

# Einfluss von Dialysemodalitäten auf die Mortalität

Dissertation  
zur Erlangung des Grades  
Doktor der Naturwissenschaften  
an der Fakultät Statistik  
der Technischen Universität Dortmund

von Mathias Schaller

Juli 2012

Gutachter:  
Prof. Dr. K. Ickstadt  
Prof. Dr. J. Rahmenführer

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Mortalität und Dialyse</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Datengrundlage</b>	<b>6</b>
2.1	Das QiN Programm . . . . .	6
2.2	Berücksichtigte Dialysezentren . . . . .	7
2.3	Erhobene Variablen . . . . .	8
2.3.1	Allgemeine Patientenkenzahlen . . . . .	8
2.3.2	Pflichtparameter der G-BA Richtlinie . . . . .	10
2.3.3	Behandlungsmerkmale der Dialyse . . . . .	11
2.3.4	Laborkennzahlen . . . . .	12
2.3.5	Interaktionen . . . . .	13
2.4	Überlebenszeiten . . . . .	13
2.5	Datenaufbereitung . . . . .	14
<b>3</b>	<b>Methodik</b>	<b>17</b>
3.1	Überlebenszeitanalyse . . . . .	17
3.2	Das Cox Proportional Hazard Modell . . . . .	19
3.3	Maximum Likelihood Schätzung im Cox Proportional Hazard Modell . . . . .	20

3.4	Bayesianische Schätzung im Cox Proportional Hazard Modell . . . . .	23
3.4.1	Satz von Bayes . . . . .	23
3.4.2	Markov Chain Monte Carlo (MCMC) Verfahren . . . . .	24
3.4.3	Gibbs Sampler . . . . .	25
3.4.4	Brooks–Gelman–Rubin Statistik . . . . .	27
3.5	Residuen . . . . .	28
3.5.1	Martingalresiduen . . . . .	29
3.5.2	Skalierte Schönfeldresiduen . . . . .	30
3.6	Modellannahmen . . . . .	31
3.7	Modellgüte . . . . .	32
3.8	Frailty Modelle . . . . .	34
3.9	Nichtlineare Einflussfaktoren . . . . .	35
3.9.1	Polynome . . . . .	36
3.9.2	Fraktionale Polynome . . . . .	37
3.9.3	Splines . . . . .	38
3.10	Nichtproportionale Risiken . . . . .	41
3.10.1	Zeitveränderliches Risiko . . . . .	42
3.10.2	Zeitveränderliche Kovariablen . . . . .	43
<b>4</b>	<b>Modellerstellung</b>	<b>45</b>
4.1	Proportionales Risiko . . . . .	45
4.2	Zeitveränderliche Einflüsse . . . . .	55
4.3	Nichtlineare Einflüsse . . . . .	62
4.4	Zentrumseffekte . . . . .	69

4.5	Variablenselektion . . . . .	72
<b>5</b>	<b>Modellschätzung und Vergleich</b>	<b>77</b>
5.1	Likelihood Schätzung . . . . .	77
5.2	Bayesianische Schätzung . . . . .	84
5.2.1	Konvergenz der Markovketten . . . . .	86
5.2.2	A posteriori Schätzer . . . . .	87
5.3	Vergleich der geschätzten Parameter . . . . .	92
5.4	Mortalitätsvorhersage . . . . .	94
5.5	Sequentielle Analyse . . . . .	95
5.6	Erweiterte Likelihoodanalyse . . . . .	99
5.7	Übersicht der Modelleigenschaften . . . . .	103
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>107</b>
<b>7</b>	<b>Diskussion und Ausblick</b>	<b>112</b>
	<b>Literatur</b>	<b>115</b>
	<b>Anhang</b>	<b>127</b>
A	Tabellarische Übersicht der Variablen	128
B	Formeln und Definitionen	131
C	Graphiken zu nichtlinearen Einflüssen	132
D	Graphiken zur Autokorrelation	145

<b>E Brooks–Gelman–Rubin Graphiken</b>	<b>159</b>
--	------------

<b>F Bayes Parameterschätzer für das Ein Schritt Verfahren</b>	<b>166</b>
--	------------

# Kapitel 1

## Mortalität und Dialyse

Das chronische Nierenversagen ist eine in Deutschland und weltweit stark verbreitete Krankheit. Allein in Deutschland werden über 70000 gesetzlich Versicherte pro Quartal wegen Nierenversagen behandelt (*Medical Netcare GmbH*, 2008). Als Behandlung wird typischerweise eine Blutwäsche – die Dialyse – durchgeführt. Dabei wird der Patient in der Regel dreimal wöchentlich für mehrere Stunden an ein Dialysegerät angeschlossen. Die chronische Dialysebehandlung stellt mit Kosten von 55000€ pro Patient und Jahr in Deutschland die Obergrenze dessen dar, was heute allgemein als kosteneffektive Therapie angesehen wird (Keller et al., 2007).

Durch die hohen Kosten entsteht eine Situation, in der Nachweise von den Dialyseanbietern verlangt werden, dass die Dialyseleistung ordnungsgemäß erbracht wird. Dazu hat der Gemeinsame Bundesausschuss (kurz: G-BA) die Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse (*Gemeinsamer Bundesausschuss*, 2005) beschlossen, nach der die Dialyseleistung anhand einfach zu erhebender Daten gemessen und überprüft werden soll. Dabei sind bereits explizit Möglichkeiten zur Erweiterung dieser Richtlinie enthalten. Eine mögliche Erweiterung der Kriterien wäre z.B. eine Überprüfung der Lebensdauer oder -qualität unter Dialyse.

Zusätzlich wird die steigende Lebenserwartung und die Alterung der Gesellschaft (*Statistisches Bundesamt*, 2006) dazu führen, dass die Zahl der Patienten mit chronischem Nierenversagen in Zukunft ansteigen wird. Die Behandlung der Dialysepatienten qua-

litativ zu optimieren um ihnen ein langes Leben zu ermöglichen ist auch daher von großem Interesse.

Dialysepatienten haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. So wurden z.B. der Organisation QuaSi-Niere im Jahr 2006 12124 Todesfälle gemeldet (*QuaSi-Niere*, 2007), was 18 % der dort registrierten Dialysepatienten entspricht. Das United States Renal Data System (USRDS) geht mit 181 Todesfällen pro 1000 beobachteten Lebensjahren (*USRDS*, 2008) von einer ähnlich hohen Mortalität aus. Damit liegt die Mortalität der Dialysepatienten deutlich über der Mortalität der Normalbevölkerung, die in Deutschland mit etwa 10 Personen pro 1000 Einwohner angegeben wird (*Statistisches Bundesamt*, 2009).

Die Mortalität unter Dialyse ist ein wichtiges Forschungsgebiet. Vor allem das USRDS im amerikanischen Raum und die Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) im europäischen Raum liefern viele Daten zur Dialysebehandlung. Diese wurden unter anderem von Block et al. (2004), Goodkin et al. (2003) und Kalantar-Zadeh et al. (2005b) untersucht. Schwerpunkt dieser und anderer Arbeiten waren einerseits einzelne Aspekte des Dialysemanagements, wie z.B. die Dialysequantität (Bloembergen et al., 1996; Held et al., 1996; Marshall et al., 2006; Owen et al., 1998; Port et al., 2002; Scribner und Oreopoulos, 2002), der Kalziumphosphathaushalt (Block et al., 2004; Teng et al., 2003), der Eisenhaushalt (Kalantar-Zadeh et al., 2005b; Feldman et al., 2004) oder die Blutarmut (Anämie) (Regidor et al., 2006; Avram et al., 2003). Andererseits gibt es auch einige Arbeiten, die die Mortalität in der Dialysepopulation unter epidemiologischen Gesichtspunkten beschreiben (Rayner et al., 2004; Leavey et al., 1998; Goodkin et al., 2003). Insgesamt liegen jedoch wenige Arbeiten vor, die das Überleben unter Dialyse unter dem Gesichtspunkt der Patientenversorgung beschreiben oder sich speziell auf den deutschen Raum beziehen. Diese Lücke soll mit der vorliegenden Arbeit geschlossen werden.

In Bezug auf die Modellierung der Überlebenszeiten ist die Berücksichtigung von zeitveränderlichen Variablen ein bisher wenig untersuchtes Gebiet. Dieses soll in der vorliegenden Arbeit näher untersucht werden. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Modellierung stetiger Einflüsse. Wie z.B. in Arbeiten von Regidor et al. (2006) oder Block et al. (2004) werden in der bisherigen Literatur stetige Daten in erster Linie grup-

piert ausgewertet. Dadurch entsteht ein Informationsverlust. Hier sollen verschiedene stetige Modellierungsansätze erprobt und verglichen werden. Eine weitere Besonderheit ist der Zugriff auf die elektronischen Patientenakten vieler Patienten des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation (KfH). Damit steht eine weit reichende Palette von möglichen Einflussfaktoren zur Verfügung, die untersucht werden können.

Die große und zunehmende Bedeutung der Dialyse in Deutschland und die hohe Mortalität von Patienten mit chronischem Nierenversagen unterstreichen die Bedeutung einer Dialyse, die eine hohe Lebenserwartung ermöglicht. Dabei kann man zwischen inhärenter und behandlungsbedingter Mortalität unterscheiden. Die inhärente Mortalität beschreibt das Mortalitätsrisiko, welches der Patient aufgrund seines Alters oder seiner Historie mitbringt (Komorbiditäten, Vorerkrankungen). Sie kann im Allgemeinen nicht durch die Behandlung im Dialysezentrum beeinflusst werden. Im Gegensatz dazu steht die behandlungsbedingte Mortalität. Diese beschreibt die Mortalität, die im Zusammenhang mit der Behandlung beeinflusst werden kann. Diese Arbeit befasst sich vor allem mit der behandlungsbedingten Mortalität. Die inhärente Mortalität wird dabei als Störgröße berücksichtigt.

In dieser Arbeit wird die Überlebenszeit der Dialysepatienten eines großen Dialyseanbieters in Deutschland untersucht. Die hier benutzten Daten stammen aus der Qualität in der Nephrologie (QiN) Datenbank des KfH aus den Jahren 1999 bis einschließlich 2006. Sie werden in Kapitel 2 beschrieben.

Um die Mortalität zu erfassen wird ein Cox Proportional Hazard Modell zugrunde gelegt. Dabei wird berücksichtigt, dass nicht für alle Einflüsse auf die Mortalität die Annahme proportionalen Risikos gelten kann. Es werden zeitveränderliche Koeffizienten (Sargent, 1998; Rabbat et al., 2000; Hilsenbeck et al., 1998) und zeitveränderliche Kovariablen gegenübergestellt (Kalantar-Zadeh et al., 2005a; Feldman et al., 2004; Kalantar-Zadeh et al., 2005b; Teng et al., 2005; Leavey et al., 1998; Kalantar-Zadeh et al., 2006).

Weiterhin wird zugelassen, dass die Einflüsse auf die Mortalität nicht linear in das Modell eingehen. Hierbei werden Polynome, fraktionale Polynome und Splines ge-



genüberegestellt. Fraktionale Polynome werden von Royston und Altman (1994) beschrieben und von Royston et al. (1999), Sauerbrei et al. (1999) und Royston et al. (2006) in Überlebenszeitmodellen angewandt. Die Beschreibung von Splines liefern Eilers und Marx (1996) sowie Hall und Opsomer (2005). Anwendungsbeispiele in der Überlebenszeitanalyse finden sich in Li und Luan (2005), Kattan et al. (2001) und Gray (1992). Eine direkt Gegenüberstellung von fraktionalen Polynomen und Splines ist in Simulationsstudien bereits von Royston und Sauerbrei (2005) durchgeführt worden. Ein Vergleich basierend auf den Daten einer großen epidemiologischen Studie – wie hier angestrebt – stellt den nächsten Schritt in dieser Forschungsrichtung dar.

Weiterhin wird ein Zentrumseffekt als Frailty in das Modell aufgenommen (McGilchrist und Aisbett, 1991). Diese Art zufälliger Effekt wird von Carvalho et al. (2003) und Johansen et al. (2007) auf Dialysepatienten angewendet. Mit Hilfe einer Variablenselektion werden schließlich nicht signifikante Einflüsse aus dem Modell entfernt.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wird das Modell Bayesianisch geschätzt. Bayesianische Methoden in der Überlebenszeitanalyse werden von Sargent (1998) und Sinha und Dey (1997) zusammenfassend beschrieben. Ibrahim et al. (2001) bieten eine grundlegendere Einführung. Einzelne Aspekte Bayesianischer Analysen findet man auch in Vaida und Xu (2000), Ma et al. (2003) und Ducrocq und Casella (1996).

In dieser Arbeit wird dargelegt, wie im Bayesianischen Kontext die Mortalität erfasst werden kann und eine Modellierung mit geeigneten a priori Verteilungen möglich ist. Ein Vergleich der geschätzten Effekte auf die Mortalität zwischen Likelihood- und Bayesmodell ermöglicht eine Diskussion über Vor- und Nachteile beider Ansätze.

In einem weiteren Schritt werden die Daten des Jahres 2006 in das Modell aufgenommen. Damit kann das Modell weiter verbessert werden. Außerdem ist es möglich, die Analyse aller Daten in einem Schritt der Analyse der Daten in zwei Schritten gegenüberzustellen und die Gleichwertigkeit der Ansätze zu zeigen.

Die verwendeten Methoden werden in Kapitel 3 vorgestellt. Die Modellerstellung ist in Kapitel 4 beschrieben. In Kapitel 5 wird das Modell geschätzt. Die gewonnenen

Erkenntnisse werden in Kapitel 6 zusammengefasst und in Kapitel 7 diskutiert.

# Kapitel 2

## Datengrundlage

In diesem Kapitel werden die der Arbeit zugrunde liegenden Daten vorgestellt. Zunächst wird die Datenerhebung im QiN Programm beschrieben (Abschnitt 2.1 und 2.2) und die erfassten Variablen vorgestellt (Abschnitt 2.3). In den Abschnitten 2.4 und 2.5 werden die Überlebenszeiten definiert und erläutert welche vorbereitenden Schritte zur Datenaufbereitung durchgeführt werden.

### 2.1 Das QiN Programm

Zur Qualitätsverbesserung bei der Dialyse sammelt das QiN Programm des KfH seit 1999 Behandlungsdaten von Patienten mit chronischem Nierenversagen.

Die Aufgabe des QiN Programmes ist es, den teilnehmenden Dialysezentren einen Vergleich der Behandlung der Patienten zu ermöglichen und so die Qualität zu verbessern. Seit 2005 liefert das QiN Programm auch den vom G-BA geforderten Nachweis über die Behandlungsqualität. Dazu werden vier Behandlungsparameter bestimmt und an festgelegten Grenzwerten gemessen (siehe Abschnitt 2.3.2).

Die Teilnahme am QiN Programm beruht auf Freiwilligkeit. Dabei muss sowohl das Zentrum an QiN Programm teilnehmen als auch der einzelne Patient einwilligen, seine Behandlungsdaten dem QiN Programm zur Verfügung zu stellen. Das QiN Programm

steht dabei allen in Deutschland behandelnden Dialyseeinrichtungen offen. Insgesamt nehmen etwa 90 % der Patienten des KfH am QiN Programm teil.

Im Jahr 2005 hat der G-BA die Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse (*Gemeinsamer Bundesausschuss*, 2005) verabschiedet, um einen kontinuierlichen Qualitätsverbesserungsprozess in Gang zu setzen. Darin werden alle Dialysezentren verpflichtet, bei ihren Patienten eine bestimmte Leistung zu erbringen.

Dazu wurden vier Pflichtparameter (siehe Abschnitt 2.3.2) festgelegt. Für jeden dieser Pflichtparameter ist ein Zielbereich definiert. Dieser Zielbereich darf von nicht mehr als 15% der Patienten pro Zentrum verfehlt werden. Damit entsteht eine Verpflichtung, diese Variablen bei allen Patienten zu dokumentieren. Gegen Ende des hier untersuchten Zeitraumes ist die Annahme der Freiwilligkeit der Teilnahme einzelner Patienten kritischer zu betrachten. Die beobachteten Patienten gleichen damit mehr einer Vollerhebung aus dem KfH.

Bei der Betrachtung einfacher demographischer Merkmale, wie des Alters oder des Geschlechts, konnte keine Abweichung von den deutschlandweit publizierten Daten festgestellt werden (siehe Abschnitt 2.3.1). Daher wird davon ausgegangen, dass die beobachtete Population für die gesamtdeutsche Dialysepopulation repräsentativ ist.

## 2.2 Berücksichtigte Dialysezentren

Aufgrund des hohen Aufwandes an Technik, Personal und Zeit wird die Dialyse in spezialisierten Dialysezentren oder Dialysepraxen durchgeführt. Bis Ende 2005 lieferten 153 Dialysezentren Daten an das QiN Programm und stehen somit für die Analyse zur Verfügung.

Im Dezember 2005 wurde ein KfH Zentrum in Jena in ein Mutter- und ein Tochterzentrum unterteilt. Durch die Umstellung wurden die Patientendaten dupliziert und mit anderer Zentrumskenennung erneut erfasst. Um eine Doppelgewichtung dieser Informationen auszuschließen, wird das Tochterzentrum in der Analyse nicht berücksichtigt.

## 2.3 Erhobene Variablen

Die wichtigste Form der Behandlung bei der chronischen Niereninsuffizienz ist die Dialyse. Man unterscheidet dabei im Wesentlichen zwei Arten der Dialyse, die Hämodialyse und die Peritonealdialyse. Die dabei eingesetzten Verfahren werden nach verschiedenen Kriterien bewertet. Dies, und die Tatsache, dass sich die behandelten Patientenkollektive unterscheiden, erschwert den Vergleich. Bei der Hämodialyse wird weiterhin unterschieden, ob die Behandlung im Dialysezentrum oder beim Patienten zu Hause stattfindet. Auch hier unterscheiden sich die Patientenkollektive stark. Daher werden in dieser Arbeit lediglich die Patienten mit einer Hämodialyse im Zentrum betrachtet. Diese stellen über 90% der im QiN Programm gemeldeten Patienten.

Um die Behandlungsqualität zu beurteilen, können verschiedene Variablen herangezogen werden. Zunächst werden in Abschnitt 2.3.1 die allgemeinen Patientenkennzahlen beschrieben, die das QiN Programm erfasst. Vier davon – die Pflichtparameter – werden in Abschnitt 2.3.2 erläutert. Weitere Behandlungsparameter werden in Abschnitt 2.3.3 beschrieben. Da die Laborkennzahlen aufgrund ihrer Erhebungsweise eine Sonderstellung einnehmen, werden sie getrennt dargestellt (Abschnitt 2.3.4).

### 2.3.1 Allgemeine Patientenkennzahlen

Als allgemeine Patientenkennzahlen eines Patienten bezeichnet man die persönlichen Daten, die im Rahmen des QiN Programmes erhoben werden. Aufgrund des Datenschutzes fällt der Umfang dieser Daten gering aus.

Dazu zählen das Alter in Jahren, das Geschlecht des Patienten und sein Gewicht. Mit Gewicht bezeichnet man bei der Dialyse das „Trockengewicht“, d.h. das Gewicht des Patienten nach der Dialyse. Das durchschnittliche Gewicht ist dabei mit ca. 72 kg nur wenig niedriger als der bundesdeutsche Durchschnitt (Wagner et al., 2007).

Die Patienten des QiN Programms sind mit einem medianen Alter von 66 Jahren in etwa so alt wie andere Dialysepatienten in Deutschland (*QuaSi-Niere*, 2007). Auch der Anteil von Frauen ist mit 42 % der Patienten vergleichbar (*QuaSi-Niere*, 2007).

Weiterhin sind von den Patienten die Nationalität und der höchste Schulabschluss bekannt. Da von den insgesamt vorkommenden 89 Nationalitäten etwa 86 % der Patienten der deutschen Nationalität zugehörig sind, werden nur die deutschen Patienten mit Patienten anderer Nationalität verglichen. Bei etwa 1700 Patienten (8 %) liegt keine Angabe zur Nationalität vor.

Beim Schulabschluss sind insgesamt 10 Kategorien vorhanden. Aufgrund geringer Fallzahlen werden die Kategorien „Volksschulabschluss“ und „Mittlere Reife“ den Kategorien „Hauptschulabschluss“ respektive „Realschulabschluss“ zugeordnet. Bei den erreichten Schulabschlüssen dominiert mit 61 % der Hauptschulabschluss. Dies erscheint ungewöhnlich, da lediglich etwa 20 % der aktuellen Schulabgänger einen Hauptschulabschluss besitzen (*Statistisches Bundesamt*, 2008). Auf die deutsche Gesamtbevölkerung bezogen verfügen jedoch 39 % über einen Hauptschulabschluss als höchsten Schulabschluss (*Statistisches Bundesamt*, 2008). Von den 50-jährigen haben sogar 54 % einen Hauptschulabschluss. Betrachtet man nur die 70-jährigen, so haben sogar 62 % einen Hauptschulabschluss (Wagner et al., 2007). Auch der Anteil anderer Schulabschlüsse stellt die Bildungslandschaft der vergangenen Jahrzehnte dar.

