

Timeline Figure - Grafische Darstellung eines Subjekts in der klinischen Forschung

Endri Endri
DataFocus GmbH
Lothringer Straße 23
D-50667 Köln
endri0501@yahoo.de

Zusammenfassung

Eine Timeline-Grafik gibt einen detaillierten Überblick über die Aktivitäten und Ereignisse und die damit zusammenhängenden spezifischen Daten eines Patienten im Verlauf einer klinischen Studie.

Dieser Beitrag basiert auf einer entwickelten Lösung zu einer Nachfrage der FDA (U.S. Food and Drug Administration) und beschreibt, wie eine solche komplexe Timeline-Grafik entwickelt und dargestellt werden kann.

Ereignisse wie Beginn und Ende der Behandlung, Zeitpunkt und Länge von unerwünschten Ereignissen (adverse events), Zeitpunkte von Vitalparametern und ECG Messungen sowie Tumoruntersuchungen oder Dispositionsdaten, um nur einige zu nennen, können damit in einer Timeline-Grafik dargestellt werden.

Da sehr viele Informationen eines einzelnen Patienten aufgezeigt werden können, besteht die Herausforderung darin, eine trotz der Komplexität verständliche und klare Grafik herzustellen. Dieser Beitrag beschreibt die verschiedenen Umsetzungen mittels Schattierungen, Pfeilen und Anmerkungen sowie die Aufteilung der Grafik, um alle nötigen Informationen eines Patienten übersichtlich darstellen zu können.

Schlüsselwörter: Timeline-Grafik, FDA, SAS/GRAPH, ANNOTATE-Option, GREPLAY-Prozedur

1 Einleitung

Dieser Beitrag basiert auf einer Anfrage der FDA zu einem Women-Health-Care Studienprojekt, bei der die Blutungsdaten der Patientinnen sowie weitere klinische Parameter, die im Verlauf der Studie erhoben wurden, in einer Timeline-Grafik dargestellt werden sollten.

In der Grafik sollten die Blutungstage, Einnahme und Aussetzen der Medikation, sowie die zur Berechnung ausgeschlossenen Tage wegen der Einnahme anderer Medikationen und Verhütungsmethoden abgebildet werden.

Dieser Beitrag gibt einen Überblick, wie solche komplexen Grafiken mit Hilfe von SAS/GRAPH aufgebaut werden können. Dabei können jedoch aus Datenschutzgründen nicht die realen Studiendaten verwendet werden, sondern es wird ein Test-Datensatz

verwendet, in dem unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikationen sowie Studienmedikationen enthalten sind.

2 Anwendungsbeispiel

Aus Datenschutzgründen können hier leider nicht die Original-Anfrage der FDA sowie die klinischen Daten der entsprechenden Studie abgebildet werden. Stattdessen wird versucht, der FDA-Anfrage ähnliche Strukturen aufzuzeigen.

Die FDA-Anfrage lautete, eine Timeline-Grafik pro Subjekt darzustellen. Die Informationen sollen mit Hilfe von Schattierungen und Pfeilen in der Timeline-Grafik präsentiert werden.

2.1 Die Daten

Der Test-Datensatz enthält die Informationen über

1. Studienmedikamente
2. Unerwünschte Ereignisse, die nicht für die Studie relevant sind
3. Unerwünschte Ereignisse, die für die Studie relevant sind
4. Einnahme von Begleitmedikamenten während der Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Die auf der Grafik darzustellenden Informationen werden in einem Datensatz mit folgenden Strukturen gespeichert:

- Ein Eintrag pro Subjekt und laufenden Tagen, in denen die klinischen Daten dargestellt werden sollen
- Jede Information wird in einer Variablen gespeichert.

Der Datensatz kann beispielsweise wie folgt aussehen:

	random	studyday	med	procedure	aenon	aerel	cm
1	1	1	100 mg	PK			
2	1	2		PK			
3	1	3		PK			
4	1	4					
5	1	5					
6	1	6					
7	1	7			Headache		
8	1	8	100 mg		Headache		
9	1	9			Headache		
10	1	10			Headache		
11	1	11			Headache		
12	1	12			Headache		
13	1	13			Headache		
14	1	14			Headache		
15	1	15	100 mg		Headache		
16	1	16			Headache		
17	1	17					
18	1	18					

2.2 Lösungsweg

Um Informationen in einer Timeline-Grafik deutlich darstellen zu können, werden farbige Schattierungen sowie Pfeile als Hilfsmittel verwendet.

Die angefragte klinische Studie lief über ein bis zwei Jahre, sodass die Informationen aus den klinischen Daten in mehreren Timeline-Grafiken abgebildet werden sollten, um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten. Am Ende werden die einzelnen Timeline-Grafiken zu einer Gesamtgrafik zusammengesetzt.

