

Lebensdauer von Lungenkrebspatienten in der HALLUCA-Studie: Eine Analyse mit Frailty-Modellen unter Verwendung von PROC NLMIXED

Andreas Wienke, Oliver Kuß, Johannes Haerting
Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik,
Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Magdeburger Straße 8, 06097 Halle (Saale)
andreas.wienke@medizin.uni-halle.de

Zusammenfassung

Zwischen April 1996 und September 1999 wurde eine prospektive populationsbasierte multizentrische Studie zur Analyse der Versorgungsqualität von Lungenkrebspatienten am Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Die HALLUCA-Studie rekrutierte alle neu diagnostizierten Lungenkrebspatienten im Bereich Halle und Dessau, einer Region mit circa 1,5 Millionen Einwohnern in Sachsen-Anhalt. 1.696 Lungenkrebspatienten wurden in die Studie eingeschlossen. Wir analysieren die Daten mit Hilfe von zwei grundsätzlich verschiedenen Frailty-Modellen mit dem Fokus auf relevante Einflussfaktoren für die Überlebenszeit. In einem ersten Schritt werden univariate Frailty-Modelle, basierend auf gamma- und log-normalverteilten zufälligen Effekten, benutzt und mit dem konventionellen Cox Modell (ohne zufällige Effekte, PROC PHREG) verglichen. Damit wird der Einfluss unbeobachteter Heterogenität in der Studienpopulation analysiert. In einem zweiten Schritt werden multivariate ‘shared’ gamma und log-normale Frailty-Modelle angewendet, um für mögliche Clustereffekte zu adjustieren (Diagnoseeinheiten, [12]).

Zu diesem Zweck werden kürzlich vorgeschlagene ([13]) und von den Autoren weiterentwickelte Prozeduren für die Parameterschätzung in parametrischen gamma Frailty-Modellen benutzt. Diese leistungsfähigen und flexiblen Prozeduren basieren auf PROC NLMIXED. Wir diskutieren Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Frailty-Modelle und geben einen Ausblick auf zukünftige Forschungsvorhaben.

Schlüsselwörter: Frailty-Modelle, Lebensdaueranalyse, PROC NLMIXED **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

1 Einleitung

Die Analyse von Lebensdauerdaten (oder auch Ereigniszeit- oder Verlaufsdaten) spielt eine wichtige Rolle in Medizin, Epidemiologie, Biologie, Demographie, Wirtschaftswissenschaften, Ingenieurwissenschaften, Versicherungswesen und anderen Disziplinen. Aber was unterscheidet Lebensdaueranalyse von anderen Bereichen der Statistik, warum werden spezielle Methoden bei der Analyse von Lebensdauerdaten benötigt? Das Hauptproblem in der Lebensdaueranalyse sind unvollständige (zensierte) Beobachtungen. Die Analyse und Modellierung zensierter Daten kann nicht mehr mit Standardmethoden der Statistik erfolgen, sondern benötigt adaptierte Verfahren, wie sie be-

reits im Bereich der Lebensdaueranalyse zahlreich vorhanden sind. Als Konsequenz der Zensierung sind Lebensdauerdaten eine Mischung stetiger (Ereigniszeit) und diskreter (Ereignisindikator) Zufallsvariablen. Der Kaplan-Meier Schätzer ([10]) der Überlebensfunktion ist dabei ein wichtiger Schritt bei der Entwicklung geeigneter Verfahren zur Analyse von zensierten Lebensdauerdaten.

Modelle basierend auf der Hasardfunktion dominieren die Lebensdaueranalyse, insbesondere seit der Einführung des proportionalen Hasardmodells durch Cox ([5]). Einer der Gründe für die Popularität dieses Modells liegt in der Einfachheit, mit der zensierte Daten analysiert werden können. Dies erfolgt durch die Interpretation der Hasardfunktion als Risiko, welches sich über die Zeit verändert. Auf natürliche Art und Weise können Kovariablen in das Modell integriert werden, um deren Einfluss zu analysieren. Die Auffassung der Hasardquotienten als relative Risiken erlaubt eine einfache und intuitive Interpretation der Ergebnisse.

Dieser Artikel handelt von Frailty-Modellen, einem speziellen Gebiet im Bereich der Lebensdaueranalyse. Das Konzept der Frailty (Anfälligkeit) erlaubt es, unbeobachtete Heterogenität und Abhängigkeiten zwischen Lebensdauern zu modellieren. In ihrer einfachsten Form ist die Frailty ein unbeobachteter zufälliger Effekt, der als multiplikativer Faktor die Hasardfunktion von Individuen oder Gruppen von Individuen modifiziert. Ursprünglich geht das Konzept der Frailty zurück auf Greenwood und Yule ([8]), eingeführt als Unfallanfälligkeit (accident proneness) bei binären Daten. Das erste univariate Frailty-Modell wurde von Beard ([2]) vorgeschlagen, der verschiedene Modelle für die Mortalität betrachtete. Der Begriff Frailty wurde erstmalig von Vaupel et al. ([14]) in einem univariaten Modell verwendet. Erste Anwendungen auf multivariate Lebensdauern stammen von Clayton ([4]).