Schließlich ist noch bekannt, ob die Patienten geraucht oder Sport getrieben haben, welchen Familienstand sie haben und ob sie unter Diabetes Mellitus leiden. Diabetes Mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung und ein häufiger Auslöser der chronischen Niereninsuffizienz. Aufgrund dieses Zusammenhangs ist die Prävalenz von Diabetes Mellitus im QiN Programm mit etwa 35 % deutlich höher als in der Gesamtbevölkerung mit 5 – 10 % (*Deutsche Diabetes Stiftung*, 2008).

Von den im QiN Programm beobachteten Patienten sind 59 % verheiratet, weitere 19 % sind verwitwet, geschieden oder leben in Trennung. Rauchen ist mit 14 % im QiN Programm verbreitet. Vergleicht man die Patienten des QiN Programmes mit denen der entsprechenden Altersgruppe der Gesamtbevölkerung der BRD, lassen sich keine Unterschiede feststellen.

Weiterhin werden der Karnofski Index (Karnofsky und Burchenal, 1949) und die Inzi-

denz der Dialyseerkrankung in das QiN Programm als allgemeine Patientenkenntzahlen gehandhabt. Der Karnofski Index beschreibt die Pflegebedürftigkeit eines Patienten. Dabei sind Werte zwischen 0 und 100 möglich, wobei 100 voller selbstständiger Lebensfähigkeit entspricht und 0 totaler Hilfebedürftigkeit. Als Inzident bezeichnet man Patienten, die spätestens 90 Tage nach dem Start der Dialysepflicht in QiN aufgenommen wurden.

Zwei Punkte charakterisieren die allgemeinen Patientenkenntzahlen. Das erste wichtige Merkmal dieser Variablen ist es, dass sie von den einzelnen Dialysezentren nicht beeinflusst werden können und somit keine Möglichkeiten zur Verbesserung der Behandlung ergeben. Der zweite Punkt ist die Bedeutung für das Überleben. So kann z.B. das Alter eines Patienten nicht vernachlässigt werden, wenn es darum geht, die Überlebensdauer eines Patienten zu betrachten.

### 2.3.2 Pflichtparameter der G–BA Richtlinie

Mit Hilfe der sogenannten Pflichtparameter kann man die Behandlungsqualität des Patienten einfach beschreiben. Der G–BA benutzt diese Variablen zur Quantifizierung der erbrachten ärztlichen Leistung. Mit dem Jahr 2005 ist es verbindlich geworden, die Behandlungsqualität mit Hilfe dieser Variablen zu belegen. Dazu hat der G–BA Grenzwerte festgelegt, die von lediglich 15% der Patienten pro Zentrum unterschritten werden dürfen. Aufgrund dieser Verpflichtung sind die Pflichtparameter gut dokumentiert.

Die Dialyse reinigt das Blut des Patienten von Stoffwechselprodukten, die von der Niere nicht mehr ausgeschieden werden können. Wichtige Variablen der Behandlung sind daher die Dauer der Dialyse [h] und deren Häufigkeit [/Woche]. Als Zielbereiche hat der G–BA eine Dialysedauer von mindestens 4 Stunden und eine Dialysefrequenz von mindestens dreimal pro Woche angesetzt.

Ein dritter Pflichtparameter bezieht sich ebenfalls auf die Dialyseleistung. Das  $Kt/V$  ist eine einheitenlose Kenngröße und beschreibt die erbrachte Dialyseleistung während einer Dialyse. Diese setzt sich aus den Harnstoffwerten vor und nach der Dialyse (K),

der Dialysedauer ( $t$ ) und dem Gewicht ( $V$ ) des Patienten zusammen. Dabei existieren verschiedene Möglichkeiten das  $Kt/V$  zu bestimmen. Im QiN Programm benutzt man die vom G-BA geforderte Berechnung des  $Kt/V$  single pool (kurz:  $Kt/V$  sp) nach der Formel von Daugirdas (siehe Anhang B.1). Das so berechnete  $Kt/V$  soll 1,2 nicht unterschreiten.

Der vierte Pflichtparameter beschreibt das Blutbild des Patienten. Der Hämoglobingehalt im Blut soll laut G-BA Richtlinien nicht unter  $10\text{ g/dl}$  sinken. Hämoglobin ist ein Protein in den roten Blutkörperchen. Ein Mangel an Hämoglobin deutet auf eine Anämie hin. Da ein Vorprodukt des Hämoglobins (das Erythropoetin, siehe Abschnitt 2.3.3) in der Niere gebildet wird, ist es ein Ziel der Dialysebehandlung, die Hämoglobinversorgung zu gewährleisten und eine Blutarmut zu vermeiden.

### 2.3.3 Behandlungsmerkmale der Dialyse

Neben den Pflichtparametern gibt es weitere Variablen, welche die Behandlungsqualität kennzeichnen. Die meisten beziehen sich direkt auf die Dialyse, einige wenige beschreiben die Medikation und weitere Betreuung des Patienten.

Eine wichtige Aufgabe der Niere ist es, Stoffwechselprodukte wie z.B. den Harnstoff aus dem Blut zu filtern. Eine Betrachtung der Harnstoffkonzentration im Blut kann die erbrachte Dialyseleistung beschreiben. Im Rahmen des QiN Programmes werden regelmäßig die Harnstoffwerte im Blut vor und nach der Dialyse [ $mmol/l$ ] gemessen. Der Quotient dieser beiden Harnstoffwerte wird als Harnstoffreduktionsrate bezeichnet. Die Harnstoffreduktionsrate wird auch in der Berechnung des  $Kt/V$  sp (siehe Abschnitt 2.3.2) verwendet. Weiterhin wird der Blutfluss [ $ml/min$ ] betrachtet, der durch die Dialysemaschine fließt.

Ein weiteres Merkmal der eigentlichen Dialyse ist der Typus des sogenannten Shunt betrachtet. Mit Shunt wird der Zugang des Dialysegerätes an den Blutkreislauf des Patienten bezeichnet. Hierbei wird zwischen den Typen „AVK“, „AVG“ und „ZVK“ unterschieden.



Neben den Dialysen wird auch die Begleitmedikation betrachtet. Insbesondere ist hier die Erythropoetin-Gabe (kurz: Epodosis) von Interesse. Durch die Epodosis kann die Bildung roter Blutkörperchen angeregt werden, so dass der Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 2.3.2) steigt. Die Epodosis wird in Internationalen Einheiten [I.E.] angegeben.

Weiterhin ist bekannt, dass sowohl ein zu hoher als auch ein zu niedriger Blutdruck das Überleben der Patienten erschwert. Daher wird der systolische Blutdruck vor der Dialyse [ $mmHg$ ], der Pulsdruck [ $mmHg$ ] und die Herzfrequenz [Schläge/Minute] erfasst.

### 2.3.4 Laborkennzahlen

Eine Sonderstellung bei den hier untersuchten Dialysemerkmalen nehmen die Laborkennzahlen ein. Sie unterscheiden sich in erster Linie darin, dass sie keine regelmäßig bei der Dialyse anfallenden Beobachtungen sind. Sie werden einmal im Quartal gesondert erhoben. Zur Bestimmung der Laborwerte am Beginn der Behandlung werden die Messungen aus den ersten 180 Tagen nach Eintritt in das QiN Programm herangezogen.

Laborkennzahlen können unter anderem durch die Ernährung beeinflusst werden und sind somit ein Indikator für die Einhaltung der Diät. Phosphat [ $mmol/l$ ] ist ein Mineralstoff, der meist nicht ausreichend abgebaut wird. Weiterhin führt ein erhöhter Phosphatspiegel zu Kalziumentzug, weswegen auch das Kalzium [ $mmol/l$ ] mitbetrachtet wird.

Auch das Parathormon [ $pmol/l$ ] beeinflusst den Kalziumhaushalt. Dabei hebt das Parathormon den Kalziumspiegel. Hier wird das „Parathormon intakt“ (kurz: PtH intakt) betrachtet.

Auch mit dem Protein Albumin [ $g/l$ ] lässt sich die Ernährung des Patienten beschreiben. Der Albuminpegel misst in erster Linie die ausreichende Ernährung der Dialysepatienten.

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Entzündungsmarker. CRP [ $mg/l$ ] steigt schnell und deutlich bei Entzündungen infektiöser und nichtinfektiöser Art an. Entzündungen

können unter anderem am Shunt entstehen und beeinflussen maßgeblich den Gesundheitszustand und das Überleben des Patienten.

Ferritin [ $\mu\text{g}/\text{l}$ ] ist eine rasch verfügbare Eisenreserve und beschreibt wie viel Eisen für die nach der Dialyse notwendig Blutbildung zur Verfügung steht. Die Transferrinsättigung [%] gibt an, wie viele der Transferrin Proteine ein Eisenion transportieren.

### 2.3.5 Interaktionen

Eine bei der Dialyse oft bestimmte Interaktion ist das Kalziumphosphatprodukt. Bei der Bewertung der Ernährungssituation wird oft ein Marker benötigt, der sowohl das Kalzium als auch das Phosphat bewertet. Daher wird auf das Produkt dieser beiden zurückgegriffen, um das Kalziumphosphat zu bestimmen. Konsequenterweise ist die Einheit  $\text{mmol}^2/\text{l}^2$ .

Eine weitere Interaktion ist das Hämodialysatprodukt (kurz: HDP) (Scribner und Oreopoulos, 2002). Hier wird versucht, die Dialyseleistung zusammenzufassen. Dazu wird die Dialysedauer mit dem Quadrat der Dialysefrequenz multipliziert. Die so erhaltene Größe wird in  $h/(\text{Woche})^2$  angegeben.

## 2.4 Überlebenszeiten

In dieser Studie wird das Überleben der Patienten zwischen ihrer Aufnahme in das QiN Programm und ihrem Ausscheiden aus dem QiN Programm untersucht.

Dabei gilt es zu beachten, dass die Aufnahme in das QiN Programm nicht vor Januar 1999 – dem Start des QiN Programms – oder der Aufnahme des Zentrums in das QiN Programm und der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten erfolgen kann.

Ein Ausscheiden aus der Studie erfolgt aufgrund des Todes des Patienten, einer Nierentransplantation oder aufgrund nicht fortgesetzter Beobachtung. Die Beobachtung

kann dann nicht fortgesetzt werden, wenn der Patient z.B. aufgrund eines Umzuges das Zentrum verlässt oder zum Stichtag, dem 31. Dezember 2005, lebend in der Studie verbleibt. Lediglich im Falle des Todes wird eine Beobachtung registriert, in allen anderen Fällen spricht man von einer Zensierung.

Bei der Betrachtung der Überlebenszeiten ist zu beachten, dass gerade zu Beginn der Dialysepflicht viele Komplikationen auftreten können. Diese sind oft auf Faktoren zurückzuführen, die vor der dialysepflichtigen Zeit lagen oder sind auf die Umstellung auf die Dialyse zurückzuführen. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Gründe für ein Ausscheiden innerhalb der ersten 90 Tage grundlegend von den Gründen für ein Ausscheiden danach unterscheiden. In dieser Arbeit wird der langfristige Einfluss der Dialyse auf das Überleben untersucht. Daher wird lediglich der Zeitraum nach dem 90. Tag im QiN Programm betrachtet. Damit folgt man dem Vorgehen im USRDS (*USRDS*, 2007).

## 2.5 Datenaufbereitung

In diesem Abschnitt werden einige Vereinfachungen des Modells auf Datenebene erläutert und Schritte zur Datenaufbereitung dargelegt.

Im QiN Programm sind Patienten aus über 80 Nationen vertreten. Gleichzeitig stammen etwa 86% aller Patienten aus Deutschland. Bei weiteren 8% ist die Nationalität nicht angegeben. Bei lediglich 7% der Patienten ist eine nicht deutsche Nationalität bekannt. Um sinnvolle Aussagen treffen zu können, werden in dieser Arbeit lediglich die Nationalitäten „deutsch“, „andere Nationalität“ und „Nationalität unbekannt“ unterschieden.

Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, werden die Kategorien „Volksschule“ und „Hauptschule“ bzw. „Realschule“ und „Mittlere Reife“ zu einer Kategorie zusammengefasst.

Auch bei den Shunttypen wurde eine vereinfachende Klassifikation vorgenommen. Die Shunttypen „AV–Anastomose“ und „Cimino–Brescia–Fistel“ wurden zu „AVF“ (arterio-

venöse Fisteln), die Typen „Gefäßprothese“, „Interponat“, „Loop“ und „Straight“ wurden zu „AVG“ (arterio-venösen Grafts) und die Typen „Port Implantation“, „Vorhof Katheder“ und „Shaldon Katheder“ zu „ZVK“ (zentraler Venenkatheter) zusammengefasst. Alle anderen Shunttypen wurden mit „Shunttyp andere“ klassifiziert.

Bei den weiteren Parametern lässt sich eine Klassifizierung nicht vornehmen. Kommt es hier zu fehlenden Werten, kann der Patient nicht ausgewertet werden.

Weiterhin wurden einige Patienten nicht in die Analyse mit einbezogen, bei denen die zurückgemeldeten Werte medizinisch nicht plausibel erschienen. Dies betraf:

- 1 Patient mit dem Geschlecht „U“,
- 14 Patienten mit einer Dauer der Dialysebehandlung von mehr als 30 Jahren,
- 27 Patienten mit einem Blutfluss unter  $100 \text{ ml/min}$  oder über  $1000 \text{ ml/min}$ ,
- 11 Patienten mit einem Dialysatfluss unter  $100 \text{ ml/min}$  oder über  $1500 \text{ ml/min}$ ,
- 16 Patienten mit mehr als 7 Dialysen pro Woche,
- 64 Patienten mit einem Albumin über  $100 \text{ g/dl}$ ,
- 69 Patienten mit einem CRP über  $100 \text{ mg/l}$ ,
- 78 Patienten mit einem Ferritin über  $2500 \text{ } \mu\text{g/l}$ ,
- 71 Patienten mit einer Transferrinsättigung über 100 %,
- 58 Patienten mit einem Parathormon über  $150 \text{ pmol/l}$ ,
- 1 Patient mit einer Epodosis über 30.000 Einheiten.

Insgesamt werden 6536 Patienten bei der Analyse berücksichtigt.

Bei der Variablenauswahl ist zu beachten, dass einige Variablen miteinander stark korrelieren. Dies liegt zum Teil daran, dass sie ähnliche Behandlungsziele oder Krankheitsbilder beschreiben. Andererseits ergeben sich auch funktionale Zusammenhänge. Typisches Beispiele für ähnliche Behandlungsergebnisse sind zum Beispiel die durch höhere

Epodosis erzielten Hämoglobinwerte, die Beschreibung der Ernährungssituation durch den Kalziumphosphathaushalt (Block et al., 2004), die Kennzeichnung des kardialen Zustandes durch den Blutdruck, Pulsdruck und die Herzfrequenz oder der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Gewicht.

Funktionale Zusammenhänge treten beim HDP als Funktion von Dialysedauer und Frequenz und bei der Beschreibung des Harnstoffes durch Harnstoff vor Dialyse, Harnstoff nach Dialyse, Harnstoffreduktion und  $Kt/V$  sp auf. Diese Zusammenhänge führen zu einer überlappenden Beschreibung des Krankheits- und Behandlungszustandes.

Bei der Betrachtung des Einflusses auf die Mortalität kann es daher vorkommen, dass verschiedene Variablen darum konkurrieren, das gleiche Mortalitätsrisiko zu erklären. In diesem Fall wird die Variablenselektion die Variable auswählen, welche die mathematisch beste Anpassung liefert.

# Kapitel 3

## Methodik

In diesem Kapitel werden die statistischen Methoden vorgestellt, die im Rahmen dieser Arbeit Anwendung finden. In wird Abschnitt 3.1 zuerst eine allgemeine Notation der Überlebenszeiten eingeführt. Abschnitt 3.2 beschäftigt sich mit dem Cox Proportional Hazard Modell vorgestellt. Um die Methode der Modellschätzung geht es in den Abschnitten 3.3 und 3.4.

Abschnitt 3.5 beschäftigt sich mit der Analyse von Residuen in der Überlebenszeitanalyse. Möglichkeiten, die Annahmen des Cox Proportional Hazard Modells zu überprüfen, werden in Abschnitt 3.6 vorgestellt. Die sich daraus ergebenden Möglichkeiten zur Einschätzung der Modellgüte werden in Abschnitt 3.7 erläutert. Die Methodik zur Berücksichtigung von Frailtyfaktoren, nichtlinearen und nichtproportionalen Einflüssen in das Modell wird in den Abschnitten 3.8, 3.9 und 3.10 vorgestellt.

### 3.1 Überlebenszeitanalyse

Die Analyse von Zeiten bis zum Eintritt eines Ereignisses ist weit verbreitet. Da das interessierende Ereignis häufig die Zeit ist, die der Patient überlebt, hat sich der Begriff Überlebenszeitanalyse durchgesetzt.

Die Überlebenszeitanalyse weist verschiedene Besonderheiten in Bezug auf die sta-

tistische Auswertung auf. Dies liegt zum einen an den Eigenheiten der Daten, zum anderen an den betrachteten Funktionen.

Bei Überlebensdaten kommt es vor, dass das interessierende Ereignis nicht beobachtet wird. In diesem Fall ist nur bekannt, dass der Patient über einen gewissen Zeitraum kein Ereignis gehabt hat. Solche Beobachtungen nennt man zensiert.

Die tatsächliche Überlebenszeit  $X_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ , eines Individuums  $i$  wird nur dann beobachtet, wenn vorher keine Zensierung stattgefunden hat. Sei für Beobachtung  $i$  die Ereigniszeit  $X_i \sim H$  und die zugehörige Zensierungszeit  $C_i \sim G$  mit  $G$  und  $H$  als Verteilungsfunktion, dann beobachtet man lediglich das Tupel  $(T_i, \delta_i)$ . Dabei ist  $T_i$  das Minimum der beiden Zeiten  $T_i = \min(X_i, C_i)$  und  $\delta_i = 1$ , wenn ein Ereignis beobachtet wurde bzw.  $\delta_i = 0$ , falls eine Zensierung vorliegt. Sollte es vorkommen, dass die Ereigniszeit gleich der Zensierungszeit ist, also  $X_i = C_i$ , so geht man davon aus, dass das Ereignis beobachtet wurde, also  $(T_i, \delta_i) = (X_i, 1)$ . Unter der Annahme der Unabhängigkeit von Zensierungszeiten und Ereigniszeiten gilt:  $P(T_i > t) = [1 - H(t)][1 - G(t)]$ .

In der Überlebenszeitanalyse wird im Allgemeinen die Zeit  $T$  bis zu einem bestimmten Ereignis beobachtet. Dieses Ereignis kann z.B. der Tod sein, aber auch die Einweisung in ein Krankenhaus. Die Überlebenszeiten sind dabei positiv und oft rechtsschief. Wird die Zeit  $T$  als Zufallsvariable angesehen, kann ihre Verteilung durch die Dichte  $f(t)$  bzw. die Verteilungsfunktion  $F(t)$  beschrieben werden. Interessanter sind aber häufig die Überlebensfunktion  $S(t)$  und die Risikofunktion  $h(t)$ . Insgesamt genügt es eine dieser Funktionen zu kennen, da sich alle anderen daraus eindeutig bestimmen lassen.

So ist die Überlebensfunktion  $S(t)$  die Gegenwahrscheinlichkeit zur Verteilungsfunktion, also die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt  $t$  das Ereignis noch nicht erfahren zu haben:

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t) = \int_t^{\infty} f(s) ds.$$

Die Überlebensfunktion ist eine monoton fallende Funktion, die zum Zeitpunkt Null den Wert 1 annimmt und sich für  $t \rightarrow \infty$  der Null annähert.

Die Risikofunktion  $\lambda(t)$  wird auch als momentane Hazardrate bezeichnet. Sie ergibt sich als Quotient der Dichte und der Überlebensfunktion und trifft eine Aussage über das Risiko zum nächsten Zeitpunkt  $t$  das Ereignis zu beobachten, gegeben das Ereignis trat bisher nicht ein, d.h.:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \downarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}.$$

Die Risikofunktion kann jeden Wert größer oder gleich Null annehmen. Sie und die kumulierte Risikofunktion  $\Lambda(t) = \int_0^t h(s)ds$  lassen sich gut schätzen und modellieren. Daher ist die Risikofunktion ein zentraler Bestandteil des Cox Proportional Hazard Modells.