2.2.1 Schattierung

Schattierungen können leicht auf zwei Wegen dargestellt werden, nämlich über Balkendiagramme oder mit Hilfe von Annotierungen (Annotate-Dateien). Wegen der größeren Flexibilität werden hier die Schattierungen mit Annotierungen abgebildet.

SAS bietet ein kompiliertes Makro-Paket an, womit Annotierungen leichter erstellt werden können.

Folgende Schritte müssen initialisiert werden [1]:

1. `%ANNOMAC`; aufrufen.

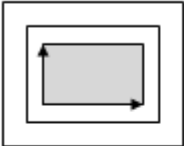
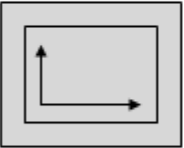
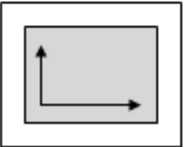
Dadurch werden die SAS Annotierungs-Makros kompiliert.

2. `%DCLANNO`; aufrufen.

Das Makro `%DCLANNO` initialisiert notwendige Variablen mit korrektem Datentyp und richtiger Länge.

3. `%SYSTEM (xsys, ysys, hsys)`; aufrufen [2].

Xsys, ysys und hsys beschreiben die zu verwendenden Koordinatensysteme (relativ oder absolut) in Bezug auf die Grafikfläche (Daten- oder Prozedurbereich bzw. gesamte Fläche) und die jeweilige Einheit.

	Area	Unit	Coordinate System	
			Absolute	Relative
	Data	%	1	7
		Values	2	8
	Graphics Output Area	%	3	9
		Cells	4	A
	Procedure Output Area	%	5	B
		Cells	6	C

In unserer Anwendung wird `%SYSTEM (2, 2, 2)`; verwendet.

4. Die Schattierung wird mit Hilfe des Makros

`%BAR (x1, y1, x2, y2, color, line, style);`
in der Timeline-Grafik eingetragen.

Bei der Syntax des `%BAR`-Makros ist folgendes zu beachten:

- `x1, y1`: Koordinaten der ersten Ecke des Rechtecks.
- `x2, y2`: Koordinaten der gegenüberliegenden Ecke des Rechtecks.
- `Color`: Farbe der Umrandungslinie
- `Line`: Linientyp der Umrandung
- `Style`: [Lx / Rx] Darstellungstyp der Schattierung im Rechteck
Die Schattierung wird als Schraffierung von links unten nach rechts oben (L) oder von rechts unten nach links oben (R) dargestellt.
Die Intensität der Linien kann mittels `x` variiert werden. `X` liegt dabei zwischen 1 und 5.

2.2.2 Pfeile

Ähnlich wie bei Schattierungen können Informationen, die nicht kontinuierlich erfolgen, mit Hilfe von Pfeilen (versehen mit einem Label) in der Timeline-Grafik eingetragen werden.

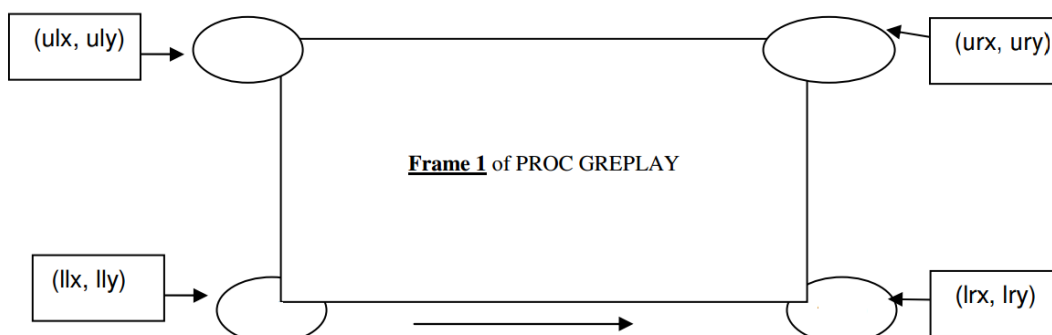
Folgende zwei Makros [1] werden hierfür verwendet.

```
%ARROW (x1, y1, x2, y2, color, line, size, angle, style)  
%LABEL (x, y, text-string, color, angle, rotate, size, style, position)
```

Die Syntax der Makros `%ARROW` und `%LABEL` sind ähnlich zu verwenden wie beim Makro `%BAR`.

2.2.3 Plotten und Zusammensetzen

Die Annotate-Datensätze für die Schattierungen und die Pfeile werden nun mit Hilfe der Prozedur `GPLOT` geplottet und in einem Grafik-Katalog abgespeichert. Anschließend werden die einzelnen Timeline-Grafiken mit Hilfe der Prozedur `GREPLAY` aus dem Katalog heraus in einer neuen Grafik untereinander angeordnet. Die Positionierung erfolgt mithilfe von Templates und Festlegung der jeweiligen Eckkoordinaten, wie in folgender Abbildung beispielhaft dargestellt [3]:



2.2.4 Optimierung der Annotierung

Die kompilierten SAS-Makros erleichtern die Erzeugung der Annotate-Dateien sehr. Um jedoch einen noch besseres Ergebnis erzielen zu können, werden die Annotate-Datensätze nach der Erzeugung noch etwas überarbeitet.