Standardmodelle in der Lebensdaueranalyse unterstellen (bis auf beobachtete Kovariablen) implizit eine homogene Studienpopulation. Im Allgemeinen ist es jedoch in der Praxis oft unmöglich, alle Einflussgrößen in das Modell aufzunehmen. So kann es z.B. in klinischen Studien aus ethischen, zeitlichen oder finanziellen Gründen nicht möglich sein, alle wichtigen Kovariablen zu erheben. Oder es sind bei Registerdaten, z.B. in der Demografie, gar keine individuellen Kovariablen verfügbar. Manchmal sind auch wichtige Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Analyse noch unbekannt. Das Ignorieren von wichtigen Kovariablen führt zu unbeobachteter Heterogenität. Das bedeutet, dass die Studienpopulation aus Individuen mit unterschiedlichen Risiken für das Eintreten des interessierenden Ereignisses besteht. Wird diese unbeobachtete Heterogenität nicht im Modell berücksichtigt, führt dies in der Regel zu verzerrten Parameterschätzungen. Deshalb ist es in vielen Situationen von Bedeutung, unbeobachtete Heterogenität in das Modell aufzunehmen und die Studienpopulation als eine Mischung von Individuen mit unterschiedlichen Hasardfunktionen aufzufassen. Frailty-Modelle können nun genutzt werden, um diese unbeobachtete Heterogenität (unbeobachtete Kovariablen) in einem proportionalen Hasardmodell für univariate Lebensdauern zu modellieren. Die Variabilität der Lebensdauerdaten teilt sich dann in zwei Teile auf. Der eine Teil wird durch

beobachtete Kovariablen erklärt, während der andere Teil auf der unbeobachteten Heterogenität der Studienpopulation beruht. Ein Vorteil dieser Unterscheidung ist die Interpretation unerwarteter Ergebnisse, wie zum Beispiel das Kreuzen von Hasardfunktionen (crossing-over), was mit dem proportionalen Hasardmodell ausgeschlossen ist. Ebenso ergeben sich neue Interpretationsmöglichkeiten für das oft beobachtete Abflachen von Hasardfunktionen mit zunehmendem Alter (levelling-off).

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen univariaten Problemen ist man in der Praxis aber auch oft mit wiederholten Ereignissen (recurrent events) und/oder mehreren Schadenstypen (multiple modes of failure) konfrontiert, die eine komplexere Analyse mittels multivariater Verfahren erfordern. Die Einführung gemeinsamer zufälliger Effekte – der Frailty – erlaubt die Modellierung abhängiger Ereigniszeiten. Der zufällige Effekt erklärt Abhängigkeit zwischen den Lebensdauern in dem Sinne, dass die Ereigniszeiten bedingt unabhängig sind, bedingt bezüglich der Frailty. Diese Idee wird zum Beispiel genutzt, um die Lebensdauern von Familienangehörigen zu modellieren, bei denen Unabhängigkeit der Lebensdauern nicht unterstellt werden kann. Weitere Anwendungsgebiete sind die Modellierung wiederholter Ereignisse bei einem Individuum, zum Beispiel Infektionen oder Asthmaanfälle sowie konkurrierende Risiken.

In diesem Artikel sollen nun sowohl univariate wie auch multivariate Frailty-Modelle auf die Lebensdauern von Lungenkrebspatienten in der Halluca-Studie angewendet werden, um auf die unterschiedliche Interpretation der Analyseergebnisse in den beiden Modellklassen einzugehen. Im folgenden Kapitel wird zunächst das univariate Frailty-Modell im Detail vorgestellt, während im Kapitel 3 ein multivariates Frailty-Modell eingeführt wird. Kapitel 4 stellt die Halluca-Daten und die Analyseergebnisse vor und der Artikel schließt mit einer Diskussion der Vor- und Nachteile der verwendeten Modelle sowie der Interpretation der Ergebnisse.

2 Univariate Frailty-Modelle

Wir betrachten n unabhängige Ereigniszeiten t_1, \dots, t_n mit den dazugehörigen Zensurungsindikatoren $\delta_1, \dots, \delta_n$ und den Kovariablenvektoren X_1, \dots, X_n . Das proportionale Hasardmodell von Cox ([5]) charakterisiert die Hasardfunktion des i -ten Individuums in der Studienpopulation durch die Beziehung

$$\mu(t | X_i) = \mu_0(t) e^{\beta^T X_i} \quad (1)$$

wobei β_1, \dots, β_k die zu schätzenden Regressionsparameter sind und die Funktion μ_0 die sogenannte Basishasardfunktion darstellt. Dieses Modell wird als semiparametrisches Modell bezeichnet, da der Einfluss der Kovariablen durch einen parametrischen Exponentialterm modelliert wird, während die Basishasardfunktion als unbekannter unendlich dimensionaler Störparameter in das Modell eingeht. Die Schätzung der Regressionskoeffizienten erfolgt nun mit dem partiellen Likelihood Verfahren, welches von Cox ([5], [6]) vorgeschlagen wurde. Dabei wird der partielle Likelihood