## 3.2 Das Cox Proportional Hazard Modell

Das Proportional Hazard Modell von Cox (1972) ist das am weitesten verbreitete Modell für die Regression von Überlebenszeitdaten. Die Gründe dafür sind vielfältig, doch zwei sind für diese Arbeit von herausragender Bedeutung und sollen daher hervorgehoben werden. Zum einen ergibt sich eine sehr einfache Interpretation der geschätzten Effekte, zum anderen erlaubt es das Cox Proportional Hazard Modell, das sogenannte „Baseline“-Risiko  $h_0(t)$  unbestimmt zu lassen.

Die Idee des Proportional Hazard Modells ist es, das Risiko  $h(t; z)$ , welches von der Zeit  $t$  und den Einflussvariablen  $z$  abhängt, aufzuteilen. Die Teilung wird dabei so gewählt, dass ein Teil – das sogenannte „Baseline“-Risiko oder Baselinehazard – nur von der Zeit  $t$  abhängt und der andere Teil nur von den Einflussvariablen  $z$ . Es ergibt sich:

$$h(t; z) = h_0(t)\psi(z).$$

Da das Risiko  $h(t; z)$  positiv ist, muss auch  $\psi(z) > 0$  für alle  $z$  sein. Im Cox Proportional Hazard Modell setzt man  $\psi(z) = e^{\beta z}$ .

Dies führt zu einer einfachen Interpretation: betrachtet man zwei Individuen, welche sich in einer quantitativen Einflussvariablen  $z_k$ ,  $k = 1, \dots, p$  um eine Einheit unterscheiden und in allen anderen  $p - 1$  Einflussvariablen identisch sind, dann ergibt sich



für das Verhältnis der Risiken:

$$\frac{h(t, z_1, \dots, z_k + 1, \dots, z_p)}{h(t, z_1, \dots, z_k, \dots, z_p)} = \frac{h_0(t)e^{\beta_k z_k + \beta_k 1}}{h_0(t)e^{\beta_k z_k}} = e^{\beta_k}.$$

Die Erhöhung der  $k$ -ten Kovariablen  $z_k$  um 1 führt also zu einer multiplikativen Veränderung des Risikos um  $e^{\beta_k}$ . Ist  $\beta_k > 0$  bedeutet dies eine Erhöhung des Risikos für höhere Werte von  $z_k$  und damit eine kürzere Lebenserwartung.

Für das „Baseline“ Risiko werden keine parametrischen Annahmen getroffen. Daher handelt es sich beim Cox Proportional Hazard Modell um ein semiparametrisches Modell.

Bei der Interpretation ist der Einfluss des „Baseline“-Risikos zu vernachlässigen. Dies macht man sich auch bei der Schätzung des Parametervektors  $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)$  zu nutze. Zur Likelihood des Cox Proportional Hazard Modells siehe Abschnitt 3.3.

### 3.3 Maximum Likelihood Schätzung im Cox Proportional Hazard Modell

Die Schätzung der Parameter im Cox Proportional Hazard Modell erfolgt über die Maximum Likelihood Methode. Aus Gründen der Einfachheit wird zuerst der Fall eines Datensatzes beschrieben, bei dem alle Ereignisse zu verschiedenen Zeitpunkten stattfinden.

Sowohl Cox (1972) als auch Kalbfleisch und Prentice (1973) haben über verschiedene Herleitungen gezeigt, dass die Schätzung der Parameter sich auf die sogenannte partielle Likelihood Funktion stützen kann. Sei dazu  $R_j = \{l : T_l \geq t_j\}$  die Menge der Individuen unter Risiko zum Zeitpunkt  $t_j, j = 1, \dots, J$ . Dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Individuum  $i$  zum Zeitpunkt  $t_j$  ein Ereignis hat, gegeben der Wahrscheinlichkeit, dass zum Zeitpunkt  $t_j$  ein Ereignis stattfindet

$$\frac{h(t_j, z_i)}{\sum_{l \in R_j} h(t_j, z_l)} = \frac{h_0(t_j)e^{\beta z_i}}{\sum_{l \in R_j} h_0(t_j)e^{\beta z_l}} = \frac{e^{\beta z_i}}{\sum_{l \in R_j} e^{\beta z_l}}.$$

Das Produkt dieser Wahrscheinlichkeiten über die  $d$  Ereignisse ergibt sich dann die partielle Likelihood Funktion

$$PL(\beta) = \prod_{i=1}^d \frac{e^{\beta z_i}}{\sum_{l \in R_j} e^{\beta z_l}}.$$

Dabei wird der Zähler lediglich von Beobachtungen der Patienten bestimmt, die ein Ereignis erfahren haben. In den Nenner fließen dagegen alle Beobachtungen ein.

Sind mindesten zwei der beobachteten Überlebenszeiten gleich groß, so liegen Bindungen vor. In diesem Fall lässt sich die partielle Likelihood nicht so einfach notieren. Werden beispielsweise zwei Ereignisse  $d_1$  und  $d_2$  von zwei Individuen mit den Einflussvariablen  $z_1$  und  $z_2$  zur gleichen Zeit beobachtet, ergibt sich nach Therneau und Grambsch (2000) die Likelihood aus einer Kombination von

$$\frac{e^{\beta z_1}}{\sum_{l \in R_j} e^{\beta z_l}} \frac{e^{\beta z_2}}{(\sum_{l \in R_j} e^{\beta z_l}) - e^{\beta z_1}}$$

und

$$\frac{e^{\beta z_2}}{\sum_{l \in R_j} e^{\beta z_l}} \frac{e^{\beta z_1}}{(\sum_{l \in R_j} e^{\beta z_l}) - e^{\beta z_2}}.$$

Solche Berechnungen werden für eine große Anzahl von Bindungen schnell aufwändig. Daher wurden verschiedene Approximationen vorgeschlagen. Die wohl bekannteste stammt von Peto (1972) und Breslow (1974). Aufbauend auf der Notation von Klein und Moeschberger (1997) seien  $t_1 < t_2 < \dots < t_B$  die  $B$  unterschiedlichen geordneten Ereigniszeitpunkte. Weiterhin sei  $b_i$  die Anzahl der Ereignisse zum Zeitpunkt  $t_i$  und  $\mathbb{B}_i$  die Gruppe von Individuen, die zum Zeitpunkt  $t_i$  sterben.

Dann ergibt sich die Approximation als

$$PL(\beta) = \prod_{i=1}^B \frac{e^{\sum_{j \in \mathbb{B}_i} \beta z_j}}{\left[ \sum_{j \in R_i} e^{\beta z_j} \right]^{b_i}}.$$

Efron (1977) schlägt dagegen vor

$$PL(\beta) = \prod_{i=1}^B \frac{e^{\sum_{j \in \mathbb{B}_i} \beta z_j}}{\prod_{k=1}^{b_i} \left[ \sum_{j \in R_i} e^{\beta z_j} - \frac{k-1}{b_i} \sum_{j \in \mathbb{B}_i} e^{\beta z_j} \right]}$$

zu verwenden. Es ist anzumerken, dass lediglich die exakte Likelihood unverzerrte Schätzer liefert. Genau in diesem Fall ist sie aber schwer zu berechnen. Klein und Moeschberger (1997) und Hosmer und Lemeshow (1999) stellen fest, dass Breslow's Approximation für viele Bindungen normalerweise verzerrte Schätzer liefert, sie ist aber leichter zu berechnen. Die Approximation von Efron liegt typischerweise zwischen der exakten Likelihood und Breslow's Approximation. In dieser Arbeit wird Efron's Approximation verwendet.

Ausgehend von der partiellen Likelihood bildet man die Log-Likelihoodfunktion  $LL(\beta) = \log(PL(\beta))$ . Um das Maximum der Likelihood zu erhalten, berechnet man den Score-Vektor

$$U(\beta) = \frac{\delta LL(\beta)}{\delta \beta}.$$

Der Ausdruck  $U(\beta) \stackrel{!}{=} 0$  wird mit Hilfe eines Newton-Raphson Algorithmus gelöst. Der so erhaltene Maximum Likelihood Schätzer  $\hat{\beta}$  ist laut Therneau und Grambsch (2000) konsistent und asymptotisch normal verteilt mit Erwartungswert  $\beta$  und Varianz  $I(\beta)^{-1}$ . Dabei wird

$$I(\beta) = \frac{\delta^2 LL(\beta)}{\delta \beta^2}$$

als Informationsmatrix bezeichnet.

Diese Eigenschaften von  $\hat{\beta}$  erlauben es, einfache Tests für die Hypothese  $H_0 : \beta = \beta_0$  zu entwickeln. Dazu zählt der Likelihood Quotienten Test. Bei diesem wird die Log-Likelihood Funktion des Maximum Likelihood Schätzers mit der Log-Likelihood von  $\beta_0$  verglichen. Als Teststatistik erhält man

$$X^2 = 2 \left[ LL(\hat{\beta}) - LL(\beta_0) \right].$$

Diese ist  $\chi^2$  verteilt mit  $p$  Freiheitsgraden. Dabei bezeichnet  $p$  die Länge des Vektors  $\beta$ . Die hier vorgestellte Maximum Likelihood Schätzung wird mit Hilfe des Paketes Survival (Theureau und Lumley, 2011) aus dem Programm R (R Development Core Team, 2007) durchgeführt.

## 3.4 Bayesianische Schätzung im Cox Proportional Hazard Modell

Eine Alternative zur Schätzung der Parameter des Modells über die Likelihood bietet der Bayesiansische Ansatz. Hier wird nicht die Likelihood Funktion maximiert, sondern die Verteilung der Parameter aufgrund der gegebenen Daten bestimmt. Die Grundlage dafür bietet der Satz von Bayes. Die so definierte Verteilung der Parameter lässt sich zwar selten in ihrer analytischen Form wiedergeben, allerdings ist es möglich, eine Stichprobe aus der Verteilung der Parameter zu generieren. Dazu erzeugt man mit dem Gibbs Sampler eine Markovkette. Die Konvergenz dieser Kette wird mit einem von Brooks und Gelman (1998) entwickelten und von Gelman und Rubin (1992) weiterentwickelten Test überprüft.

In Abschnitt 3.4.1 wird die a posteriori Verteilung der Parameter aufgrund der Datenbasis theoretisch hergeleitet und in Abschnitt 3.4.2 wird gezeigt, wie Markovketten benutzt werden können, um eine Stichprobe aus dieser a posteriori Verteilung zu ziehen. Dieser Abschnitt erläutert auch, wie man eine Markovkette mit den gewünschten Eigenschaften erzeugt.

Die Markovkette soll erstens gegen eine stationäre Verteilung konvergieren und zweitens soll diese stationäre Verteilung die a posteriori Verteilung sein. Dies wird mit einem Gibbs Sampler erreicht, der in Abschnitt 3.4.3 vorgestellt wird, bevor in Abschnitt 3.4.4 die Brooks–Gelman–Rubin Teststatistik eingeführt wird.

### 3.4.1 Satz von Bayes

Der Satz von Bayes ermöglicht Rechnungen mit bedingten Wahrscheinlichkeiten. Er besagt

$$P(\theta|D) = \frac{P(D|\theta)P(\theta)}{P(D)}.$$

Es ist also möglich, die bedingte Wahrscheinlichkeit  $P(\theta|D)$  des Parametervektors  $\theta$  gegeben der Daten  $D$  aus den unbedingten Wahrscheinlichkeiten  $P(\theta)$  für  $\theta$  und  $P(D)$

für  $D$  und der bedingten Wahrscheinlichkeit  $P(D|\theta)$  von  $D$  gegeben  $\theta$  zu bestimmen.  $P(\theta|D)$  wird auch a posteriori Wahrscheinlichkeit genannt. Die sich aus allen a posteriori Wahrscheinlichkeiten ergebende Verteilung heißt a posteriori Verteilung.

Durch die Auswahl eines Modells, welches nach Schätzung des Parametervektors  $\theta$  die Daten vorhersagt, ergibt sich  $P(D|\theta)$ . Die Wahrscheinlichkeit  $P(\theta)$  muss gewählt werden. Die Verteilung von  $P(\theta)$  wird auch a priori Verteilung genannt. Dabei ist es möglich, schon vorhandene Informationen aus früheren Analysen einfließen zu lassen. Es ist aber auch möglich, ein  $P(\theta)$  zu wählen, so dass sich eine nichtinformativ a priori Verteilung ergibt.

Die Verteilung der Daten  $D$  ist am schwierigsten zu bestimmen. Das Modell lässt lediglich eine Annahme über  $P(D|\theta)$  zu. So gilt

$$P(D) = \int_{\Theta} P(D|\theta)P(\theta)d\theta$$

wobei  $\Theta$  der Parameterraum von  $\theta$  ist. Dieses Integral lässt sich lediglich in den wenigen Fällen analytisch bestimmen. In diesem Fall bezeichnet man die a priori Verteilung  $P(\theta)$  und die Verteilung  $P(D|\theta)$  als konjugiert. Eine Alternative zur Ermittlung der Verteilung von  $D$  bieten Markov Chain Monte Carlo Verfahren.

### 3.4.2 Markov Chain Monte Carlo (MCMC) Verfahren

Eine Markovkette ist eine Folge von Zufallsvariablen  $M_1, M_2, M_3, \dots$ . Die Wahrscheinlichkeit des  $(i+1)$ -sten Folgegliedes den Wert  $m_{i+1}$  anzunehmen hängt dabei lediglich vom  $i$ -ten Folgeglied ab. Es gilt die sogenannte Markov Eigenschaft

$$P(M_{i+1} = m_{i+1} | M_1 = m_1, \dots, M_i = m_i) = P(M_{i+1} = m_{i+1} | M_i = m_i).$$

Die Wahrscheinlichkeit  $P(M_{i+1}|M_i)$  ist dabei die Übergangswahrscheinlichkeit vom Zustand  $m_i$  in den Zustand  $m_{i+1}$ .

Konstruiert man die Markovkette mit einem Metropolis Hastings Algorithmus (Hastings, 1970; Metropolis et al., 1953) oder mit einem Gibbs Sampler (Geman und Geman,

1984; Gefand und Smith, 1990; Casella und George, 1992), so konvergiert die Markovkette gegen die stationäre Verteilung. Die Glieder der Markovkette verhalten sich wie Stichproben aus der stationären Verteilung. Dabei kann die Markovkette so gebildet werden, dass die stationäre Verteilung der a posteriori Verteilung entspricht.

Die Phase, in der die Markovkette noch nicht in die stationäre Phase konvergiert ist, wird auch als „burn-in“ bezeichnet. Die Daten der „burn in“ Phase kann nicht für die statistische Analyse der a posteriori Verteilung benutzt werden. Die Länge der „burn in“ Phase kann beispielsweise mit Hilfe der Brook–Gelman–Rubin Statistik bestimmt werden (siehe Abschnitt 3.4.4).

Von den nachfolgenden Gliedern der Markovkette kann man z.B. den Mittelwert oder die Quantile der stationären Verteilung berechnen und daraus auf die entsprechenden Kennzahlen der a posteriori Verteilung schließen. In dieser Arbeit wird dazu auf das Paket BRugs (Thomas et al., 2006) der Software R (R Development Core Team, 2007) verwendet. Das Paket BRugs greift dabei auf OpenBUGS (Lunn et al., 2009) zurück.

### 3.4.3 Gibbs Sampler

Zur Erstellung einer Markovkette schlagen Metropolis et al. (1953) und Hastings (1970) den folgenden Algorithmus vor. Sei  $\theta^*$  ein möglicher Parametervektor,  $\theta_i$  ein Glied aus der Markovkette und  $h$  eine Vorschlagsdichte mit

$$\int h(\theta^*|\theta_i)d\theta_i = 1.$$

Dann durchläuft der Metropolis Hastings Algorithmus nacheinander folgende Schritte

**Schritt 0** Wähle ein beliebiges  $\theta_0$  als Startwert.

**Schritt 1** Generiere  $\theta^*$  aus  $h(\theta^*|\theta_i)$  und eine gleichverteilte Zufallsvariable  $U$  auf dem Intervall  $[0;1]$

**Schritt 2** Setze  $\theta_{i+1} = \theta^*$  wenn  $U \leq \alpha(\theta_i, \theta^*)$  und  $\theta_{i+1} = \theta_i$  sonst, mit der Annahmewahrscheinlichkeit  $\alpha$

$$\alpha(\theta_i, \theta^*) = \min \left\{ 1, \frac{P(\theta^*|D)h(\theta_i|\theta^*)}{P(\theta_i|D)h(\theta^*|\theta_i)} \right\} \text{ und springe zu Schritt 1.}$$

Es ist festzuhalten, dass dieser Algorithmus nicht das Integral  $\int_{\Theta} P(D|\theta)P(\theta)d\theta$  benötigt. Roberts et al. (1998) und Thierney (1995) zeigen, dass der so konstruierte Algorithmus gegen die a posteriori Verteilung  $P(\theta|D)$  konvergiert.

Da der Parametervektor  $\theta_i = (\theta_{i1}, \dots, \theta_{ip})$  viele Parameter zusammenfasst, ist es meistens einfacher, die Iterationen einzeln für jeden Parameter  $\theta_{ij}$ ,  $j = 1, \dots, p$ , durchzuführen, anstatt für den gesamten Parametervektor  $\theta_i$ .

Man benutzt also die Vorschlagsdichte  $h(\theta_{i+1,j}^*|\theta_{i+1,-j}, \theta_{i,j})$ . Hierbei ist

$$\theta_{i+1,-j} = (\theta_{i+1,1}, \dots, \theta_{i+1,j-1}, \theta_{i,j+1}, \dots, \theta_{i,p})$$

der Stand von  $\theta_i$  vor der  $j$ -ten Iteration ist. Damit ergibt sich die Annahmewahrscheinlichkeit

$$\alpha(\theta_{i,-j}, \theta_{i,j}, \theta_j^*) = \min \left\{ 1, \frac{P(\theta_j^*|\theta_{i,-j}, D)h(\theta_{i,j}|\theta_j^*\theta_{i,-j})}{P(\theta_i|D)h(\theta_j^*|\theta_{i,j}, \theta_{i,-j})} \right\}.$$

Grenander (1983) und Geman und Geman (1984) haben vorgeschlagen, als Vorschlagsdichte die vollständig bedingte Dichte zu verwenden

$$h(\theta_{i,j}^*|\theta_{i,j}, \theta_{i,-j}) = P(\theta_j^*|\theta_{i,-j}).$$

Damit ist die Annahmewahrscheinlichkeit immer 1 und der Annahmeschritt im Metropolis Hastings Algorithmus entfällt. Diesen Spezialfall des Metropolis Hastings Algorithmus nennt man Gibbs Sampler.

Casella und George (1992) erläutern den Gibbs Sampler in Zusammenhang mit Bayesianischen Schätzmethoden. Dabei weisen sie darauf hin, dass nicht die gesamte durch den Gibbs Sampler erzeugte Markovkette für die Analyse zu verwenden ist.

Häufig kommt es vor, dass die direkt aufeinander folgenden Glieder der Markovkette miteinander korreliert sind. Die Korrelation zwischen aufeinander folgenden Gliedern einer Markovkette bezeichnet man auch als Autokorrelation. Für ein genügend großes  $r$  gilt jedoch, dass Kettenglieder, zwischen denen mehr als  $r$  Iterationen liegen, unabhängig voneinander sind. Daher betrachtet man nur jedes  $r$ -te Folglied. Dieses

Verfahren wird auch als Ausdünnen oder „Thinning“ bezeichnet.

Weiterhin muss die Markovkette zuerst vom Startvektor  $\theta_0$  ausgehend in ihre stationäre Verteilung konvergieren. Um diese Konvergenz zu beobachten werden in Casella und George (1992) mehrere Verfahren vorgestellt, von denen in dieser Arbeit die Brook–Gelman–Rubin Statistik verwendet wird.

### 3.4.4 Brooks–Gelman–Rubin Statistik

Die Statistik von Brooks, Gelman und Rubin überprüft die Konvergenz von Markovketten. Gelman und Rubin (1992) schlagen dazu einen Ansatz vor, der Ähnlichkeiten mit einer Varianzanalyse hat. Dabei startet man  $u > 1$  Markovketten und von diesen werden  $n_u$  Kettenmitglieder zur Auswertung herangezogen. Die Startpunkte der Markovketten werden dabei über den vermuteten Zielbereich verteilt, um zu verhindern, dass lediglich ein lokales Maximum gefunden wird.

