterführende Literatur

BJC-Reihe zu time-to-event analyses

- Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, and Altman DG (2003) Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. Brit J Cancer 89 (2): 232-238
- Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, et al. (2003). Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods. Brit J Cancer 89 (3): 431-436
- Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, et al. (2003). Survival Analysis Part III: Multivariate data analysis – choosing a model and assessing its adequacy and fit. Brit J Cancer 89 (4): 605-611
- Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG (2003). Survival Analysis Part IV: Further concepts and methods in survival analysis. Brit J Cancer 89 (5): 781-786



UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Vielen Dank!

Dr. rer. nat. Meinhard Mende

Senior-Wissenschaftler, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie

Härtelstraße 16-18, 04107 Leipzig

Meinhard.mende@zks.uni-leipzig.de