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n \left(\frac{e^{\beta^T X_i}}{\sum_{j \in R(t_i)} e^{\beta^T X_j}} \right)^{\delta_i}$$

bezüglich der Komponenten des Vektors $\beta=(\beta_1, \dots, \beta_k)$ maximiert. $R(t)$ stellt dabei die Risikomenge zum Zeitpunkt t dar, das heißt, $R(t)$ umfasst alle Individuen, deren Beobachtungszeit größer gleich t ist und damit zum Zeitpunkt t unter Risiko stehen, das interessierende Ereignis erleiden zu können. Um nun evtl. auftretende Heterogenität abbilden zu können, wird das Cox Modell zum univariaten Frailty-Modell erweitert:

$$\mu(t | X_i, Z_i) = Z_i \mu_0(t) e^{\beta^T X_i} \quad (2)$$

Hierbei stellen die Z_i (nichtnegative) zufällige Effekte (die Frailties) dar, welche als unbeobachtet angenommen werden. Die Frailty-Variablen stehen nun für den zusammengefassten Einfluss aller unbeobachteten (oder genauer: der nicht in das Modell aufgenommenen) Kovariablen. Die Frailty wird darüber hinaus als zeitlich konstant und deren Verteilung als unabhängig von den beobachteten Kovariablen angenommen. Das Modell (2) wurde (ohne beobachtbare Kovariablen) von Vaupel et al. ([14]) als Frailty-Modell mit Anwendung in der Demografie in die Literatur eingeführt. Wichtig ist an dieser Stelle die unterschiedliche Interpretation der Hazardquotienten e^β im Vergleich zum Cox Modell. Im Frailty-Modell handelt es sich um bedingte Hazardquotienten, bedingt bezüglich der Frailty. Der Hazardquotient kann also als relatives Risiko zweier Individuen betrachtet werden – gegeben beide Individuen haben die gleiche Frailty. Für die Berechnung der Parameterschätzer ist relevant, dass das Modell (2) die unbeobachtbare Frailty-Variable Z enthält. Einer Analyse zugänglich ist aber nur das marginale Modell auf Populationsebene, in dem über die unbekanntem zufälligen Effekte integriert wurde. Es erweist sich zunächst als günstig, das Model (2) mit Hilfe der Überlebensfunktion zu betrachten. Es gilt dann

$$S(t | X_i, Z_i) = e^{-Z_i M_0(t) e^{\beta^T X_i}}$$

wobei $M_0(t)$ die kumulative Basishazardfunktion darstellt. $S(t|X_i,Z_i)$ ist dabei die bedingte Überlebensfunktion eines Individuums in der Studienpopulation. Die Überlebensfunktion der gesamten Population ist nun die „mittlere“ Überlebensfunktion aller Individuen:

$$S(t | X_i) = ES(t | X_i, Z_i) = Ee^{-Z_i M_0(t) e^{\beta^T X_i}} = L(M_0(t) e^{\beta^T X_i})$$

Hier wird die fundamentale Rolle der Laplacetransformierten L der Zufallsvariable Z deutlich, die von Hougaard ([9]) herausgestellt wurde. Hat die Laplacetransformierte

der Frailty-Variable eine einfache explizite Gestalt, so kann die Likelihoodfunktion der Daten hergeleitet und für Maximum-Likelihood-Schätzungen verwendet werden. Die am häufigsten verwendete Frailty-Verteilung ist dabei die Gammaverteilung. Unter gewissen Regularitätsvoraussetzungen lässt sich zeigen, dass die Frailty-Verteilung in der Risikomenge für fortschreitende Zeit gegen eine Gamma-Verteilung konvergiert, auch wenn die ursprüngliche Verteilung der Frailty nicht der Gamma-Verteilung folgt ([1]). Die Popularität der Gamma-Verteilung als Frailty-Verteilung beruht aber vor allem auf der Einfachheit ihrer Laplacetransformierten. Sei die Dichte einer gammaverteilten Zufallsvariable $Z \sim \Gamma(k, \lambda)$ gegeben durch

$$f(z) = \frac{1}{\Gamma(k)} \lambda^k z^{k-1} e^{-\lambda z}$$

wobei Γ die Gammafunktion bezeichnet. Der Erwartungswert der Gammaverteilung ist dann $EZ = k/\lambda$, die Varianz $V(Z) = k/\lambda^2$. Die Laplacetransformierte einer gammaverteilten Zufallsvariable ist nun von der folgenden einfachen Gestalt:

$$L(s) = \left(1 + \frac{s}{\lambda}\right)^{-k}$$

Da konstante Faktoren von der Basishazardfunktion absorbiert werden, wird die Frailty-Verteilung auf Erwartungswert 1 normiert, was zur einparametrischen Gammaverteilung mit $k = \lambda = 1/\sigma^2$ und σ^2 als Varianz führt. Damit ergibt sich für eine gammaverteilte Frailty die Überlebensfunktion der Studienpopulation

$$S(t | X_i) = L(M_0(t) e^{\beta^T X_i}) = \left(1 + \sigma^2 M_0(t) e^{\beta^T X_i}\right)^{-\frac{1}{\sigma^2}}$$

Die dazugehörige Hazardfunktion hat die Gestalt

$$\mu(t | X_i) = \frac{\mu_0(t_i) e^{\beta^T X_i}}{1 + \sigma^2 M_0(t_i) e^{\beta^T X_i}}$$