Nun vergleichen Gelman und Rubin (1992) die Varianz  $W$  innerhalb der Ketten mit der Gesamtvarianz  $V$ . Die geschätzte Gesamtvarianz  $\hat{V}$  ist dabei die gewichtete Summe der Varianz  $W$  innerhalb der Ketten und der Varianz  $A$  zwischen den Ketten und ergibt sich aus

$$\hat{V} = \frac{n_u - 1}{n_u} W + \frac{u + 1}{u} A.$$

Daraus leiten Brooks und Gelman (1998) eine Größe  $\hat{R}$  her, die als „potential scale reduction factor“ oder kurz PSRF bezeichnet wird. Sie ergibt sich aus

$$\hat{R} = \frac{\hat{V}}{W}.$$

Konvergieren die Markovketten, so unterscheidet sich die geschätzte Gesamtvarianz  $\hat{V}$  nicht von der Varianz innerhalb der Ketten  $W$  und die PSRF nimmt den Wert 1 an. Sind die Ketten nicht zur a posteriori Verteilung konvergiert oder zu kurz, um die a posteriori Verteilung komplett abzudecken, so ist die geschätzte Gesamtvarianz größer als die Varianz innerhalb der Ketten und die PSRF größer als 1.



Da man die Varianzen  $\hat{V}$  und  $W$  nicht kennt, sondern schätzt, schlagen Brooks und Gelman (1998) eine Korrektur von  $\hat{R}$  vor. Sie zeigen, dass  $\hat{\theta}$  approximativ Student- $t$  verteilt mit  $\nu$  Freiheitsgraden und geschätzten  $\nu$  mit der Momentenmethode. Die Größe

$$\hat{R}_c = \frac{\nu + 3}{\nu + 1} \hat{R}$$

bezeichnet den korrigierten „scale reduction factor“ (CSRF).

Teilt man die Markovkette in  $c$  Abschnitte mit der Länge  $p$ ,  $p = 1, \dots, n/c$ , so kann man für jeden Abschnitt die Statistiken  $\hat{R}_c(p)$ ,  $\hat{V}_c(p)$  und  $W_c(p)$  berechnen.

Die so erhaltenen Statistiken  $\hat{R}_c(p)$ ,  $\hat{V}_c(p)$  und  $W_c(p)$  werden in einer Graphik dargestellt und mit einer Linie verbunden. Konvergenz liegt vor, wenn die Linien parallel zur  $x$ -Achse verlaufen. Schwanken die Linien stark, so ist keine Konvergenz in den Markovketten eingetreten.

BRugs (Thomas et al., 2006) verwendet eine leicht andere Darstellung. Anstatt  $\hat{V}$  und  $W$  wird die Breite des 80% Kredibilitätsintervalls, das heißt des Bereiches in dem sich 80% der Glieder der Markovkette befinden, dargestellt und dieses aus Gründen der Darstellbarkeit so normiert, dass der maximaler Wert bei 1 liegt. Dementsprechend ergibt sich  $\hat{R}$  als das Verhältnis beider Kredibilitätsintervalle.

Hat man durch eine Überprüfung der Brooks–Gelman–Rubin Statistik die Konvergenz der Markovkette sichergestellt, so kann man im Anschluss die Güte des Modells bewerten. Neben den in Abschnitt 3.7 vorgestellt Gütekriterien werden dabei auch die in Abschnitt 3.5 vorgestellten Residuen betrachtet.

### 3.5 Residuen

Die in den Abschnitten 3.3 und 3.4 vorgestellten Methoden dienen dazu, den Zusammenhang zwischen Einfluss- und Zielvariable zu schätzen. Dieses Kapitel beschäftigt sich damit, wie die Güte dieses Zusammenhangs beschrieben werden kann.

Dazu werden die Differenzen zwischen beobachteten und durch das Modell vorhergesagten Werten betrachtet. Für das Cox Proportional Hazard Modell wurden verschiedene Residuen vorgeschlagen. Dabei hat jede Berechnungsmethode unterschiedliche Vor- und Nachteile.

### 3.5.1 Martingalresiduen

Die laut Therneau und Grambsch (2000) am häufigsten benutzten Residuen basieren auf Martingalen, d.h. einem stochastischen Prozess. Ausgehend von der in Anhang B dargestellten Definition B.1 eines stochastischen Prozesses werden die für die Martingalresiduen wichtigen Begriffe einer Filtration (Definition B.2) und eines Zählprozess (Definition B.3) eingeführt.

Bei einer rechtszensierten Stichprobe ist  $N_i(t) = I[T_i \leq t]$  mit  $I$  als Identitätsfunktion ein Zählprozess. Dieser ist 0 bis das Individuum  $i$  das interessierende Ereignis erfährt und 1 danach. Der Prozess  $N(t) = \sum_{i=1}^n N_i(t) = \sum_{i=1}^n I(T_i \leq t)$  ist ebenfalls ein Zählprozess.

Darauf aufbauend wird das Martingalresiduum für den Zählprozess  $N(t)$  bei einem Cox Proportional Hazard Modell mit kumulierter Risikofunktion  $\Lambda(t; x; \beta)$  definiert als

$$M(t) = N(t) - \Lambda(t; x; \beta).$$

Das Martingalresiduum stellt die Differenz aus dem beobachteten Zählprozess  $N(t)$  und dem vom Modell vorhergesagten Risiko  $\Lambda(t; x; \beta)$  dar, also der bekannten Darstellung von beobachteten Werten abzüglich der vorhergesagten Werte. Wie Hosmer und Lemeshow (1999) zeigen, existiert das Martingalresiduum theoretisch für jeden beobachteten Zeitpunkt  $t$ .

Die so bestimmten Residuen sind 1, wenn eine Beobachtung bei keinem vorhergesagtem Risiko auftritt und nähern sich  $-\infty$  wenn trotz hohem Risiko eine lange Überlebenszeit beobachtet wird. Therneau und Grambsch (2000) zeigen, dass Martingalresiduen geeignet sind, Beobachtungen mit schlechter Vorhersage zu identifizieren.

### 3.5.2 Skalierte Schönfeldresiduen

Einen weiteren Ansatz zur Berechnung von Residuen lieferte Schönfeld (1982). Basierend auf den Beiträgen der einzelnen Variablen zur Log-Likelihood wird die erste Ableitung des Einflussfaktors  $\beta_k$ ,  $k = 1, \dots, K$  betrachtet

$$\frac{\partial L_p(\beta)}{\partial \beta_k} = \sum_{i=1}^n c_i (x_{ik} - \bar{x}_{w_{ik}})$$

mit  $c_i = 1$  bei unzensierten Beobachtungen,  $c_i = 0$  sonst. Hierbei ist

$$\bar{x}_{w_{ik}} = \frac{\sum_{j \in R(t_i)} x_{jk} e^{\beta x_j}}{\sum_{j \in R(t_i)} e^{\beta x_j}}$$

ein gewichtetes Mittel über die  $x_{jk}$ , die zum Zeitpunkt  $t_i$  noch unter Beobachtung stehen. Das geschätzte Schönfeld Residuum  $\hat{r}_{ik}$  für Beobachtung  $i$  und Einflussfaktor  $\beta_k$  ergibt sich also als Differenz zwischen der beobachteten Variablenausprägung und den gewichteten Variablenausprägungen zum Zeitpunkt des beobachteten Ereignisses. Für ein geschätztes  $\hat{\beta}_k$  also

$$\hat{r}_{ik} = c_i (x_{ik} - \hat{x}_{w_{ik}})$$

wobei

$$\hat{x}_{w_{ik}} = \frac{\sum_{j \in R(t_i)} x_{jk} e^{\hat{\beta}_k x_j}}{\sum_{j \in R(t_i)} e^{\hat{\beta}_k x_j}}.$$

Da  $\hat{\beta}_k$  der partielle Maximum Likelihood Schätzer ist, ist die Summe der Schönfeldresiduen Null. Grambsch und Therneau (1994) schlagen vor, die Schönfeldresiduen mit einem Varianzschätzer zu skalieren, um bessere Eigenschaften für die Diagnostik

zu erhalten. Dazu wird die Varianz der Schönfeldresiduen durch  $m \widehat{\text{Var}}(\hat{\beta})$  approximiert, wobei  $m$  die Anzahl der unzensierten Beobachtungszeiten ist. Die skalierten Schönfeldresiduen  $\hat{r}_{ik}^*$  ergeben sich damit als

$$\hat{r}_{ik}^* = m \widehat{\text{Var}}(\hat{\beta}) \hat{r}_{ik}. \quad (3.1)$$

Die so bestimmten skalierten Schönfeldresiduen sind geeignet, die Abweichung der Beobachtungen von den erwarteten Werten bezüglich eines Einflussfaktors zu bestimmen. Gleichzeitig werden die Residuen für die jeweiligen Ereigniszeitpunkte bestimmt. So kann laut Therneau und Grambsch (2000) die Annahme der Proportionalität für einzelne Einflussfaktoren durch die Residuen überprüft werden. Dies wird auch in Martinussen et al. (2002) und Winnett und Sasieni (2001) diskutiert.

### 3.6 Modellannahmen

Das Cox Proportional Hazard Modell beruht auf der Annahme des proportionalen Risikos. Diese muss bei der Erstellung eines Cox Proportional Hazard Modells überprüft werden.

Dazu schlagen Therneau und Grambsch (2000) vor, die skalierten Schönfeldresiduen (siehe Abschnitt 3.5) zu betrachten. Abgetragen gegen die Zeit veranschaulichen sie den Wert des Parameterschätzers über die Zeit. Zur besseren Übersicht wird eine Gerade oder eine geglättete Funktion an die skalierten Schönfeldresiduen angepasst und in einer zugehörigen Graphik dargestellt (Therneau und Grambsch, 2000).

Ist die Annahme des proportionalen Risikos erfüllt, so hat die angepasste Gerade die Steigung  $\gamma = 0$  und die geglättete Funktion variiert kaum.

Therneau und Grambsch (2000) schlagen nun vor, die Hypothese

$$H_0 : „\gamma = 0“ \text{ vs. } H_1 : „\gamma \neq 0“$$

zu testen.

Seien  $t_1 < t_2 < \dots < t_k < \dots < t_B$  die  $B$  unterschiedlichen geordneten Ereigniszeitpunkte und  $p$  die Anzahl der Parameter im Modell. Dann kann jeder von der Zeit  $t$  abhängige Einflussparameter dargestellt werden als  $\beta_j(t) = \beta_j + \zeta(g_j(t) - \overline{(g)_j})$ ,  $j = 1, \dots, p$ , mit  $g(t)$  als einer Funktion der Zeit und  $\overline{(g)_j}$  als Mittelwert der  $g_j(t_k)$ . Als Nullhypothese kann nun  $H_0 : \zeta_j \equiv 0, j = 1, \dots, p$  vs.  $H_1 : \exists \zeta_j \neq 0$  überprüft werden.

Mit  $G$  wird dann eine  $p \times p$  Diagonalmatrix definiert, an deren  $(j, j)$ -ter Position  $g_j(t) - \overline{(g)_j}$  steht. Damit sei

$$Q = \sum G_k \hat{V}_k G_k - \left( \sum G_k \hat{V}_k \right) \left( \sum \hat{V}_k \right)^{-1} \left( \sum G_k \hat{V}_k \right)',$$

mit  $\hat{V}_k = V(\hat{\beta}_k, t_k)$ . Der Schätzer von  $\theta$  sei

$$\hat{\theta} = Q^{-1} \sum G_k s_k,$$

wobei  $s_k$  der Vektor der Schönfeldresiduen für den  $k$ -ten Ereigniszeitpunkt ist. Die Teststatistik

$$T = \hat{\theta} Q \hat{\theta} = \left( \sum G_k s_k \right)' Q^{-1} \left( \sum G_k s_k \right),$$

ist dann unter der Annahme des proportionalen Risikos  $\chi^2$  verteilt mit  $p$  Freiheitsgraden.

### 3.7 Modellgüte

Die Qualität eines Cox Proportional Hazard Modells ist schwierig zu erfassen. Bekannte einfache Größen wie das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  eignen sich nicht. Wie Schemper und Stare (1996) zeigen, kann auch ein sehr gut angepasstes Modell ein sehr kleines  $R^2$  besitzen. Die vorgeschlagenen Bestimmtheitsmaße hängen im Allgemeinen stark vom Anteil zensierter Beobachtungen ab. Als einfaches und gut zu benutzendes Bestimmtheitsmaß wird laut Hosmer und Lemeshow (1999) vor allem

$$R_p^2 = 1 - \left\{ \exp \left[ \frac{2}{n} (L_0 - L_p) \right] \right\}$$

verwendet. Hierbei stellt  $L_0$  die partielle Log-Likelihood für das Nullmodell und  $L_p$  die partielle Log-Likelihood für das erstellte Modell.

Aussagekräftiger ist ein sogenannter Arjas Plot. Dabei werden die Beobachtungen gruppiert und die Vorhersage für jede Gruppe überprüft. Die Gruppierung kann wie Hosmer und Lemeshow (1999) vorschlagen anhand des modellierten Risikos erfolgen. Die Qualität der Vorhersage wird überprüft, indem man die Anzahl der vorhergesagten Ereignisse mit der Anzahl der beobachteten Ereignisse vergleicht. Dazu schlägt Arjas (1998) vor, die Martingalresiduen heranzuziehen. Die Martingalnotation erlaubt es, sowohl beobachtete als auch erwartete Fälle für jeden Zeitpunkt zu bestimmen und gegeneinander abzutragen. Die resultierenden Punkte sollen in einem Arjas Plot auf der Winkelhalbierenden liegen.

Eine Möglichkeit verschiedene Modelle zu vergleichen stellt das Akaike Informations Kriterium (AIC) dar. Es wurde von Akaike (1974) vorgestellt und wird wie folgt berechnet:

$$AIC = 2\ln(L) - 2 \cdot k$$

wobei  $k$  die Anzahl der Parameter im Modell und  $L$  der Wert der Log-Likelihoodfunktion ist. Das AIC wird rein explorativ eingesetzt.

Schließlich wird für den Modellvergleich das Deviance Information Criterion (DIC) herangezogen. Das DIC wurde von Spiegelhalter et al. (2002) vorgestellt und besteht aus einem Anpassungs- und einem Komplexitätsterm. Der Komplexitätsterm beschreibt die Anzahl der Parameter wie folgt:

$$p_D = \overline{D(\theta)} - D(\bar{\theta}),$$

und der Anpassungsterm – die Bayesianische Devianz  $D$  – ist definiert als:

$$D(\theta) = -2 \log(p(y|\theta)) + 2 \log(f(y))$$

mit  $\theta$  der Parametervektor und  $y$  den beobachteten Daten wie in Abschnitt 3.4 definiert. Wie Spiegelhalter et al. (2002) zeigen, kann das DIC nun formuliert werden als:

$$\begin{aligned} \text{DIC} &= D(\bar{\theta}) + 2p_D \\ &= \overline{D(\theta)} + p_D. \end{aligned}$$

Die für das DIC benötigten Werte werden bei Bayes Modellen den Modellstatistiken der Pakete BRugs und survival entnommen.

### 3.8 Frailty Modelle

Wie viele andere Modelle trifft das Cox Proportional Hazard Modell die Annahme, dass alle beobachteten Überlebenszeiten unabhängig voneinander sind. Diese Annahme ist nützlich, da sie eine Schätzung vereinfacht. Dennoch trifft sie in der Praxis kaum zu. So können Überlebenszeiten von Patienten, die in der gleichen Dialyseeinrichtung behandelt werden, korreliert sein. Das diese natürliche Variabilität in der Modellierung berücksichtigt werden muss, hat auch Aalen (1988) im Allgemeinen und Johansen et al. (2007) für Dialysepatienten gezeigt. Wienke et al. (2005) zeigen, dass sowohl die Maximum Likelihood Schätzung als auch ein MCMC Verfahren geeignet sind, eine solche Variabilität zu berücksichtigen. Eine Übersicht über Möglichkeiten der Frailty Modelle bietet z.B. Glidden und Vittinghoff (2004) und Andersen et al. (1999). Näheres zur Schätzung findet sich unter Klein (1992) und Nielsen et al. (1992).

Man geht davon aus, dass die natürliche Variabilität auf einen gemeinsamen Faktor wie ähnliche Ernährung oder Behandlung des Patienten zurückgeht. Dieser Faktor wird nicht beobachtet bzw. kann nicht sinnvoll beobachtet werden, er ist jedoch für alle Beobachtungen eines Zentrums gleich. Eine derartige Zentrumsfrailty wurde bereits von Carvalho et al. (2003) im Kontext der Dialyse beschrieben.

Um dies zu erfassen, hat sich eine Erweiterung des Cox Proportional Hazard Modells durchgesetzt (Therneau und Grambsch, 2000), bei der das Risiko mit einem „Frailty“ Faktor  $w(i) > 0$ ,  $i = 1, \dots, r$ , wobei  $r$  die Anzahl der Zentren ist, multipliziert wird

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t)e^{\beta z}w(i).$$

Patienten mit einer großen Frailty  $w(i) > 1$  haben dabei ein erhöhtes Risiko das Ereignis zu erfahren. Ist die Frailty  $w(i) < 1$  so sinkt das Risiko der Patienten des Zentrums.

Man nimmt dabei an, dass die  $w(i)$  Zufallsvariablen mit einer gemeinsamen Verteilung

sind. Da  $w(i) > 0$  gilt, bietet sich hier die  $\Gamma$ -Verteilung an. Therneau und Grambsch (2000) weisen darauf hin, dass auch andere Verteilungen benutzt werden können. So verwenden McGilchrist und Aisbett (1991) eine Log-Normal-Verteilung.

### 3.9 Nichtlineare Einflussfaktoren

Ein wichtiges Ziel dieser Arbeit ist es, die Einflüsse verschiedener Patientencharakteristika zu schätzen. Bei stetigen Variablen tritt dabei die Besonderheit auf, dass die Einflüsse verschiedenste Formen annehmen können. So gehen Zager et al. (1998) von einem 'U'-förmigen Zusammenhang zwischen Mortalität und Blutdruck aus. Block et al. (2004) zeigen, dass das Mortalitätsrisiko bis zu einem Phosphatwert von  $1,8 \text{ mmol/l}$  konstant bleibt und danach linear ansteigt.

Ein Cox Modell geht immer von einem linearen Zusammenhang aus. Eine Vielzahl von Methoden wurde vorgeschlagen, um nichtlineare Einflussfaktoren adäquat zu berücksichtigen. Dabei werden oft Methoden verwendet, die auch außerhalb der Cox Modellierung benutzt werden, um nichtlineare Einflussfaktoren darzustellen.

Ein weit verbreiteter nichtparametrischer Ansatz ist die Gruppierung der Daten. Auch aktuell wird sie z.B. von Zager et al. (1998), Wiggins et al. (2007) oder auch Block et al. (2004) benutzt, um Unterschiede im Überleben darzustellen. Klein und Moeschberger (1997) weisen darauf hin, dass die Auswahl der Gruppengrenzen sinnvoll und im Kontext des Problems stehen soll. Dieser Ansatz hat jedoch den Nachteil, dass durch die Gruppierung der Daten, Informationen verloren gehen. Eine Möglichkeit diesem Informationsverlust zu begegnen, ist die Kovariable zu skalieren wie es Hosmer und Lemeshow (1999) vorgestellt und z.B. Grambsch et al. (1995) näher untersuchen. Weit verbreitet sind aber auch parametrische Modelle, die in dieser Arbeit verwendet werden. Es ist zu beachten, dass auch eine skalierte Kovariable in ein einfließen kann, wie Royston und Sauerbrei (2006) zeigen.

Die Anzahl der verwendeten parametrischer Ansätze ist sehr groß und kann hier nicht vollständig dargestellt werden. Bei der Auswahl des parametrischen Zusammenhangs



kommt es auf die gewählte Funktion an. Wichtig ist dabei, dass die gewählte Funktion den Zusammenhang flexibel darstellen kann und robust gegenüber Ausreißern ist.

Um die passende funktionelle Form zu finden, werden drei verschiedene Methoden gegenübergestellt. Die klassische Form der Polynome, die fraktionellen Polynome und Splines werden in den folgenden Abschnitten genauer erläutert.

### 3.9.1 Polynome

Die Schätzung von Einflüssen mit Polynomen ist seit langer Zeit bekannt und weit verbreitet. Der Charakter eines Standardverfahrens wird dadurch unterstrichen, dass bei der Vorstellung anderer Verfahren Polynome oft als Vergleich herangezogen werden (siehe Hastie und Tibshirani (1990b)). Bei Polynomen werden ganzzahlige Potenzen der Einflussvariablen  $z$  mit Vorfaktoren  $a$  multipliziert und aufaddiert. Therneau und Grambsch (2000) weisen darauf hin, dass so ein hohes Maß an Kontrolle über den modellierten Zusammenhang behalten wird. Ein Polynom vom Grad  $s$  wird beschreiben als:

$$g(z) = a_0 + a_1z + a_2z^2 + \dots + a_s z^s = a_0 + \sum_{j=1}^s a_j z^j.$$

Jede stetige Funktion, lässt sich auf einem kompakten Intervall durch ein Polynom approximieren. Daher ist es möglich, die funktionelle Form des Zusammenhangs zwischen Einflussvariable und Ereignis beliebig genau anzupassen. Je nach Komplexität kann dies allerdings ein Polynom hohen Grades und damit die Schätzung vieler Parameter erfordern. Daher gilt es abzuwägen, wie viele Parameter benötigt werden, um den Einfluss zu schätzen.