Zum einen werden für die Schattierungen verschiedene Farben verwendet, um unterschiedliche Informationen aus den klinischen Daten abzubilden. Zum anderen müssen die Pfeile stufenweise geplottet werden, damit längere Texte sich nicht überschneiden.

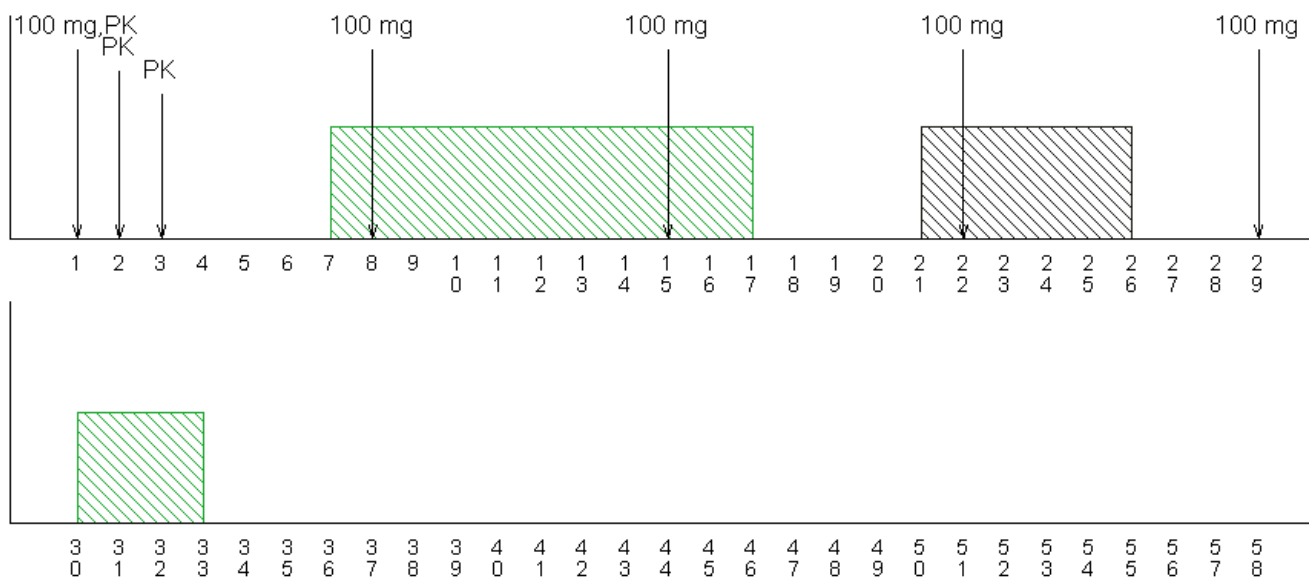
Eine wichtige Optimierung innerhalb der Grafiken selbst ist die Versetzung der Tage in der klinischen Forschung um „einen Tag“. Folgendes Beispiel beschreibt die „Versetzung der Tage“.

- Das Subjekt hat am Tag 1 um 08:00 Uhr ein Medikament eingenommen.
- Am Tag 1 um 15 Uhr hatte das Subjekt ein unerwünschtes Ereignis (AE).
- Weitere Informationen könnten für Tag 1 folgen.

All diese Informationen werden in der Grafik zum Tag 1 geplottet.

3 Ergebnisse

Folgende Abbildung zeigt die Antwort auf die FDA-Anfrage:



Literatur

- [1] SAS Online Dokumentation:
http://support.sas.com/documentation/cdl/en/graphref/63022/HTML/default/viewer.htm#annotate_annomac.htm
http://support.sas.com/documentation/cdl/en/graphref/63022/HTML/default/viewer.htm#annotate_pctdclanno.htm
http://support.sas.com/documentation/cdl/en/graphref/63022/HTML/default/viewer.htm#annotate_pctbar.htm
http://support.sas.com/documentation/cdl/en/graphref/63022/HTML/default/viewer.htm#annotate_arrow.htm
http://support.sas.com/documentation/cdl/en/graphref/63022/HTML/default/viewer.htm#annotate_pctlabel.htm
http://support.sas.com/documentation/cdl/en/graphref/63022/HTML/default/viewer.htm#annotate_stylepattern.htm
- [2] SAS Paper: Improving Your Graphics Using SAS/GRAPH ® Annotate Facility
<http://www2.sas.com/proceedings/sugi31/085-31.pdf>
- [3] Pharmasug Paper: Multiple Graphs on One Page
<http://www.pharmasug.org/download/papers/CC01.pdf>