Für die weiteren Überlegungen wird eine parametrische Verteilungsannahme über die Basishazardfunktion getroffen, mit der die Gestalt der Funktion bis auf einige wenige zu schätzende Parameter spezifiziert wird. So wird die Basishazardfunktion häufig als einer Exponential-, Weibull- oder Gompertz-Verteilung folgend angenommen. Sei θ der Vektor der zu schätzenden Parameter des Basishazardfunktion. Die Likelihoodfunktion für zensierte Ereigniszeitdaten der Form (t, δ, X) lässt sich nun darstellen als:

$$\begin{aligned}
 L(\beta, \sigma^2, \theta) &= \prod_{i=1}^n \mu(t_i | X_i)^{\delta_i} S(t_i | X_i) \\
 &= \prod_{i=1}^n \left(\frac{\mu_0(t_i) e^{\beta^T X_i}}{1 + \sigma^2 M_0(t_i) e^{\beta^T X_i}} \right)^{\delta_i} (1 + \sigma^2 M_0(t_i) e^{\beta^T X_i})^{-\frac{1}{\sigma^2}}
 \end{aligned} \tag{3}$$

Dieses Modell wird im Folgenden auf die Daten der Halluca-Studie angewendet, indem die Likelihoodfunktion (3) direkt in PROC NLMIXED zur Parameterschätzung verwendet wird. Dies ist jedoch nur in Frailty-Modellen möglich, bei denen die Frailty-Verteilung eine einfache und explizite Form hat, die zufälligen Effekte also ausintegriert werden können. Dies ist zum Beispiel bei der Log-Normalverteilung nicht der Fall. Hier muss die bedingte Likelihoodfunktion betrachtet werden:

$$\begin{aligned}
 L(\beta, \sigma^2, \theta) &= \prod_{i=1}^n \int \mu(t_i | X_i, z)^{\delta_i} S(t_i | X_i, z) f(z) dz \\
 &= \prod_{i=1}^n \int \left(z \mu_0(t_i) e^{\beta^T X_i} \right)^{\delta_i} e^{-z M_0(t_i) e^{\beta^T X_i}} f(z) dz
 \end{aligned} \tag{4}$$

Diese Likelihoodfunktion erfordert die Lösung des Integrals bezüglich der Dichte $f(z)$ der Frailty-Verteilung. Die SAS Prozedur NLMIXED erlaubt die Parameterschätzung in solchen Modellen mit normalverteilten zufälligen Effekten W mit $Z=e^W$. Dabei kommt in NLMIXED das Gauß'sche Quadraturverfahren zum Einsatz, um das obenstehende Integral zu approximieren. Um diese Methode auch für Modelle mit anderen Frailty-Verteilungen anwenden zu können, wurde von Liu und Yu ([13]) ein Vorschlag unterbreitet, wie für Frailty-Verteilungen mit explizit darstellbarer Dichte $f(z)$ die Prozedur NLMIXED genutzt werden kann

$$L(\beta, \sigma^2, \theta) = \prod_{i=1}^n \int \left(z \mu_0(t_i) e^{\beta^T X_i} \right)^{\delta_i} e^{-z M_0(t_i) e^{\beta^T X_i}} \frac{f(z)}{\varphi(z)} \varphi(z) dz$$

indem die Prozedur jetzt auf den Ausdruck

$$\left(z \mu_0(t_i) e^{\beta^T X_i} \right)^{\delta_i} e^{-z M_0(t_i) e^{\beta^T X_i}} \frac{f(z)}{\varphi(z)}$$

angewendet wird, der Integrale bezüglich der Normalverteilungsdichte ϕ erfordert. Die Ergebnisse der Anwendung dieses Modells auf die Halluca-Daten werden später dargestellt.

Bisher wurden univariate Frailty-Modelle betrachtet, wobei sich univariat auf die Ereigniszeiten bezieht, die als unabhängig voneinander angesehen werden. Die Frailty-Variable adjustiert für unbeobachtete Heterogenität (unbeobachtete Kovariablen). Forscher sind häufig jedoch auch mit dem Problem abhängiger (multivariater) Ereigniszeiten konfrontiert. Auch für solche Situationen ist das herkömmliche Cox Modell ungeeignet. Es gibt zwei große Modellklassen zur Analyse von multivariaten Ereigniszeiten, marginale Modelle und (multivariate) Frailty-Modelle. Bei marginalen Modellen werden die Parameterschätzer unter der Arbeitshypothese der Unabhängigkeit der Ereigniszeiten ermittelt (Cox Modell), da die Schätzer auch für abhängige Ereigniszeiten konsistent sind. Mit einem robusten Schätzer vom Sandwichtyp werden die korrekten Standardfehler geschätzt. Dabei wird die Abhängigkeit zwischen Ereigniszeiten in den Gruppen nicht explizit modelliert, sondern stellt einen störenden Parameter dar. Multivariate Frailty-Modelle erlauben eine direkte Schätzung der Abhängigkeit der Lebensdauern in den einzelnen Gruppen. Insbesondere bei Ereigniszeiten von Familienangehörigen in genetischen Analysen oder bei clusterrandomisierten klinischen Studien sind die Korrelationen zwischen den Ereigniszeiten von zentraler Bedeutung.