Die weite Verbreitung von Polynomen beruht auf ihren positiven Eigenschaften. Neben der Möglichkeit, Funktionen zu approximieren, sind Polynome leicht anzupassen und ebenso leicht zu interpretieren. Als solche sind sie geeignet funktionale Zusammenhänge zu beschreiben wie sie z.B. Block et al. (2004) oder Zager et al. (1998) in ihren Arbeiten beschreiben.

Allerdings ist zu beachten, dass sich ein Polynom über den gesamten Wertebereich der Einflussvariablen erstreckt. Dies führt vor allem bei höhergradigen Polynomen oft zu einer schlechten Anpassung an den Rändern des Variablenbereiches. In diesem Punkt unterscheiden sie sich z.B. von Splines und fraktionalen Polynomen. McCullagh und Nelder (1989) zeigen weiterhin, dass Polynome asymptotisches oder beschränktes Verhalten schlecht wiedergeben können.

### 3.9.2 Fraktionale Polynome

Fraktionale Polynome wurden von Royston und Altman (1994) vorgestellt. Royston und Sauerbrei (2006) zeigen, dass fraktionale Polynome allgemein nichtlineare Zusammenhänge modellieren können. Weiterhin zeigen Royston et al. (2006) und Royston et al. (1999), dass fraktionale Polynome in Cox Proportional Hazard Modellen eingesetzt werden können. Fraktionale Polynome können auch benutzt werden, nichtproportionale Risiken zu modellieren. Für einen Überblick über fraktionale Polynome in Cox Modellen wird Berger et al. (2000) empfohlen.

Fraktionale Polynome bieten eine Möglichkeit zur Modellierung, die die wünschenswerten Eigenschaften der Polynome mit der Asymptotik an den Rändern verbindet. Dazu lassen sie neben ganzzahligen Polynome auch gebrochene Potenzen, Logarithmen und ihre Produkte zu.

Da die fraktionalen Polynome aus den Polynomen entstanden sind, ähneln sie einander in der formellen Darstellung. Anstatt der ganzzahligen Potenzen  $j = 1, \dots, s$  arbeitet man nun mit Potenzen  $\xi_1, \dots, \xi_s$ .

$$g(z) = a_0 + \sum_{j=1}^s a_j z^{\xi_j}. \quad (3.2)$$

Wobei  $\xi_j$ ,  $j = 1, \dots, s$  aus einer vorher festgelegten Gruppe  $\mathfrak{P}$  von Potenzen stammt. Royston und Altman (1994) schlagen dabei vor, die Menge  $\mathfrak{P} = \{-2, -1, -0.5, 0, 0.5, 1, 2, 3\}$  zu verwenden. Aber auch andere Potenzen sind möglich, z.B.  $1/3$  falls mit Volumen gearbeitet wird.

Eine Besonderheit stellt die Potenz  $\xi = 0$  dar. Bei fraktionellen Polynomen wird die Box–Tidwell Transformation (Box und Tidwell, 1962) verwendet, um Logarithmen zuzulassen:

$$z^{\xi_j} = \begin{cases} z^{\xi_j} & \text{wenn } \xi_j \neq 0 \\ \log(z) & \text{wenn } \xi_j = 0 \end{cases} .$$

Im Allgemeinen werden die Potenzen  $\xi$  durch das Modell so gewählt, dass die Devianz minimiert wird. Ist dabei die Anzahl der ausgewählten Polynome  $s \geq 2$ , so kann es vorkommen, dass eine Potenz mehrfach ausgewählt wird. In diesem Fall kann gezeigt werden, dass:

$$\lim_{\xi_2 \rightarrow \xi_1} (a_0 + a_1 z^{\xi_1} + a_2 z^{\xi_2}) = a_0 + a_1^* z^{\xi_1} + a_2^* z^{\xi_1} \ln(z)$$

gilt (Royston und Altman, 1994).

Durch die Hinzunahme von Brüchen und Logarithmen in  $\mathfrak{P}$  ist es nötig die Bedingung  $z > 0$  einzuführen. Eine Möglichkeit damit umzugehen stellt die Transformation  $z^* = z - \min(z)$  dar. Bei den in dieser Arbeit betrachteten Variablen tritt der Fall  $z \leq 0$  jedoch nicht auf.

Es muss sorgfältig darauf geachtet werden, wie groß die Anzahl der Polynome  $s$  sein soll. Royston und Altman (1994) berichten aus Erfahrung, dass  $s \leq 2$  üblicherweise genügend Flexibilität lässt. Weiterhin weisen sie darauf hin, dass für  $s > 3$  der Rechenaufwand stark ansteigt.

Fraktionale Polynome stellen eine interessante Erweiterung der Polynome dar. Sie bieten die Möglichkeit, auch Asymptotik zu modellieren. Dafür müssen aber nicht nur die Koeffizienten  $a$  sondern auch die Potenzen  $\xi_j$  geschätzt werden. Ebenso wie die klassischen Polynome erlauben sie eine einfache Interpretation.

### 3.9.3 Splines

Splines bieten eine weitere Möglichkeit, den Einfluss von stetigen Größen zu schätzen. Ursprünglich zur Interpolation von Daten entwickelt, sind sie sehr flexibel, lassen sich

allerdings eher graphisch interpretieren. Therneau und Grambsch (2000) bezeichnen Splines als besonders nützliche Klasse von Funktionen, um nichtlineare Einflüsse in einem Cox Modell zu erfassen. Hastie und Tibshirani (1990b) diskutieren die Vorteile von Splines gegenüber Polynomen und Gruppierungen. Weiterhin finden Splines in Cox Modellen auch bei der Modellierung nichtproportionaler Einflüsse Verwendung. Giorgi et al. (2003) und Heinzl und Kaider (1997) weisen darauf hin, dass Splines auch zur Modellierung nichtproportionaler Risiken eingesetzt werden können. Wie in Kauermann (2005) oder Abrahamowicz et al. (1996) zeigen können Splines z.B. zur Modellierung zeitveränderlicher Koeffizienten eingesetzt werden.

Splines werden in der Überlebenszeitanalyse vielfältig eingesetzt. Darunter fallen sowohl diagnostische Methoden (Therneau und Grambsch, 2000) die auch in dieser Arbeit zum Beispiel in Abschnitt 4.1 angewandt werden. Hastie und Tibshirani (1990a) schlagen vor, Splines zu benutzen um nichtlineare Effekte in Cox Modellen zu erkunden und zu modellieren. Dies wurde unter anderem von Li und Luan (2005), Kattan et al. (2001) und Gray (1992) umgesetzt.

Splines setzen sich aus einfachen Polynomen zusammen (Hastie und Tibshirani, 1990b). Oft sind dies Polynome dritten Grades und werden in diesem Fall auch kubischen Splines genannt. Die Polynome beschreiben dabei lediglich einen Teil der Gesamtfunktion. Verbunden werden sie an  $K + 1$  sogenannten Knoten. Dort erfüllen sie Stetigkeitsbedingungen, d.h. sie stimmen z.B. in Funktionswert, erster und zweiter Ableitung überein. So entsteht eine Funktion, die sehr flexibel die Daten interpolieren kann. Gleichzeitig wird sichergestellt, dass die Funktion keine Sprünge oder Zacken aufweist.

Obwohl die Vorstellung von Splines als Verknüpfung vieler Polynome sehr anschaulich ist, benutzt man oft eine Schreibweise, bei der die verschiedenen Polynome in einer Gleichung zusammengefasst werden. So kann man einen kubischen Spline etwa darstellen als

$$g(z) = \beta_0 + \beta_1 z + \beta_2 z^2 + \beta_3 z^3 + \sum_{i=1}^K \beta_{3+i} (z - \kappa_i)_+ + \beta_{K+3+i} (z - \kappa_i)_+^2 + \beta_{2K+3+i} (z - \kappa_i)_+^3$$

Dabei ist  $K$  die Anzahl der Knoten,  $\kappa_i$  der  $i$ -te Knoten und die Funktion  $(\cdot)_+ = \max(\cdot, 0)$ .

In einem kubischen Spline sind  $3K + 1$  Parameter  $\beta$  zu schätzen. Durch die Stetigkeitsbedingungen in den Knoten verringert sich diese Anzahl jedoch.

Das Aussehen und die Anpassungsgüte eines Splines hängt in erster Linie von der Lage und der Anzahl der Knoten ab. Liegen viele Knoten in einem Bereich, so ist der Spline dort sehr flexibel. Dies kann jedoch lediglich bei vorhandenem a priori Wissen ausgenutzt werden.

Ohne a priori Wissen über den funktionellen Zusammenhang, schlagen Eilers und Marx (1996) vor, die  $K$  Knoten äquidistant zwischen Minimum und Maximum der Einflussvariablen  $z$  zu verteilen oder auf die  $i/(K - 1)$ ,  $i = 0, \dots, K - 1$ , Quantile der Einflussvariablen zu legen. Um sicherzustellen, dass damit nicht zu wenig Knoten in Bereichen liegen, an denen Flexibilität erforderlich ist, wird ein großes  $K$  gewählt.

Durch die Wahl eines großen  $K$  kommt es vor, dass in einem Bereich wo keine Flexibilität erforderlich ist, der Spline die Messwerte interpoliert. Dies führt dazu, dass der Zusammenhang zwischen Einfluss- und Zielvariable überdeckt wird.

Hastie und Tibshirani (1990b) schlagen daher vor, einen Strafterm einzuführen, der für eine Glättung des Splines sorgt. In sogenannten P-Splines werden große Werte in der zweiten Ableitung bestraft

$$\min_{g(z)} \left( (1 - \rho) \sum_{i=1}^n (y_i - g(z))^2 + \rho \int g''(z)^2 \right).$$

Für  $\rho \rightarrow 1$  nähert sich der Spline der Regressionsgeraden an, für  $\rho \rightarrow 0$  versucht der Spline die beobachteten Werte zu interpolieren. Da in dieser Arbeit die Anzahl der Beobachtungen groß ist, wird ein  $\rho$  nahe 1 vorgeschlagen, um dem Strafterm ein entsprechendes Gewicht zuzumessen.

Man erhält einen P-Spline, der die wichtigsten Eigenschaften des Zusammenhangs zwischen Einfluss- und Zielvariablen darstellen kann, unabhängig davon, wie dieser aussieht. Durch die vielen auftretenden Parameter ist dieser Zusammenhang nicht mit einer einfachen Formel zu fassen, was die Vorhersage neuer Werte erschwert. Eine gra-

phische Darstellung ist jedoch problemlos möglich und gut interpretierbar.

### 3.10 Nichtproportionale Risiken

Das Cox Proportional Hazard Modell setzt proportionale Risiken voraus, d.h. man geht davon aus, dass über die gesamte Beobachtungszeit zwischen zwei Individuen der Quotient des Risikos konstant ist. Diese Annahme ist jedoch nicht immer erfüllt. Dazu wurden viele Erweiterungen vorgeschlagen, siehe auch O'Sullivan (1988), O'Quigley und Pessione (1989), Hastie und Tibshirani (1990a), Gray (1994), Hess (1994), Abrahamowicz et al. (1996) oder Berger et al. (2003). Einen generellen Überblick über Tests zur Nichtproportionalität wird z.B. in Sasieni (2005) oder Therneau und Grambsch (2000) gegeben.

Wird eine Nichtproportionalität gefunden, kann dies tatsächlich auf eine Veränderung des Risiko und damit auf ein zeitveränderliches Risiko hindeuten. Dann sind die in Abschnitt 3.9 beschriebenen Ansätze eine gute Wahl, dass zeitveränderliche Risiko zu modellieren. Alternativ kann die gefundene Nichtproportionalität auch auf eine zeitveränderliche Kovariable zurückzuführen sein. Liegen Folgebeobachtungen zu dieser Kovariablen vor, so kann versucht werden eine zeitveränderliche Kovariable zu modellieren. Der Unterschied zwischen einem zeitveränderlichen Schätzer und einer zeitveränderlichen Kovariable ist für die medizinische Praxis bedeutend und wird daher in dieser Arbeit im Vordergrund stehen.

Ausgehend von Therneau und Grambsch (2000) wird das Cox Proportional Hazard Modell auf ein Modell mit stückweisem proportionalem Risiko erweitert. Dem wird ein Modell mit einer zeitveränderliche Kovariablen gegenübergestellt. In beiden Ansätzen wird die Beobachtungszeit in vorher festgelegte Abschnitte unterteilt.

Eine Erweiterung des Modells um ein zeitveränderliches Risiko ist der üblichere Ansatz. So haben unter anderem Rabbat et al. (2000) schon stückweise konstante Risiken für das Überleben kanadischer Nierenempfänger modelliert und Sargent (1997) stückweise konstante Risiken im Rahmen einer Bayesianischen MCMC Schätzung als angemessen

bezeichnet. Weiterhin ist zu erwähnen, dass nichtproportionale Risiken auch schon mit Hilfe von Splines z.B. von Hilsenbeck et al. (1998) oder fraktionale Polynomen z.B. von Berger et al. (2000) oder Sauerbrei et al. (2007) modelliert wurden. Berger et al. (2003) diskutieren Vor- und Nachteile der fraktionalen Polynome bei nichtproportionalen Risiken. Kauermann (2005) gibt einen Überblick über Splines in diesem Zusammenhang.

Bei den zeitveränderlichen Variablen wird auf eine Stärke der im QiN Programm vorhandenen Daten zurückgegriffen, es werden Folgemessungen herangezogen. Solche Daten liegen nicht immer vor, können aber nichtproportionale Risiken ebenfalls erklären wie Kalantar-Zadeh et al. (2006) am Beispiel von Hämodialysepatienten zeigen. Martynussen et al. (2002) bieten einen tiefgehenden Einblick in die dahinterliegende Martingaltheorie.

Für die Unterteilung der Beobachtungszeit wird auf das von Prentice et al. (1981) entwickelte bedingte Modell zurückgegriffen. Dabei werden die Ereignisse „überlebt 6 Monate“, „überlebt 1 Jahr“, „überlebt 2 Jahre“ und „überlebt 3 Jahre“ eingeführt. Erlebt ein Patient mindestens eines dieser Ereignisse, so wird sein Beobachtungszeitraum in mehrere sich nicht überlappende Beobachtungsperioden unterteilt. Die erste Beobachtungsperiode beginnt dabei mit dem Tag 1 und endet wie bekannt mit dem interessierenden Ereignis (Tod), einer Zensierung und Ausschluss aus der Studie zum beobachteten Zeitpunkt oder alternativ mit einer Zensierung aufgrund des Ereignisses „überlebt 6 Monate“ nach 6 Monaten. Bei einer Zensierung aufgrund des Ereignisses „überlebt 6 Monate“ beginnt eine zweite Beobachtungsperiode mit 6 Monaten und 1 Tag und endet wie bekannt mit dem interessierenden Ereignis, Zensierung und Ausscheiden oder alternativ mit Zensierung aufgrund von „überlebt 1 Jahr“. Die Beobachtungszeit wird so in maximal fünf Abschnitte unterteilt. Für jeden Abschnitt wird eine Beobachtung eingeführt, die durch einen Startzeitpunkt, Endzeitpunkt und  $\delta = 1$  für das interessierende Ereignis,  $\delta = 0$  sonst beschrieben wird.

### 3.10.1 Zeitveränderliches Risiko

Eine Möglichkeit mit nichtproportionalen Risiken im Modell umzugehen, bieten zeitveränderliche Risiken. Risiken können sich über die Zeit verändern, wenn z.B. eine

soziale Prägung einen starken Effekt zu Beginn der Beobachtungszeit hat, dieser jedoch im Laufe der Behandlung abnimmt. Auch ist es möglich, dass der Effekt eines Medikamentes zu Beginn der Beobachtungszeit noch gering ist und erst ab einer erreichten kumulierten Dosis zur vollen Entfaltung kommt.

Betrachtet man die gesamte Beobachtungszeit, so ist die Annahme der proportionalen Risiken verletzt. Sie kann jedoch erfüllt sein, wenn man lediglich Abschnitte der Beobachtungsperiode betrachtet. Wie Therneau und Grambsch (2000) erläutern, kann man die Beobachtungsperiode zerteilen und proportionale Risiken auf jedem Abschnitt anpassen.

Das resultierende Modell wird also von  $\lambda(x, t) = \lambda_0(t) \exp(x\beta)$  erweitert zu

$$\lambda(x, t) = \lambda_0(t) \exp(x\beta(t)). \quad (3.3)$$

Hierbei ist  $\beta(t)$  konstant über jedem der beobachteten Zeitabschnitte 0 – 6 Monate, 6 Monate – 1 Jahr, 1 Jahr – 2 Jahre, 2 Jahre – 3 Jahre und 3 Jahre bis „Studienende“.

Aufgrund seiner Gestaltung kann ein zeitveränderliches Risiko vor allem Änderungen in der Größe des Effektes erfassen.

### 3.10.2 Zeitveränderliche Kovariablen

Im Allgemeinen geht man bei einem Cox Proportional Hazard Modell davon aus, dass alle Variablen zu Beginn der Beobachtungsperiode bestimmt werden. Einige der bestimmten Parameter können sich im Verlauf der Beobachtungszeit jedoch stark ändern, wie z.B. der Blutdruck. In diesem Fall liefert ein proportionales Risiko eine schlechte Schätzung des Effektes.

Eine Möglichkeit dieser Tatsache im Modell Rechnung zu tragen, sind zeitveränderliche Kovariablen. Dazu müssen aus der Beobachtungszeit weitere Messwerte des Parameters vorliegen. Auch hier kann die Unterteilung der Beobachtungszeit von Prentice et al. (1981) genutzt werden. Statt eines zeitabhängigen Schätzers  $\beta(t)$  und konstanten  $x$  werden konstante  $\beta$  und zeitabhängige  $x(t)$  benutzt, so dass sich für das Cox Proportional



Hazard Modell die folgende Form ergibt

$$\lambda(x; t) = \lambda_0(t) \exp(x(t)\beta). \quad (3.4)$$

Hierbei ist  $x(t)$  konstant über jedem der beobachteten Zeitabschnitte.

Zeitveränderliche Kovariablen sind vor allem dann erfolgreich, wenn  $x$  sich im Verlauf der Beobachtungsperiode tatsächlich ändert und diese Änderung für das Überleben von Bedeutung ist.

# Kapitel 4

## Modellerstellung

In diesem Kapitel werden die Methoden aus Kapitel 3 auf die in Kapitel 2 beschriebenen Daten angewendet. Ziel ist es, ein Cox Proportional Hazard Modell anzupassen.

Dazu werden in Abschnitt 4.1 die Annahme des proportionalen Risikos überprüft. Dort wo die Modellannahmen verletzt sind, werden in Abschnitt 4.2 die Kovariablen bzw. die Schätzer zeitveränderlich dargestellt. In Abschnitt 4.3 wird überprüft, ob die Berücksichtigung stetiger Kovariablen als nichtlineare Einflüsse zu einer verbesserten Anpassung führt. In Abschnitt 4.4 wird das Modell um Frailty Effekte auf Zentrumsebene erweitert. Um ein möglichst sparsames Modell aufzustellen werden die relevanten Kovariablen mit Hilfe einer Variablenselektion in Abschnitt 4.5 identifiziert.

### 4.1 Proportionales Risiko

Ein erster Schritt bei der Anpassung eines Cox Proportional Hazard Modells ist die Überprüfung der Annahme des proportionalen Risikos. Ausgegangen wird hierbei vom vollen Modell mit allen Variablen wie in Gleichung 4.1 dargestellt.

$$\lambda(x; t) = \lambda_0(t) \exp \left( \sum_{p \in P} \beta_p x_p \right) \quad (4.1)$$

mit  $P = \{\text{Alter, Inzidenz: ja, Geschlecht: Weiblich, Diabetes Mellitus: ja, Diabetes Mellitus: unbekannt, Nationalität: Nicht Deutsch, Schulabschluss: Realschulabschluss, Schulabschluss: Abitur, Schulabschluss: Fachhochschulreife, Schulabschluss: Universitätsabschluss, Schulabschluss: kein Bildungsabschluss, Schulabschluss: Sonstiger Schulabschluss, Schulabschluss: unbekannt, Raucher: Nein, Raucher: Unbekannt, Karnofski Index, Familienstatus: Ledig, Familienstatus: Geschieden, Familienstatus: Verwitwet, Familienstatus: Getrennt lebend, Familienstatus: Unbekannt, Sport: Nein, Sport: Unbekannt, Dialysedauer, systolischer Blutdruck vor Dialyse, Puls vor, Herzfrequenz, Blutfluss, Dialysatfluss Gering, Dialysatfluss Erhöht, Gewicht, HDP, Dialysefrequenz, Kt/V sp, Harnstoff vor, Harnstoff nach, Harnstoffreduktion, Hämoglobin, Phosphat, Kalzium, Kalziumphosphat, CRP, Ferritin, Transferrinsättigung, Pth intakt, Epodosis, Albumin, Shunttyp AVG, Shunttyp ZVK}\}$ . Dabei ist zu beachten, dass die Menge  $P$  aus den in Anhang A in Tabelle A.1 aufgeführten Variablen besteht. Für die kategoriellen Variablen sind die fett hervorgehobenen Ausprägungen die Referenzgruppe, für die kein Parameter geschätzt werden muss.