3 Multivariate Frailty-Modelle

Wir betrachten n unabhängige Gruppen mit Ereigniszeiten t_{ij} ($i=1, \dots, n; j=1, \dots, n_i$) mit den dazugehörigen Zensierungsindikatoren δ_{ij} und den Kovariablenvektoren X_{ij} . Das Cox Modell als Standardmodell der Lebensdaueranalyse geht von der Voraussetzung aus, dass alle Lebensdauern unabhängig sind. Ist diese Voraussetzung nicht erfüllt, führt die Anwendung des Modells zu verzerrten Standardfehlern. Damit entsteht die Frage, wie solche Abhängigkeiten zwischen den Ereigniszeiten in das Modell aufgenommen werden können. Dazu wurde das Cox Modell zum multivariaten Frailty-Modell erweitert:

$$\mu(t | X_{ij}, Z_i) = Z_i \mu_0(t) e^{\beta^T X_{ij}} \quad (5)$$

Hierbei stellen die Z_i gruppenspezifische Frailty-Variable dar, welche wiederum als unbeobachtet angenommen werden. Die Frailty-Variablen stehen nun für den zusammengefassten Einfluss aller unbeobachteten Kovariablen in der jeweiligen Gruppe. Alle Individuen in der Gruppe haben eine gemeinsame Frailty-Variable, weshalb das Modell auch „shared“ Frailty-Modell genannt wird. Die Ereigniszeiten der Individuen in der Gruppe i werden nun als bedingt unabhängig – bedingt bezüglich der Frailty – angesehen. Die Abhängigkeit der Ereigniszeiten in einer Gruppe beruht also auf der Existenz einer gemeinsamen unbeobachteten Kovariable. Wäre diese Kovariable (die Frailty-Variable) beobachtbar, so wären die Lebensdauern unabhängig. Solche Modelle wurden von Clayton ([4]) für die Modellierung von Ereigniszeiten von Familienangehörigen

vorgeschlagen, jedoch ohne den Begriff Frailty zu verwenden. Eine umfassende und exzellente Darstellung der „shared“ Frailty-Modelle findet der interessierte Leser in Duchateau und Janssen ([7]). Für $n_i=1$ ($i=1, \dots, n$) ergibt sich als Spezialfall das univariate Frailty-Modell. Allerdings gibt es insbesondere bei der Identifizierbarkeit der Modelle und bei der Interpretation der Parameter grundlegende Unterschiede zwischen beiden Modellklassen, weshalb hier eine separate Darstellung gewählt wurde. So sind die geschätzten Hasardratios e^β bedingt bezüglich der Frailty, dienen also insbesondere dem Vergleich von Risiken innerhalb einer Gruppe mit identischer Frailty. Die bedingte Unabhängigkeit der Ereigniszeiten führt zu der folgenden unbedingten Überlebensfunktion der Beobachtungen in Gruppe i :

$$\begin{aligned} S(t_{i1}, \dots, t_{in_i} \mid X_{i1}, \dots, X_{in_i}) &= ES(t_{i1}, \dots, t_{in_i} \mid X_{i1}, \dots, X_{in_i}, Z_i) \\ &= E e^{-Z_i \sum_{j=1}^{n_i} M_0(t_{ij}) e^{\beta^T X_{ij}}} \\ &= L\left(\sum_{j=1}^{n_i} M_0(t_{ij}) e^{\beta^T X_{ij}}\right) \end{aligned}$$

Wird für die Frailty eine Gammaverteilung gewählt, so kann die log-Likelihoodfunktion der Daten explizit in der folgenden Form dargestellt werden ([11]):

$$\begin{aligned} \log L(\beta, \sigma^2, \theta) &= \sum_{i=1}^n d_i \log \sigma^2 + \log \Gamma\left(\frac{1}{\sigma^2} + d_i\right) - \log \Gamma\left(\frac{1}{\sigma^2}\right) \\ &\quad - \left(\frac{1}{\sigma^2} + d_i\right) \log \left(1 + \frac{1}{\sigma^2} \sum_{j=1}^{n_i} M_0(t_{ij}) e^{\beta^T X_{ij}}\right) \\ &\quad + \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} (\beta^T X_{ij} + \log \mu_0(t_{ij})) \end{aligned}$$

Dabei bezeichnet d_i die Anzahl der Ereignisse (nichtzensierten Beobachtungen) in der Gruppe i . Unter einer parametrischen Annahme für die Form der Basishasardfunktion können die Parameter nun mit Hilfe der Maximum-Likelihood-Methode geschätzt werden.

Für den Fall log-normalverteilter Frailty ergibt sich die Likelihoodfunktion analog zum univariaten Fall (4):

$$L(\beta, \sigma^2, \theta) = \prod_{i=1}^n \int \prod_{j=1}^{n_i} \left(z \mu_0(t_{ij}) e^{\beta^T X_{ij}} \right)^{\delta_{ij}} e^{-z M_0(t_{ij}) e^{\beta^T X_{ij}}} f(z) dz$$

Wird jetzt die Frailty wie im zuvor beschriebenen univariaten Modell durch den Ausdruck $Z=e^W$ mit normal verteilter Zufallsvariable W ersetzt, so können auch hier die Modellparameter mit der SAS Prozedur NLMIXED sehr einfach geschätzt werden. Dabei ist die Schätzung der Parameter im Allgemeinen numerisch stabiler als im univariaten Fall, da wiederholte Beobachtungen in den einzelnen Gruppen mit identischen Frailty-Werten vorliegen. Zunächst werden die im Rahmen der Halluca-Studie erhobenen Daten im folgenden Abschnitt im Detail vorgestellt, die im Weiteren als illustratives Beispiel für univariate und multivariate Frailty-Modelle dienen.

4 Halluca-Studie

Zwischen April 1996 und September 1999 wurde eine prospektive populationsbasierte multizentrische Beobachtungsstudie zur Beschreibung des gesamten Therapie- und Nachsorgeverlaufs einer Kohorte neu erkrankter Lungenkrebspatienten am Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Diese Studie (**Halle lung carcinoma study - Halluca**) rekrutierte alle neu diagnostizierten Lungenkrebspatienten in den Regierungsbezirken Halle und Dessau, einer Region mit circa 1,5 Millionen Einwohnern in Sachsen-Anhalt. Die Feldstudie hatte das Ziel, die leitliniengerechte Therapie und Nachsorge des Bronchialkarzinoms bezüglich ihrer praktischen Umsetzung zu bewerten sowie die psychosoziale Situation der Patienten während des Krankheitsverlaufs zu erfassen. In Kooperation mit allen Versorgungsträgern waren Interventionen zur Behebung von Defiziten bei der Umsetzung der auf wissenschaftlicher Evidenz beruhenden Therapie- und Nachsorgeleitlinien einzuleiten und damit medizinische Qualitätssicherung, d. h. die Einführung eines Qualitätsmanagements zu betreiben. 1.696 Lungenkrebspatienten wurden in die Studie eingeschlossen, die minimale Beobachtungszeit war 12 Monate, die mediane Beobachtungszeit 33 Monate ([3], [12]). 1349 Patienten (79,5%) verstarben während der Beobachtungszeit, die mediane Überlebenszeit der Studienpopulation betrug 9,3 Monate. In die hier gezeigte Analyse wurden fünf Kovariable aufgenommen: Alter bei Diagnose (in Jahren), Geschlecht, ECOG-Status (0-2 vs. 3-4), Histologie (kleinzellig vs. nichtkleinzellig) und Tumorstadium (I, II, IIIa, IIIb, IV). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Verteilung der Kovariablen in der Studienpopulation.

Des Weiteren war beobachtet worden, in welcher Diagnoseeinheit der Tumor diagnostiziert worden ist. In der multivariaten Analyse wird nun der Frage nachgegangen, ob diese Gruppierung der Daten einen wesentlichen Einfluss auf die Parameterschätzer hat.

Wie in solchen großen Studien üblich sind einige Kovariable trotz aller Bemühungen nicht vollständig ermittelbar gewesen. Diese fehlenden Werte wurden jeweils zu einer eigenen Kategorie zusammengefasst und als Ausprägung der jeweiligen Kovariable in das Modell mit aufgenommen, so dass die erhobenen Daten möglichst vollständig in die Analyse eingehen können. Die Parameterschätzer für diese fehlenden Kategorien werden im Folgenden nicht angegeben, da sie nicht von Interesse sind. Des Weiteren wurde die in den Daten vorhandene Information über die erfolgte Therapie nicht als Kovari-

able in das Modell aufgenommen, da Aussagen über den Therapieeffekt nach Möglichkeit nur aus randomisierten Studien gewonnen werden sollten.

Tabelle 1: Studienpopulation der Halluca-Studie

Merkmal	Kategorie	Häufigkeit
Geschlecht	männlich	1374 (81.0 %)
	weiblich	322 (19.0 %)
Histologie	nichtkleinzellig	1183 (69.8 %)
	kleinzellig	366 (21.5 %)
	fehlend	147 (8.7 %)
ECOG-Status	0 – 2	1366 (68.7 %)
	3 – 4	123 (7.3 %)
	fehlend	407 (24.0 %)
TNM Klassifikation	I	185 (10.9 %)
	II	79 (4.7 %)
	IIIa	195 (11.5 %)
	IIIb	280 (16.5 %)
	IV	621 (36.6 %)
	fehlend	336 (19.8 %)
Alter	Mittelwert (Standardabweichung) in Jahren	64.7 (9.8)

5 Ergebnisse

Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 2 dargestellt. Zum Vergleich dient das proportionale Hasardmodell von Cox. Für die beiden Frailty-Modelle wurde jeweils eine Weibull-Basishasardfunktion der Gestalt.

$$\mu_0(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1}$$

angenommen. Diese Parameterisierung zeigte eine bessere Anpassung an die Daten als ein Exponential oder Gompertz-Modell. Die geeignete Wahl der Basishasardfunktion in parametrischen Frailty-Modellen geht über das Thema dieses Artikels hinaus und wird deshalb an dieser Stelle nicht näher behandelt.

Die beiden Frailty-Modelle zeigen im Vergleich zum Cox Modell deutlich verstärkte Effekte der prognostischen Faktoren (mit Ausnahme der Variable Histologie), verbunden mit erhöhten Standardfehlern. Dabei unterscheiden sich die Ergebnisse der beiden Frailty-Modelle nur unwesentlich voneinander. Die geschätzte Varianz der Frailty beträgt $\sigma^2=0.254$ (0.084) im Gamma-Frailty-Modell bzw. $\sigma^2=0.226$ (0.101) im log-Normal-Frailty-Modell und ist damit signifikant von Null verschieden.