Dazu betrachtet man zuerst das Modell mit zeitabhängigen Einflüssen und testet auf die Konstanz dieser Einflüsse über den modellierten Zeitraum mit Hilfe eines  $\chi^2$ -Tests, wie Abschnitt 3.6 erläutert.

Variable	Ausprägung	$\rho$	$\chi^2$	p-Wert
<b>Alter</b>	<b>Jahre</b>	<b>0.07</b>	<b>8.50</b>	<b>0.004</b>
Inzidenz	Ja	-0.01	0.27	0.600
Geschlecht	Weiblich	0.02	0.52	0.471
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>ja</b>	<b>0.06</b>	<b>7.03</b>	<b>0.008</b>
Diabetes Mellitus	Unbekannt	0.00	0.01	0.921
Nationalität	Nicht Deutsch	-0.00	0.00	0.968
<b>Schulabschluss</b>	<b>Realschulabschluss</b>	<b>-0.05</b>	<b>3.86</b>	<b>0.049</b>
	Abitur	0.03	1.85	0.173
	Fachhochschulreife	-0.01	0.26	0.613
	Universitätsabschluss	-0.01	0.19	0.665

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung von vorheriger Seite				
Variable	Ausprägung	$\rho$	$\chi^2$	p-Wert
	kein Bildungsabschluss	0.02	0.57	0.450
	Sonstiger Schulabschluss	0.02	0.48	0.488
	unbekannt	-0.02	0.84	0.359
Raucher	Nein	0.01	0.16	0.689
	Unbekannt	-0.03	1.76	0.185
<b>Karnofski Index</b>	<b>einheitenlos</b>	<b>0.08</b>	<b>9.63</b>	<b>0.002</b>
<b>Familienstatus</b>	<b>Ledig</b>	<b>0.05</b>	<b>5.05</b>	<b>0.025</b>
	Geschieden	0.00	0.00	0.959
	Verwitwet	-0.01	0.07	0.794
	Getrennt lebend	0.01	0.09	0.760
	Unbekannt	0.00	0.00	0.980
Sport	Nein	-0.01	0.26	0.611
	Unbekannt	0.01	0.22	0.636
Dialysedauer	Stunden	-0.01	0.10	0.752
<b>systolischer Blutdruck vor Dialyse</b>	<b>mmHg</b>	<b>0.04</b>	<b>3.06</b>	<b>0.080</b>
Pulsdruck vor Dialyse	mmHg	-0.01	0.06	0.806
Herzfrequenz	1/min	-0.04	2.67	0.102
Blutfluss	ml/min	0.01	0.19	0.661
Dialysatfluss	Gering	0.02	0.50	0.479
	Erhöht	-0.03	1.56	0.211
Gewicht	kg	0.01	0.10	0.757
<b>HDP</b>	<b>h/Woche<sup>2</sup></b>	<b>0.10</b>	<b>22.33</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Dialysefrequenz</b>	<b>1/Woche</b>	<b>0.04</b>	<b>3.17</b>	<b>0.075</b>
<b>Kt/V sp</b>	<b>einheitenlos</b>	<b>0.06</b>	<b>6.36</b>	<b>0.012</b>
Harnstoff vor Dialyse	mg/dl	0.01	0.35	0.552
Harnstoff nach Dialyse	mg/dl	-0.03	1.69	0.193
<b>Harnstoffreduktion</b>	<b>%</b>	<b>-0.08</b>	<b>11.32</b>	<b>0.001</b>
Hämoglobin	g/dl	0.01	0.05	0.822
<b>Phosphat</b>	<b>mmol/l</b>	<b>0.04</b>	<b>3.40</b>	<b>0.065</b>
Fortsetzung auf nächster Seite				

Fortsetzung von vorheriger Seite				
Variable	Ausprägung	$\rho$	$\chi^2$	p-Wert
<b>Kalzium</b>	<b>mmol/l</b>	<b>0.04</b>	<b>2.81</b>	<b>0.093</b>
Kalziumphosphat	mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>	-0.04	2.67	0.102
<b>CRP</b>	<b>mg/l</b>	<b>-0.04</b>	<b>2.93</b>	<b>0.087</b>
Ferritin	$\mu\text{g/l}$	-0.03	1.97	0.161
<b>Transferrinsättigung</b>	<b>%</b>	<b>0.08</b>	<b>9.80</b>	<b>0.002</b>
PtH intakt	pg/ml	0.01	0.11	0.737
Epodosis	I.E.	-0.02	0.45	0.501
<b>Albumin</b>	<b>g/l</b>	<b>0.06</b>	<b>5.03</b>	<b>0.025</b>
Shunttyp	AVG	0.00	0.01	0.909
	ZVK	-0.01	0.23	0.628

Tabelle 4.1: Korrelationskoeffizienten  $\rho$  zwischen skalierten Schönfeldresiduen und der Zeit,  $\chi^2$  Teststatistik und p-Wert für Test auf Zeitabhängigkeit des Einflusses

Tabelle 4.1 stellt die Ergebnisse dieser Tests dar. Die zum Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  signifikanten Einflüsse des Alters, des Diabetes Mellitus: ja, Schulabschlusses: Realschulabschlusses, Karnofski Indexes, die Familienstatus: Ledig, des HDP, des Kt/V sp, der Harnstoffreduktion, der Transferrinsättigung und des Albumins sind fett hervorgehoben. Ebenfalls fett hervorgehoben sind die Einflüsse, die zu einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,1$  die Annahme des proportionalen Risikos verletzen, namentlich die Faktoren für systolischen Blutdruck vor Dialyse, Dialysefrequenz, Phosphat, Kalzium und CRP.

Für die Variablen ergeben sich nun die Fragen, worauf die gefundenen Nichtproportionalitäten zurückgehen und welchen Einfluss sie auf die Auswertung haben werden. Therneau und Grambsch (2000) weisen darauf hin, dass nicht jede so gefundene Nichtproportionalität die Auswertung tatsächlich beeinflusst. Zu einer genaueren Untersuchung hilft eine graphische Darstellung der Effekte über die Beobachtungszeit (Therneau und Grambsch, 2000), wie in Abschnitt 3.6 dargelegt. Dabei werden die in Gleichung 3.1 vorgestellten skalierten Schönfeldresiduen über die Beobachtungszeit

abgetragen und ein Spline als Schätzer für die Größe der Residuen angepasst. Die Schönfeldresiduen bestimmen zu jedem Ereigniszeitpunkt die Abweichungen zwischen beobachteten und erwarteten Werten. Sie werden durch einen Spline approximiert, der in den folgenden Graphiken als Linie dargestellt wird. Die proportionalen Schätzer werden als waagerechte gestrichelte Linie in die Graphik eingefügt und die Abweichungen zwischen dem Spline und dem proportionalen Schätzer betrachtet. Therneau und Grambsch (2000) weisen darauf hin, dass geringe Abweichungen vom proportionalen Schätzer nicht unbedingt zu einer nichtproportionalen Modellierung führen müssen. Auch bei Abweichungen, die lediglich im Bereich weniger Beobachtungen auftreten, wie es in dieser Arbeit auf Abweichungen bei langen Überlebenszeiten zutrifft, kann auf eine proportionale Modellierung des Risikos zurückgegriffen werden. Im Rahmen dieser Arbeit werden Bereiche in denen der proportionale Schätzer außerhalb der 95 % Konfidenzintervalle des Splines liegt, als Abweichungen betrachtet.

In Abbildung 4.1 (a) sind die skalierten Schönfeldresiduen der Variable Alter für die beobachteten Zeiten dargestellt. Der Effekt der Variable Alter liegt dabei für alle Zeitpunkte nah am geschätzten Effekt und variiert nur schwach. Lediglich im Bereich um Tag 1500 liegt die geglättete Kurve leicht über der Schätzung. Diese Abweichung ist allerdings gering, so dass für den Alterseffekt dennoch von einem proportionalem Risiko ausgegangen wird.

Bei dem geglätteten Schätzer für Diabetes Mellitus: Ja in Abbildung 4.1 (b) ist am verschobenen Konfidenzband zu erkennen, dass der Schätzer für den Bereich 90 - 800 Tage auf einem niedrigeren Niveau verharrt als im Bereich 1000 - 2500 Tage. Der hier dargestellte Einfluss erfüllt die Proportionalitätsbedingung nicht. In Abschnitt 4.2 wird dieser Effekt genauer untersucht.

Für den Schätzer Schulabschluss: Realschulabschluss kann keine Nichtproportionalität attestiert werden. Wie in Abbildung 4.1 (c) zu sehen, liegt bis zum Tag 1800 um den proportionalen Schätzer. Erst danach sind Abweichungen festzustellen. Diese beruhen jedoch auf wenigen Beobachtungen, so dass eine proportionale Modellierung angebracht ist.

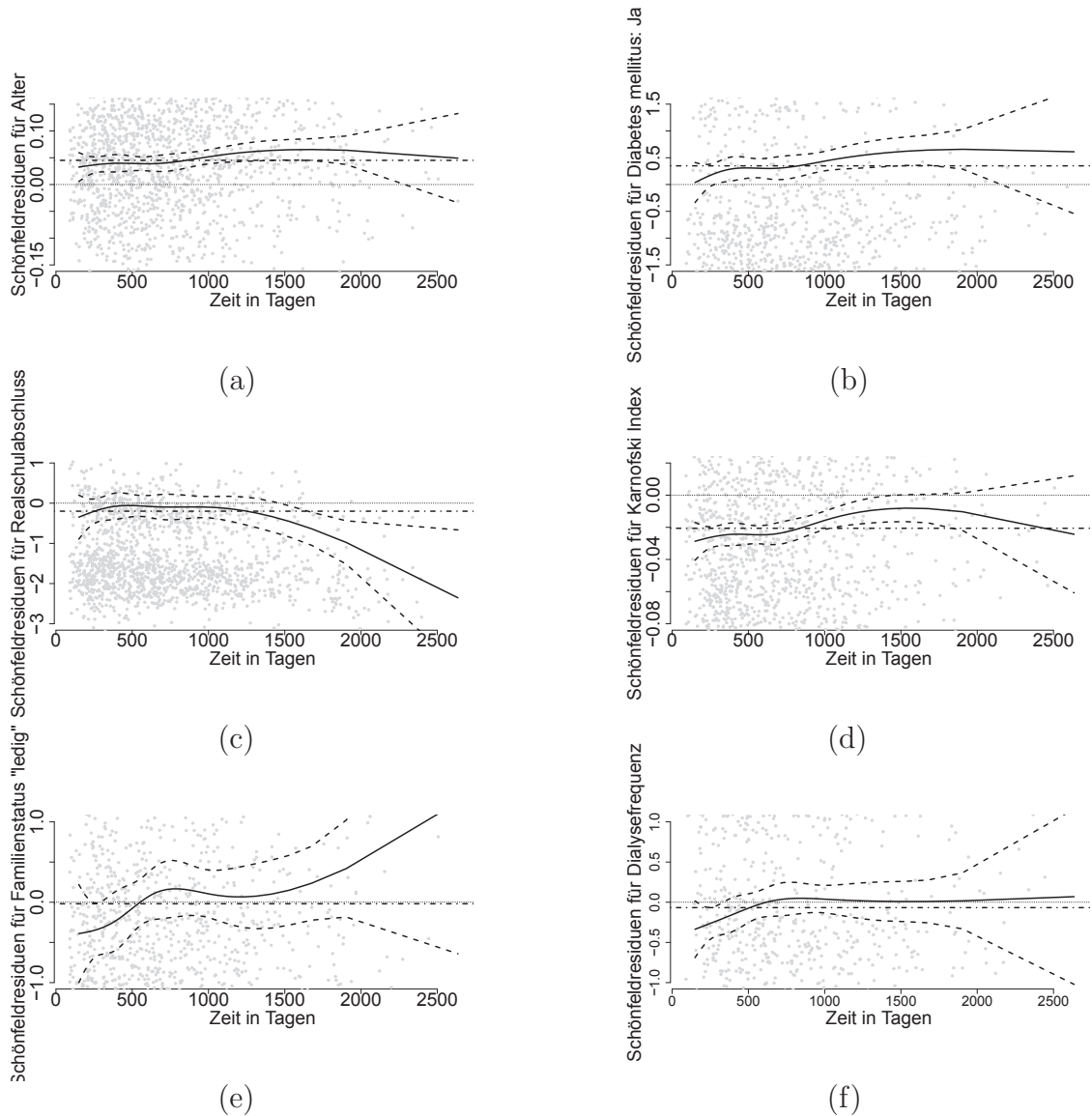


Abbildung 4.1: Graphische Darstellung der skalierten Schönfeldresiduen mit geglätteter Funktion (—) für (a) Alter, (b) Diabetes Mellitus: Ja, (c) Schulabschluss: Realschulabschluss, (d) Karnofski Index, (e) Familienstatus: Ledig und (f) Dialysefrequenz mit Grenzen der 95% Konfidenzbänder ( - - - ), Parameterschätzer ( - · - ) und Nulllinie ( ··· )

Beim Karnofski Index wird die Verletzung der Annahme der Nichtproportionalität von einem zweigeteilten Einfluss der geglätteten Kurve dargestellt. Wie in Abbildung 4.1 (d) zu erkennen, liegt in den ersten 1000 Tagen die Kurve mit dazugehörigem Konfidenzband unter dem gestrichelt gekennzeichnetem Schätzer. Für den Bereich nach Tag 1000 liegt die Kurve mit dazugehörigem Konfidenzband darüber. Im Abschnitt 4.2 kann gezeigt werden, dass eine zeitveränderliche Variable zu einem Schätzer mit proportionalem Risiko führt.

Beim Familienstatus: Ledig zeigt die graphische Auswertung der Nichtproportionalität in Abbildung 4.1 (e), dass vor allem im Bereich von 90 - 300 Tagen die geglättete Kurve unterhalb des proportionale Schätzers und für Tage über 300 oberhalb liegt. Insgesamt schwankt der Schätzer stark und die Annahme des proportionalen Risikos wird verworfen.

Für die Dialysefrequenz kann die Annahme des proportionalen Risikos nicht getroffen werden. Wie beim Schätzer für Familienstatus: Ledig sind im Bereich von 90 bis 300 Tagen Abweichungen vom proportionalen Schätzer zu erkennen (siehe Abbildung 4.1 (f)).

Beim Schätzer für das HDP kann man in Abbildung 4.2 (a) eine Zweiteilung erkennen. Im Bereich unter 1000 Tagen liegt der geglättete Schätzer unterhalb des proportionalen Schätzers danach darüber. Hier wird die Annahme der Proportionalität verworfen.

Für die Harnstoffreduktion, dargestellt in Abbildung 4.2 (b), ist kaum eine Abweichung zwischen dem Schätzer des Cox Proportional Hazard Modells und der geglätteten Kurve zu erkennen. Auch hier wird von einem proportionalen Schätzer ausgegangen.

Betrachtet man die in Abbildung 4.2 (c) dargestellten Schönfeldresiduen für das Phosphat, so fällt eine Zweiteilung ins Auge. Bis zum 1500. Tag liegt der Schätzer auf der geglätteten Kurve durch die Schönfeldresiduen. Danach liegt die geglättete Kurve zunächst leicht, später deutlich oberhalb des Schätzers. In diesem Bereich liegen allerdings nur noch wenige Beobachtungen vor, was sich auch in einem stark erweiterten Konfidenzband der Kurve äußert. Daher ist es vertretbar, auch hier mit einem propor-



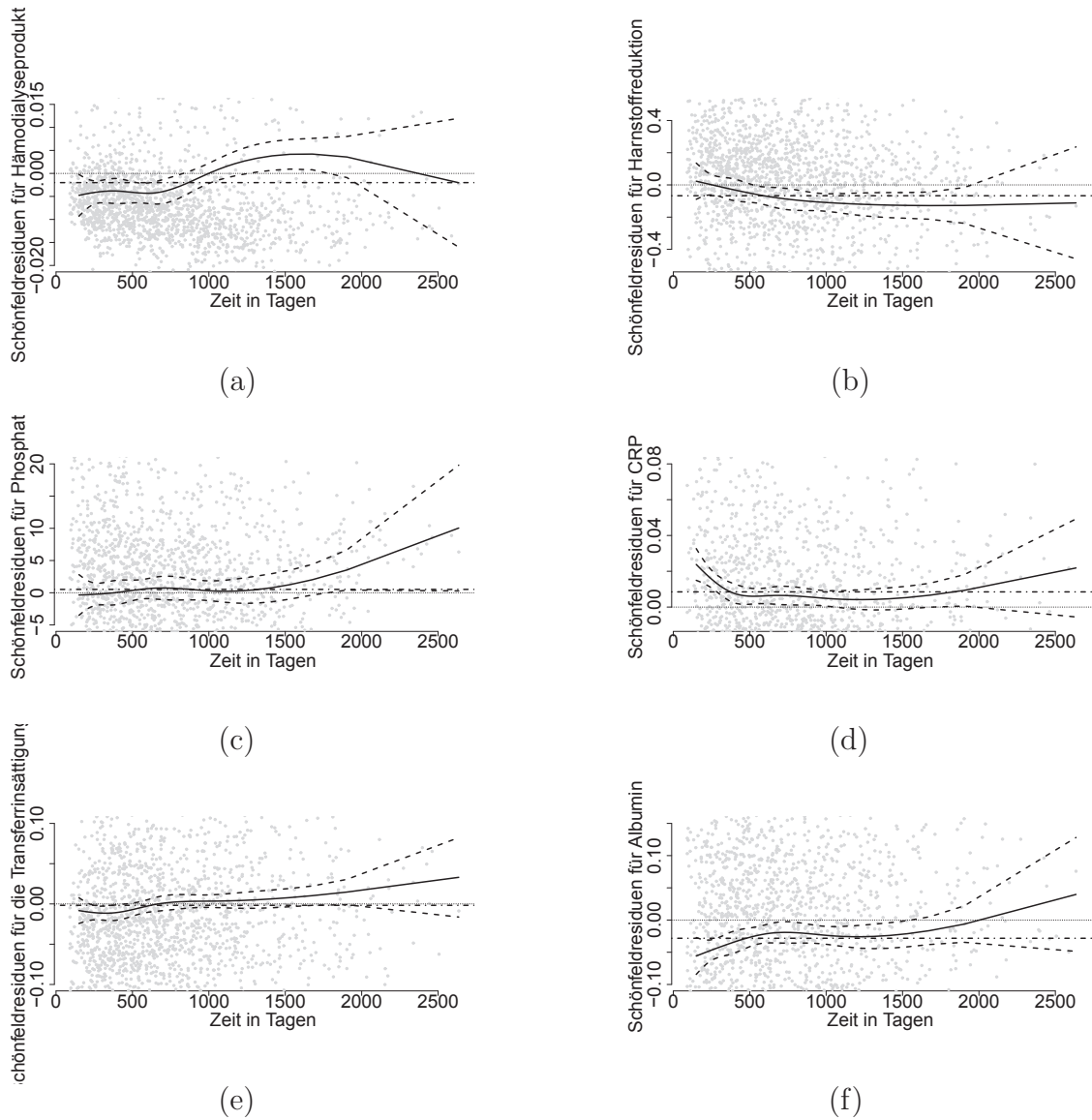


Abbildung 4.2: Graphische Darstellung der skalierten Schoenfeldresiduen mit geglätteter Funktion (—) für (a) HDP, (b) Harnstoffreduktion, (c) Phosphat, (d) CRP, (e) Transferrinsättigung und (f) Albumin mit Grenzen der 95% Konfidenzbänder (---), Parameterschätzer (- · -) und Nulllinie (···)

tionalen Schätzer zu arbeiten.

In Abbildung 4.2 (d) sind die skalierten Schönfeldresiduen mit geglätteter Kurve und Schätzer des CRP dargestellt. Hier liegen vor allem in den Bereichen 90 bis 300 Tage und über 2000 Tage Abweichungen zwischen geglätteter Kurve und Schätzer vor. Die Abweichungen bei mehr als 2000 Tagen können auf die geringe Anzahl von Beobachtungen in diesem Bereich zurückgeführt werden. Für den Bereich von 90 bis 300 Tagen gilt dies jedoch nicht. Da das CRP ein Entzündungsmarker ist, kann ein erhöhtes Risiko innerhalb dieses Zeitraumes auch medizinisch begründet werden. Daher wird in Abschnitt 4.2 ein Ansatz mit zeitveränderlichen Variablen entworfen, um auf die Nichtproportionalität Rücksicht zu nehmen.

Die in der Abbildung 4.2 (e) dargestellte geglättete Kurve für die Transferrinsättigung weicht nur gering vom proportionalen Schätzer ab. Lediglich gegen Ende der Beobachtungszeit liegt die Kurve leicht über dem proportionalen Schätzer. Da hier wenige Beobachtungen vorliegen und das Konfidenzband um die geglättete Kurve entsprechend groß ist, wird von einem proportionalen Risiko ausgegangen.

Ebenfalls im Test auf Nichtproportionalität auffällig ist das Albumin. Abbildung 4.2 (f) stellt den Schätzer gegen die skalierten Schönfeldresiduen dar. Dabei fallen vor allem eine Abweichung im Bereich von 90 bis 300 Tagen und eine weitere im Bereich über 1500 Tagen auf. Die Abweichung im Bereich über 1500 Tagen kann durch die geringe Anzahl an Beobachtungen in diesem Bereich erklärt werden. Die Abweichung im Bereich unter 300 Tagen deutet allerdings auf eine Nichtproportionalität des Schätzers hin, die nicht ignoriert werden sollte. Daher wird in Abschnitt 4.2 ein Modell mit zeitveränderlichen Variablen angepasst, die der Nichtproportionalität Rechnung trägt.

In Abbildung 4.3 (a) sind die skalierten Schönfeldresiduen des systolischen Blutdrucks vor Dialyse dargestellt. Hier existiert eine Abweichung im Bereich unter 300 Tagen. Da dieser Bereich durch Beobachtungen gut dokumentiert ist, wird von einem nichtproportionalen Risiko ausgegangen. Der Nichtproportionalität wird in Abschnitt 4.2 Rechnung getragen.

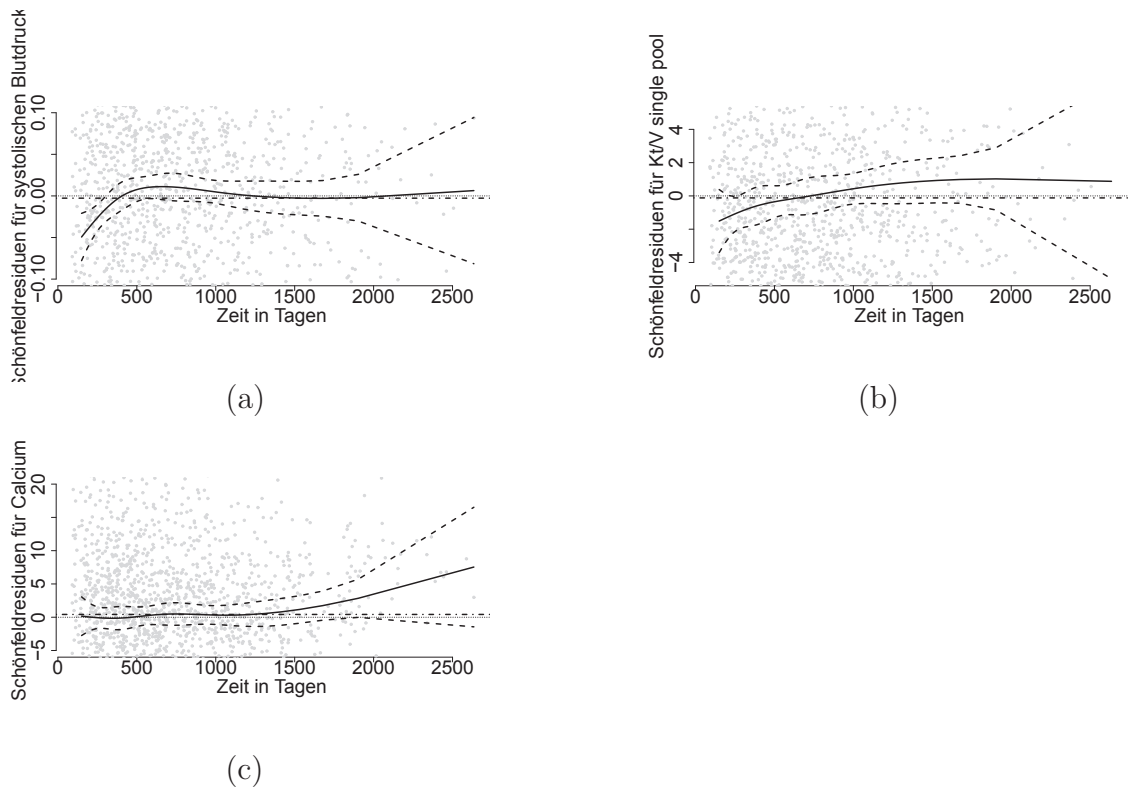


Abbildung 4.3: Graphische Darstellung der skalierten Schönfeldresiduen mit geglätteter Funktion (—) für (a) systolischen Blutdruck vor Dialyse, (b) Kt/V sp, (c) Kalzium mit Grenzen der 95% Konfidenzbänder (---), Parameterschätzer (- · -) und Nulllinie (···)

Auch bei den skalierten Schöpfungsdresiduen für das  $Kt/V$  sp in Abbildung 4.3 (b) ergibt sich für den Bereich von 90 bis 300 Tagen eine leichte Abweichung vom linearen Schätzer. Hier umfasst das Konfidenzband jedoch den Parameterschätzer des Cox Proportional Hazard Modells. Daher wird auch hier von einem proportionalen Risiko ausgegangen.

Der letzte Einflussfaktor mit auffälligen Werten zur Nichtproportionalität ist das Kalzium. In Abbildung 4.3 (c) kann man erkennen, dass sich hier vor allem Abweichungen im Bereich von 2000 bis 2500 Tagen ergeben. In diesem Bereich liegen jedoch wenige Beobachtungen vor, so dass die Annahme der Proportionalität keine Verzerrung darstellt.

Die Annahme der Proportionalität wird also verworfen für die Faktoren Diabetes Mellitus: Ja, Schulabschluss: Realschulabschluss, Karnofski Index, Familienstatus: Ledig, CRP, systolischer Blutdruck vor Dialyse, das HDP und Albumin.

## 4.2 Zeitveränderliche Einflüsse

In Abschnitt 4.1 wurden acht Variablen identifiziert, deren Einfluss nicht durch ein über die Zeit proportionales Risiko beschrieben werden kann. Diese Nichtproportionalität muss im Modell entsprechend berücksichtigt werden. Dazu bieten sich zeitveränderliche Schätzer und zeitveränderliche Kovariablen an.

Zeitveränderliche Schätzer, wie von Therneau und Grambsch (2000) und Natarajan et al. (2009) beschrieben, bieten die Möglichkeit, einen sich über die Beobachtungsdauer verändernden Einfluss zu modellieren. Ein typisches Beispiel wären Medikamentengaben, die nach einer gewissen Dauer an Effekt verlieren oder umgekehrt, erst nachdem sich eine gewisse Dosis im Körper angelagert hat, ihren vollen Effekt erreichen. Hierbei wird im Folgenden von zeitveränderlichen Schätzern geredet.

Die hier modellierten zeitveränderlichen Schätzer sind stückweise konstant. Zu den Zeitpunkten 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre und 3 Jahre wird untersucht, ob eine Veränderung

des Schätzers eine Verbesserung in der Modellgüte liefert. Dazu werden zunächst die Modelle betrachtet, bei denen an nur einem dieser Zeitpunkte eine Veränderung des Schätzers auftritt. Die Akaike Informations Kriterien (AIC) dieser Modelle werden miteinander verglichen und das Modell mit dem kleinsten AIC wird ausgewählt. In einem zweiten Schritt wird überprüft, ob eine weitere Verbesserung dieses Modells möglich ist. Ausgehend vom im ersten Schritt ausgewählten Modell wird überprüft, ob die Aufnahme eines weiteren Zeitpunktes für die Veränderung des Risikos zu einem niedrigeren AIC führt. Dies kommt lediglich beim CRP vor. Das Risiko zu einem dritten Zeitpunkt zu variieren, führt bei keiner hier betrachteten Variablen zu einem niedrigeren AIC.

Eine zweite Möglichkeit stellen zeitveränderliche Kovariablen dar. Ebenfalls von Therneau und Grambsch (2000) und Hosmer und Lemeshow (1999) beschrieben, werden hier die Kovariablen im Verlauf der Beobachtungsdauer durch aktuellere Werte ersetzt. Dazu ersetzen beobachtete Werte aus einem vorher festgelegten Folgequartal die zu Beginn beobachteten Werte. Dazu wird der von Prentice et al. (1981) und in Abschnitt 3.10 beschriebene vorgeschlagene Ansatz benutzt. Die Patienten werden nach einer festgesetzten Zeit, hier 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre und 3 Jahre zensiert. Die verbleibende Beobachtungszeit sind sie dann als neue Beobachtung mit den dann aktuellen Werten unter Risiko. So kann der Einfluss von Kovariablen geschätzt werden, die sich im Verlauf der Zeit stark ändern, im folgenden zeitveränderliche Kovariable genannt. Da noch nicht bekannt ist, welcher Ansatz zu einer besseren Modellanpassung führt, werden beide Ansätze gegenübergestellt und bezüglich ihrer Modellanpassung verglichen.

Dabei werden die in Abschnitt 3.10 vorgestellten Gleichungen 3.3 und 3.4 verwendet. Exemplarisch werden für den Diabetes Mellitus: ja beide Modellgleichungen noch einmal wiedergegeben. Für die zeitveränderlichen Koeffizienten ergibt sich die folgende Gleichung

$$\lambda(x; t) = \lambda_0(t) e^{x_{DMj} \beta_{DMj}(t) + \sum_{p \in P \setminus \{DMj\}} \beta_p x_p}$$

und für die zeitveränderlichen Kovariablen die untenstehende Gleichung

$$\lambda(x; t) = \lambda_0(t) e^{x_{DMj}(t) \beta_{DMj} + \sum_{p \in P \setminus \{DMj\}} \beta_p x_p}.$$

In beiden Gleichungen ist  $P$  wie in Gleichung 4.1 beschrieben und  $DM_j$  steht für „Diabetes Mellitus: ja“.

In Tabelle 4.2 sind die erzielten Modellgüten in Form des AIC für die acht in Abschnitt 4.1 identifizierten Variablen dargestellt. Dabei fällt auf, dass bei sieben von

	Zeitveränderliche Kovariablen	Zeitveränderlicher Schätzer
Diabetes Mellitus: ja	12227,90	12230,98
Schulabschluss: Realschule	12219,90	12224,57
Karnofski Index	12178,66	12221,56
Familienstatus: Ledig	12223,40	12224,32
CRP	12154,84	12211,95
systolischer Blutdruck vor Dialyse	12158,92	12215,45
HDP	12232,80	12211,72
Albumin	12195,74	12221,07

Tabelle 4.2: Tabelle mit Akaike Informations Kriterium (AIC) für zeitveränderliche Kovariablen und zeitveränderliche Koeffizienten bei Berücksichtigung der verschiedenen Einflussvariablen

acht Variablen zeitveränderliche Kovariablen zu einem niedrigeren AIC führen als zeitveränderliche Schätzer.

Insgesamt sind die Log-Likelihoods jedoch sehr groß und die Unterschiede in den AIC klein. Bei einigen der betrachteten Kovariablen sind zeitveränderliche Kovariablen oder zeitveränderliche Schätzer aus medizinischer Sicht weniger plausibel. Daher werden die zeitveränderlichen Kovariablen und zeitveränderlichen Koeffizienten graphisch betrachtet, um eine Aussage zu treffen, ob der Verbesserung des AIC oder der medizinischen Plausibilität Vorrang gewährt wird.

In Abbildung 4.4 (a) ist der Schätzer für die zeitveränderliche Kovariable Diabetes Mellitus: ja dargestellt. Eine geglättete Kurve durch die sich für dieses Modell ergebenden skalierten Schönfeldresiduen schwankt nur leicht um den konstanten Schätzer. In Ab-

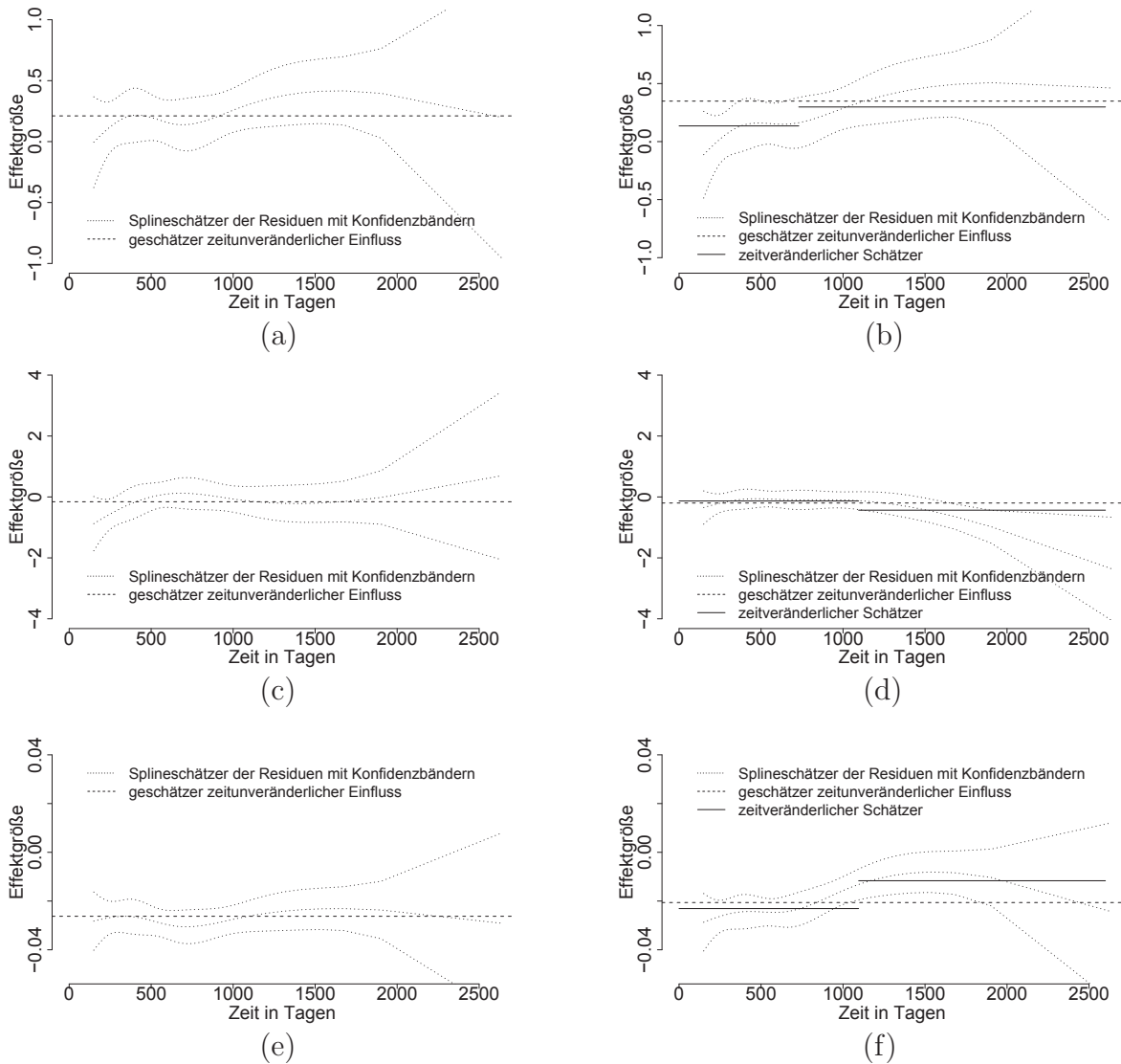


Abbildung 4.4: Darstellung der Schätzung für (a) zeitveränderlichen Kovariable Diabetes Mellitus: ja, (b) zeitveränderlichen Schätzer von Diabetes Mellitus: ja, (c) zeitveränderlichen Kovariable Schulabschluss: Realschulabschluss, (d) zeitveränderlichen Schätzer von Schulabschluss: Realschulabschluss, (e) zeitveränderlichen Kovariable Karnofski Index und (f) zeitveränderlichen Schätzer von Karnofski Index

bildung 4.4 (b) ist die Anpassung durch das Modell mit zeitveränderlichem Schätzer für den Diabetes Mellitus: ja dargestellt. Die an die skalierten Schönfeldresiduen angepasste Kurve zeigt den aus Kapitel 4.1 bekannten Anstieg. Dieser wird vom zeitveränderlichen Schätzer gut nachempfunden. Beide Methoden sind in der Lage das nichtproportionale Risiko adäquat zu modellieren. Aufgrund der besseren Modellgüte wird das Modell mit zeitveränderlicher Kovariable Diabetes Mellitus: ja bevorzugt.

Für die Einflussgröße Schulabschluss: Realschulabschluss ist der Schätzer bei zeitveränderlicher Kovariable in Abbildung 4.4 (c) und der zeitveränderliche Schätzer in Abbildung 4.4 (d) dargestellt. Der Schätzer bei zeitveränderlicher Kovariable erfüllt die Annahme des proportionalen Risikos. Für den zeitveränderlichen Schätzer gilt dies im Bereich bis ca. 2000 Tage. Danach weichen der Schätzer und die an die skalierten Schönfeldresiduen angepasste Kurve voneinander ab. Daher wird der Schätzer bei zeitveränderlichem Kovariable bevorzugt.

Bei den Schätzern für den Karnofski Index fällt auf, dass beide Ansätze die Annahme des proportionalen Risikos erfüllen. In Abbildung 4.4 (e) kann man erkennen, dass die an die skalierten Schönfeldresiduen angepasste Kurve vom Schätzer der zeitveränderlichen Kovariable Karnofski Index gut abgebildet wird. Der in Abbildung 4.4 (f) dargestellte zeitveränderliche Schätzer bildet die zeitliche Veränderung ebenfalls gut ab. Aufgrund der besseren Modellanpassung wird die zeitveränderlicher Kovariable Karnofski Index bevorzugt.

Für den Schätzer der zeitveränderlichen Kovariable Familienstatus: Ledig kann, wie in Abbildung 4.5 (a) zu erkennen, die Annahme des proportionalen Risikos getroffen werden. Dies gelingt auch für den zeitveränderlichen Schätzer in Abbildung 4.5 (b). Da sich beim Familienstatus: Ledig die AICs fast nicht unterscheiden und sich der Familienstatus selten im Verlauf der Dialyse ändert, wird der der zeitveränderliche Schätzer als plausibler betrachtet und bevorzugt.