Tabelle 2: Cox Modell und univariate Frailty-Modelle: Analyse der Halluca-Daten

	Cox Modell	Gamma Frailty	log-Normal Frailty
	β (s.e.)	β (s.e.)	β (s.e.)
Alter (in Jahren)	0.009 (0.003)	0.012 (0.003)	0.011 (0.003)
Geschlecht (weiblich)	-0.162 (0.071)	-0.184 (0.083)	-0.186 (0.081)
Histologie (nichtkleinzellig)	-0.125 (0.067)	-0.114 (0.078)	-0.121 (0.076)
ECOG Status (3-4)	0.610 (0.104)	0.862 (0.150)	0.776 (0.137)
TNM II	0.455 (0.169)	0.517 (0.188)	0.494 (0.186)
TNM IIIa	0.594 (0.131)	0.701 (0.148)	0.688 (0.146)
TNM IIIb	0.947 (0.120)	1.108 (0.140)	1.086 (0.140)
TNM IV	1.345 (0.110)	1.561 (0.136)	1.532 (0.136)
σ^2		0.254 (0.084)	0.226 (0.101)
λ		0.020 (0.006)	0.019 (0.006)
γ		0.952 (0.036)	0.935 (0.037)

Die Ergebnisse der analogen multivariaten Modelle sind in Tabelle 3 dargestellt. Hier handelt es sich um eine Analyse, in der die Individuen zu Gruppen bezüglich ihrer Diagnoseeinheit zusammengefasst sind. Alle Individuen einer Gruppe besitzen den identischen Frailty-Wert. Zu Vergleichszwecken sind erneut die Ergebnisse der Cox-Regression angegeben.

Tabelle 3: Cox Modell und multivariate Frailty-Modelle: Analyse der Halluca-Daten

	Cox Modell	Gamma Frailty	log-Normal Frailty
	β (s.e.)	β (s.e.)	β (s.e.)
Alter (in Jahren)	0.009 (0.003)	0.009 (0.003)	0.009 (0.003)
Geschlecht (weiblich)	-0.162 (0.071)	-0.168 (0.073)	-0.162 (0.073)
Histologie (nichtkleinzellig)	-0.125 (0.067)	-0.107 (0.068)	-0.104 (0.068)
ECOG Status (3-4)	0.610 (0.104)	0.593 (0.108)	0.601 (0.108)
TNM II	0.455 (0.169)	0.447 (0.170)	0.448 (0.170)
TNM IIIa	0.594 (0.131)	0.612 (0.133)	0.613 (0.133)
TNM IIIb	0.947 (0.120)	0.979 (0.123)	0.978 (0.123)
TNM IV	1.345 (0.110)	1.325 (0.113)	1.325 (0.113)
σ^2		0.316 (0.115)	0.309 (0.107)
λ		0.033 (0.006)	0.029 (0.008)
γ		0.880 (0.020)	0.880 (0.107)

Im Gegensatz zur univariaten Analyse zeigen die beiden Frailty-Modelle kaum Unterschiede zum Cox-Modell, weder bei den Schätzern für die Regressionsparameter noch bei den Standardfehlern. Die Varianz der Frailty beträgt $\sigma^2=0.316$ (0.115) im Gamma-Frailty-Modell bzw. $\sigma^2=0.309$ (0.107) im log-Normal-Frailty-Modell und ist damit signifikant von Null verschieden.

6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden Frailty-Modelle auf die Lebensdauern von Lungenkrebspatienten im Rahmen einer großen epidemiologischen Studie angewendet. Dabei sind grundsätzlich zwei unterschiedliche Modellklassen voneinander zu unterscheiden. In der univariaten Analyse dient die Frailty der Modellierung unbeobachteter Kovariablen, die im Cox Modell im Allgemeinen zu einer Unterschätzung der Effekte (Hazardratios) und der zugehörigen Standardfehler führt (Tabelle 2). Die Parameterschätzer sind bedingt bezüglich des Frailty-Wertes zu interpretieren. So ist zum Beispiel der Hazardratio für Patienten mit ECOG-Status 3 oder 4 $e^{0.862}=2.37$ fach erhöht im Vergleich zu Patienten mit ECOG Status 0 – 2 *unter der Bedingung gleicher Frailty*. Die Analyse der Halluca-Daten zeigt eine signifikant von Null verschiedene Varianz der Frailty-Variable sowohl im Gamma- als auch im log-Normal Frailty Modell. Dies spricht für die Existenz unbeobachteter Heterogenität, und eine Analyse mit einem Frailty-Modell ist einer Analyse mit dem Cox-Modell vorzuziehen.

In der multivariaten Analyse haben alle Patienten in einer Gruppe (Diagnoseeinheit) die gleiche Frailty. Die Frailty dient hier der Modellierung der Abhängigkeit zwischen den Ereigniszeiten innerhalb einer Gruppe. Die Parameterschätzer unterscheiden sich in den multivariaten Frailty-Modellen kaum von den Ergebnissen im Cox-Modell, obwohl die Frailty-Varianzen auch hier signifikant von Null verschieden und damit auf Abhängigkeiten zwischen den Ereigniszeiten hinweisen. Die Interpretation univariater und multivariater Frailty-Modelle ist also sehr unterschiedlich.

Wünschenswert für die weitere Forschung wäre zunächst eine Verallgemeinerung der parametrischen Frailty-Modelle auf den semiparametrischen Fall (ohne Spezifikation der Basishazardfunktion), mit dem Ziel, auch diese mit PROC NLMIXED schätzen zu können. Dazu ist eine Anwendung des EM Algorithmus notwendig. Darüber hinaus können über die Einbeziehung zweier zufälliger Effekte die beiden oben genannten Modellklassen zusammengefasst werden und sowohl Abhängigkeiten als auch unbeobachtete Heterogenität in einem Modell erfasst werden. Dies kann insbesondere über die Verwandtschaft zu den verallgemeinerten linearen Modellen erfolgen.

Literatur

- [1] Abbring, J., van den Berg, G.J. (2007) The unobserved heterogeneity distribution in duration analysis. *Biometrika* 94, 87 – 99
- [2] Beard, R.E. (1959) Note on some mathematical mortality models. In: G.E.W. Wolstenholme and M.O'Conner (eds.) *The Lifespan of Animals*. Ciba Foundation Colloquium on Ageing. Little, Brown, Boston, 302 – 311
- [3] Bollmann, A., Blankenburg, T., Haerting, J., Kuss, O., Schütte, W., Dunst, J., Neef, H. (2004) Survival of patients in clinical stages I-IIIb of non-small-cell lung cancer treated with radiation therapy alone. *Strahlentherapie Onkologie* 8, 488–496

- [4] Clayton, D. (1978) A model for association in bivariate life tables and its application in epidemiological studies of familial tendency in chronic disease incidence. *Biometrika* 65, 141 – 151
- [5] Cox, D.R. (1972) Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society (B)* 34, 187 – 220
- [6] Cox, D.R. (1975) Partial Likelihood. *Biometrika* 62, 269 – 276
- [7] Duchateau, L., Janssen, P. (2008) *The Frailty Model*. Springer, New York
- [8] Greenwood, M., Yule, G.U. (1920) An inquiry into the nature of frequency distributions representative of multiple happenings with particular reference to the occurrence of multiple attacks of disease or of repeated accidents. *Journal of the Royal Statistical Society* 83, 255 – 279
- [9] Hougaard, P. (1984) Life table methods for heterogeneous populations: Distributions describing the heterogeneity. *Biometrika* 71, 75 – 83
- [10] Kaplan, E.L., Meier, P. (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 53, 457 – 481
- [11] Klein, J.P. (1992) Semiparametric estimation of random effects using the Cox model based on the EM algorithm. *Biometrics* 48, 795 - 806
- [12] Kuss, O., Blankenburg, T., Haerting, J. (2008) A relative survival model for clustered responses. *Biometrical Journal* 50, 408 – 418
- [13] Liu, L., Yu, Z. (2008) A likelihood reformulation method in non-normal random effects models. *Statistics in Medicine* 27, 3105 – 3124
- [14] Vaupel, J.W., Manton, K.G., Stallard, E. (1979) The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography* 16, 439 – 454

Anhang: SAS Code: univariates log-normal Frailty-Modell

Im Folgenden wird die Struktur des verwendeten Datensatzes und das SAS Programm zur Analyse der Halluca Daten im univariaten log-Normal Frailty-Modell angegeben. Der folgende Data Step erzeugt den verwendeten Halluca-Datensatz. Um Platz zu sparen, wurden nur die wichtigsten Variablen aufgenommen, insbesondere nur eine Kovariable (age).

```
DATA halluca;
INPUT id cluster  time status age ...;
CARDS;
    1      1      34.74    1      75.34 ...
    2      1       6.68    1      67.39 ...
    3      1       0.33    1      53.81 ...
    4      1      24.58    0      82.31 ...
    5      1      15.34    1      55.14 ...
```

```
6      1      13.07    1      69.05 ...
7      2      11.83    0      75.37 ...
8      2       6.31    1      77.82 ...
...
;
```

RUN;

Für jeden Patienten (charakterisiert durch eine eindeutige Patienten-ID) sind alle Informationen in einer Zeile im Datensatz enthalten. Der erste Patient zum Beispiel hat die Patienten-ID 1, wurde in der Diagnoseeinheit 1 diagnostiziert, hat von der Diagnose an 34.74 Monate gelebt und ist dann verstorben (status=1). Zum Zeitpunkt der Diagnose war der Patient 75.34 Jahre alt.

Die Parameterschätzung erfolgt nun mit PROC NLMIXED. Die NLMIXED Prozedur ist im SAS System seit Version 7 integriert. Sie maximiert die Likelihood Funktion von Modellen mit nichtlinearen zufälligen Effekten direkt durch numerische Integration, genauer durch adaptive Gaussquadratur. Die PARMS Anweisung initialisiert Startwerte für die zu schätzenden Parameter. Die MODEL Anweisung definiert die Zielgröße und die zu maximierende Likelihoodfunktion. Die RANDOM Anweisung identifiziert den zufälligen Effekt a als normal verteilt mit den Parametern 0 und σ^2 sowie (über die SUBJECT Option) die Variable welche die Patienten-ID beschreibt.

```
PROC NLMIXED data=halluca;
* Initialisierung der Startwerte;
  PARMS lambda=0.012 gamma=0.007 sigmasq=0.6 b_age=-0.2 ...;

* Restriktion der Frailty-Varianz auf einen positiven Wert;
  BOUNDS lambda sigmasq >=0;

* Definition des linearen Prädiktors mit dem Frailty-Term a und
  den festen Effekten;
  linp = a + b_age * age + ...;

* Definition der Likelihoodfunktion;
  baselinehazard=lambda*gamma*time**(gamma-1);
  cumbaselinehazard=lambda*time**gamma;
  survival=exp(-cumbaselinehazard);
  ll=(event=1)*log(baselinehazard*survival)
    +(event=0)*log(survival);
  MODEL time ~ GENERAL(ll);

* Definition des zufälligen Effekts;
  RANDOM a ~ NORMAL(0,sigmasq) SUBJECT=id;
RUN;
```