Der zeitveränderliche Schätzer beim CRP erfasst die zeitlichen Schwankungen ebenfalls sehr gut, wie in Abbildung 4.5 (d) zu erkennen ist. Beim Schätzer für die zeitveränderliche Kovariable CRP in Abbildung 4.5 (c) lässt sich eine Abweichung der



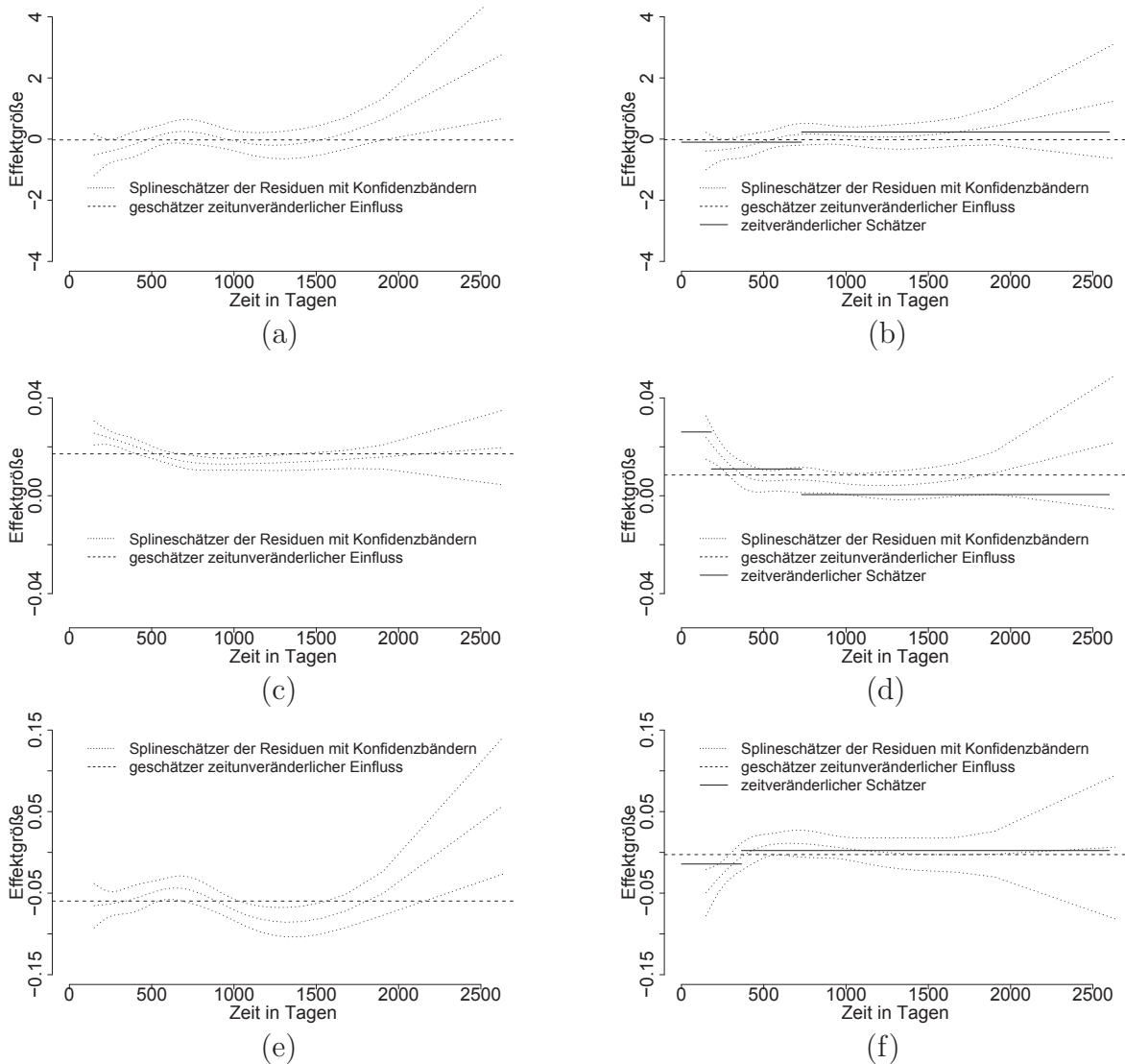


Abbildung 4.5: Darstellung der Schätzung für (a) zeitveränderlichen Kovariablen Familienstatus: Ledig, (b) zeitveränderlichen Schätzer von Familienstatus: Ledig, (c) zeitveränderlichen Kovariablen CRP, (d) zeitveränderlichen Schätzer von CRP, (e) zeitveränderlichen Kovariablen systolischen Blutdruck vor Dialyse und (f) zeitveränderlichen Schätzer vom systolischen Blutdruck vor Dialyse

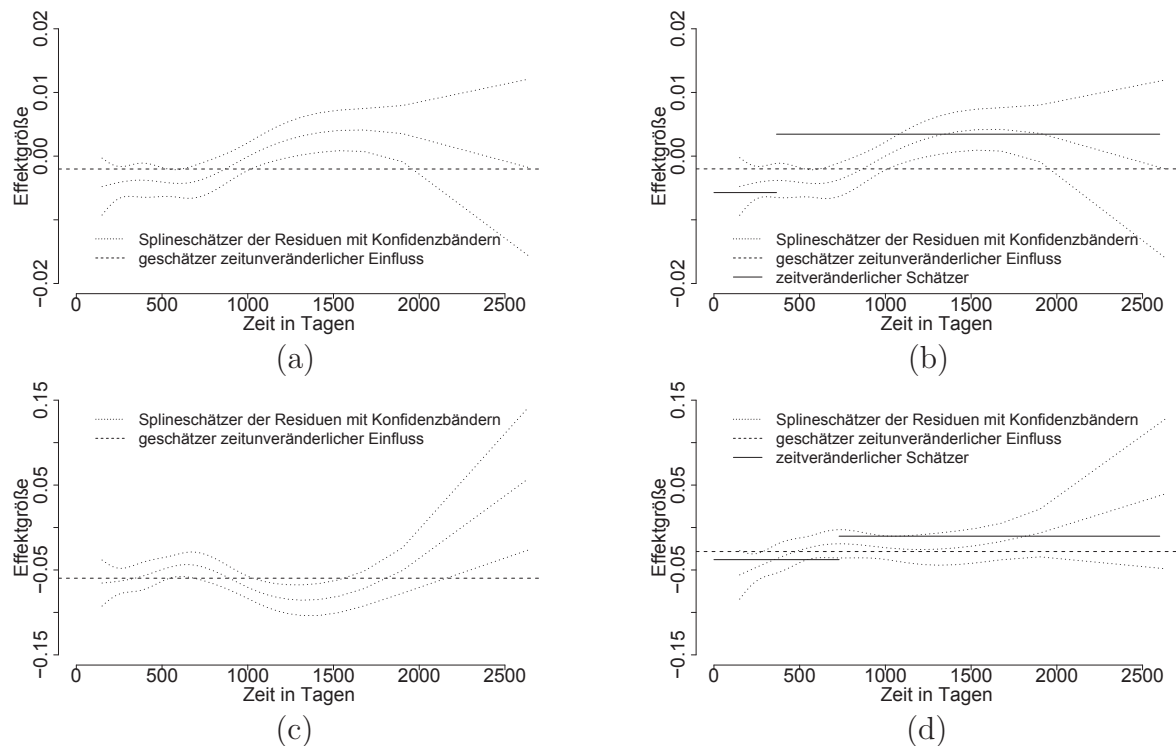


Abbildung 4.6: Darstellung der Schätzung für (a) zeitveränderlichen Kovariable HDP, (b) zeitveränderlichen Schätzer von HDP, (c) zeitveränderlichen Kovariable Albumin und (d) zeitveränderlichen Schätzer von Albumin

geglätteten Kurve vom Schätzer feststellen. Diese fällt jedoch gering aus. Aus Tabelle 4.2 kann man entnehmen, dass der Schätzer der zeitveränderlichen Kovariable CRP eine deutlich bessere Modellanpassung bietet. Daher wird er bevorzugt.

Auch beim systolischen Blutdruck vor Dialyse kann für den zeitveränderlichen Schätzer Proportionalität angenommen werden (siehe Abbildung 4.5 (f)). Beim Schätzer für die zeitveränderliche Kovariable systolischer Blutdruck vor Dialyse, dargestellt in Abbildung 4.5 (e), lässt sich eine gute Anpassung erkennen. Aus Tabelle 4.2 kann man entnehmen, dass der Schätzer der zeitveränderlichen Kovariable systolischer Blutdruck vor Dialyse eine deutlich bessere Modellanpassung bietet.

Für den Schätzer der zeitveränderlichen Kovariable HDP kann, wie in Abbildung 4.6

(a) zu erkennen, die Annahme des proportionalen Risikos nicht getroffen werden. Leider ist auch die Anpassung für den zeitveränderlichen Schätzer in Abbildung 4.6 (b) schlecht. Aufgrund des AIC wird beim HDP der zeitveränderliche Schätzer mit dem besseren AIC bevorzugt.

Der Schätzer der zeitveränderlichen Kovariablen Albumin und der entsprechende zeitveränderliche Schätzer sind in den Abbildungen 4.6 (c) bzw. (d) dargestellt. Beide erfassen die zeitlichen Schwankungen des Einflusses gut. Aufgrund der besseren Modellanpassung wird eine zeitveränderliche Kovariable Albumin angepasst.

Insgesamt führen die Schätzer bei zeitveränderlichen Variablen zu niedrigeren AICs und damit besseren Modellen. Vor allem bei Variablen die sich über die Zeit stark verändern – wie dem Karnofski Index, dem CRP, dem systolischen Blutdruck und dem Albumin – kommt es zu großen Verbesserungen. Bei Variablen die im Laufe der Zeit konstant bleiben – der Diabetes Mellitus: ja, der Schulabschluss: Realschule, das HDP und der Familienstatus: ledig – werden dagegen lediglich leichte Verbesserungen oder sogar Verschlechterungen in den AICs beobachtet.

### 4.3 Nichtlineare Einflüsse

Neben der Annahme des proportionalen Risikos über die Zeit wird im Allgemeinen auch von einem linearen Effekt über den Wertebereich ausgegangen. Diese Annahme wird in diesem Abschnitt überprüft. Dazu werden die metrischen Variablen jeweils einzeln genauer betrachtet.

Den linearen Einflüssen werden in diesem Abschnitt polynomiale Einflüsse, fraktionale Polynome und Splines gegenübergestellt. Dabei wird die funktionale Form des Cox Proportional Hazard Modells erweitert zu

$$\lambda(x; t) = \lambda_0(t) \exp(f(x_q)) \quad (4.2)$$

wobei  $q$  die stetigen Variablen der Menge  $P$  aus Gleichung 4.1 umfasst. Genauer gilt  $q \in \{ \text{Alter, Karnofski Index, Dialysedauer, systolischer Blutdruck vor Dialyse, Pulsdruck vor Dialyse, Herzfrequenz, Blutfluss, Gewicht, HDP, Dialysefrequenz, Kt/V sp,} \}$

Harnstoff vor Dialyse, Harnstoff nach Dialyse, Harnstoffreduktion, Hämoglobin, Phosphat, Kalzium, Kalziumphosphat, CRP, Transferrinsättigung, Ferritin, PTH intakt, Epodosis, Albumin }.

Bei polynomialen Einflüssen wird der funktionale Zusammenhang zwischen Risiko und Einflussgröße durch ein vorab definiertes Polynom beschrieben (siehe auch Abschnitt 3.9.1), das sich über den gesamten Variablenbereich erstreckt. In Gleichung 4.2 ist  $f(x_q) = \beta_{q4}x_q^4 + \beta_{q3}x_q^3 + \beta_{q2}x_q^2 + \beta_{q1}x_q$ .

Bei fraktionalen Polynomen wird in Abhängigkeit von der Modellgüte eine Funktion aus einer Gruppe ausgewählt, wie in Abschnitt 3.9.2 beschrieben und in Gleichung 4.2 dargestellt. Bei den fraktionalen Polynomen ist  $f(x_q) = \sum_{j=1}^2 a_j z^{\xi_j}$  mit  $\xi_j \in \{-2, -1, -0.5, 0, 0.5, 1, 2, 3\}$ . Auch hier erstreckt sich der Zusammenhang über den gesamten Variablenbereich.

Bei den Splines werden mehrere lokale Anpassungen vorgenommen. Durch die in Abschnitt 3.9.3 beschriebene Randbedingungen ist sichergestellt, dass der funktionale Zusammenhang plausibel und erklärbar ist. Die in Gleichung 4.2 angegebene Funktion hat hier die Gestalt:  $f(x_q) = \beta_0 + \beta_1 x_q + \beta_2 x_q^2 + \beta_3 x_q^3 + \sum_{i=1}^K \beta_{3+i} (x_q - \kappa_i)_+ + \beta_{K+3+i} (x_q - \kappa_i)_+^2 + \beta_{2K+3+i} (x_q - \kappa_i)_+^3$ , wobei  $(\cdot)_+ = \max(\cdot, 0)$  und  $K$  die Anzahl der Knoten ist.

Für die quantitativen Variablen werden alle 3 Ansätze angepasst und im Hinblick auf den funktionalen Zusammenhang mit dem AIC und graphisch auf ihre Anpassung hin untersucht.

	Linear	Polynom	Spline	Fraktionales Polynom
Alter	15126,02	15123,90	15123,58	15122,65
Karnofski Index	14981,12	14968,08	14966,99	14966,03
Dialysedauer	15338,06	15340,18	15338,53	15337,56
systolischer Blutdruck vor Dialyse	15375,84	15320,41	15328,06	15327,89
Fortsetzung auf nächster Seite				

Fortsetzung von vorheriger Seite				
	Linear	Polynom	Spline	Fraktionales Polynom
Pulsdruck vor	15425,12	15399,79	15402,87	15398,32
Herzfrequenz	15393,06	15391,37	15391,14	15392,56
Blutfluss	15357,13	15329,46	15354,41	15344,88
Gewicht	15390,14	15385,55	15384,10	15384,60
HDP	15380,86	15345,84	15351,51	15353,19
Dialysefrequenz	15424,15	15419,87	15418,90	15417,91
Kt/V sp	15370,03	15344,02	15344,41	15341,02
Harnstoff vor Dialyse	15408,90	15385,65	15393,01	15389,84
Harnstoff nach Dialyse	15428,83	15401,14	15401,45	15400,42
Harnstoffreduktion	15356,46	15342,54	15342,09	15340,57
Hämoglobin	15413,66	15409,00	15409,34	15411,08
Phosphat	15425,08	15425,29	15425,15	15424,58
Kalzium	15425,28	15422,42	15426,19	15424,78
Kalziumphosphat	15421,65	15423,43	15421,55	15421,15
CRP	15368,53	15354,16	15354,81	15334,02
Ferritin	15424,74	15427,44	15426,16	15424,24
Transferrinsättigung	15422,68	15417,62	15416,44	15417,13
PtH intakt	15425,67	15427,45	15425,92	15425,17
Epodosis	15409,44	15409,13	15409,02	15408,94
Albumin	15275,65	15204,48	15248,80	15209,94

Tabelle 4.3: Tabelle mit Akaike Informations Kriterium (AIC) bei verschiedenen Kovariablen als linearer Einfluss, Polynom 4. Grades, Spline oder fraktionalem Polynom

Bei der Bewertung der Funktion wird in erster Linie auf das AIC zurückgegriffen. Die erzielten AIC sind in Tabelle 4.3 dargestellt. Da in dieser Studie die Daten von über 6000 Patienten vorliegen, werden funktionale Zusammenhänge bei denen sich das AIC um weniger als 10 unterscheidet als äquivalent hinsichtlich der Modellanpassung betrachtet. Weiterhin werden funktionale Zusammenhänge, bei denen die nichtlinearen

Funktionen deren AIC das der linearen Funktion um weniger als 40 unterscheidet, graphisch auf einen nichtlinearen Zusammenhang überprüft. Im Folgenden wird für den systolischen Blutdruck vor Dialyse die Funktionsauswahl genauer erläutert. Für alle anderen Variablen werden lediglich die Ergebnisse vorgestellt. Die dazugehörigen Graphiken sind in Anhang C aufgeführt.

Werden die Funktionen für den systolischen Blutdruck vor Dialyse angepasst, so schätzt das fraktionale Polynom einen funktionalen Zusammenhang mit  $x^2$  und  $\log(x)x^2$ . Die erreichten AIC befinden sich in Zeile 4 der Tabelle 4.3 und die modellierten Risikofunktionen sind in Abbildung 4.7 dargestellt.

Beim systolischen Blutdruck vor Dialyse wird bei allen 3 Ansätzen ein Minimum des Risikos für einen mittleren Blutdruck um etwa 140 *mmHg* modelliert. Damit kommt es zu einer kleinen Abweichung von den Ergebnissen von Zager et al. (1998), die ein Minimum zwischen 150 und 159 *mmHg* beobachten. Übereinstimmend mit Zager et al. (1998) gibt eine „U“-Kurve das Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck vor Dialyse am besten wieder.

Insgesamt sehen sich die Graphiken jedoch sehr ähnlich, sowohl was die funktionale Form als auch die Größe des beobachteten Effektes angeht. Mit einem um 55 gegenüber dem linearen Modell verminderten AIC liefert das Polynom die beste Modellanpassung und wird daher im Folgenden zur Modellierung des funktionalen Zusammenhangs herangezogen.

Für das Alter zeigt das fraktionale Polynom einen nahezu konstanten Anstieg, der lediglich im Bereich unter 40 Jahre etwas steiler verläuft. Hier befinden sich jedoch wenige Beobachtungen, so dass die Abweichung kaum Einfluss auf das Modell nimmt. Der Spline und das Polynom unterscheiden sich lediglich minimal vom fraktionalen Polynom. Eine nichtlineare Modellierung ist nicht erforderlich und wird auch von Kalantar-Zadeh et al. (2005b), Zimmermann et al. (1999) oder Beddhu et al. (2003) nicht durchgeführt.

Auch beim Karnofski Index ist eine lineare Modellierung möglich. Das fraktionale Polynom weist zwar ein AIC aus, das um 15 unter dem des linearen Zusammenhangs liegt,

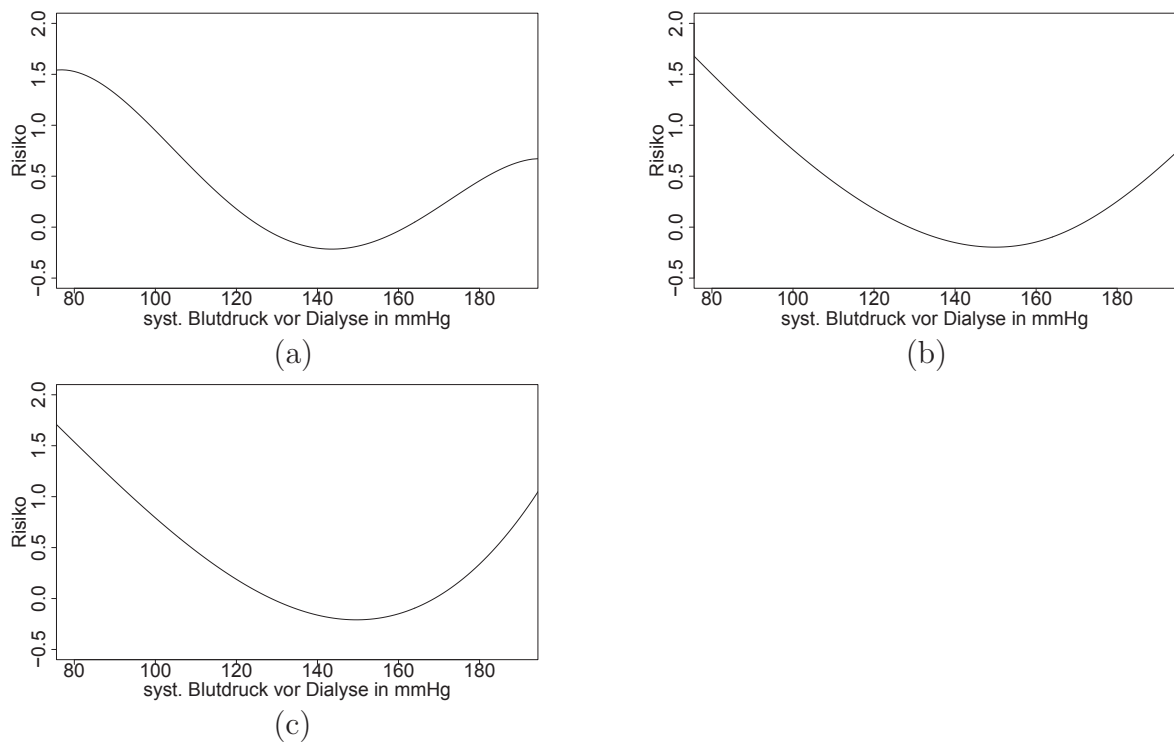


Abbildung 4.7: Darstellung der modellierten Risikofunktionen für den systolischen Blutdruck vor Dialyse als (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline und (c) fraktionales Polynom ( $x^2$  und  $\log(x)x^2$ )

aber die graphische Überprüfung lässt eine lineare Modellierung plausibel erscheinen.

Auch für die Dialysedauer und die Herzfrequenz wird eine lineare Modellierung des Risikos als adäquat betrachtet. Die Verbesserung in den AIC der nichtlinearen Modelle ist kleiner als 10 im Vergleich zum AIC des linearen Modells.

Für den Pulsdruck liegen die AIC der drei nichtlinearen Ansätze deutlich unterhalb des AIC der linearen Modellierung. Auch mit Hilfe der graphischen Überprüfung kann die lineare Modellierung verworfen werden. Aufgrund des geringsten AIC wird das fraktionale Polynom als funktionaler Zusammenhang akzeptiert.

Beim Blutfluss liegen die AIC der nichtlinearen Modellierungen unterhalb des AIC der linearen Modellierung. Hier liefert die graphische Überprüfung jedoch nur schwache Hinweise auf einen nichtlinearen Zusammenhang. Daher geht in der weiteren Modellierung der Blutfluss linear ein.

Beim Gewicht und der Dialysefrequenz wird eine lineare Modellierung des Risikos vorgezogen. Hier liegen die AIC der nichtlinearen Modelle um weniger als 10 unterhalb des AIC der linearen Modellierung. Für das HDP wird ein Polynom 4. Grades angepasst. Das AIC des Polynoms 4. Grades liegt unter dem der anderen nichtlinearen Ansätze und 35 unter dem des linearen Ansatzes.

Das  $Kt/V$  sp kann als linearer Zusammenhang modelliert werden. Die AIC der nichtlinearen Zusammenhänge liegen unterhalb des AIC des linearen Zusammenhangs. Bei der graphischen Überprüfung erscheint der lineare Zusammenhang aber adäquat. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Marshall et al. (2006), Held et al. (1996) und Bloembergen et al. (1996) überein.

Der Harnstoff vor Dialyse lässt sich nicht durch eine lineare Funktion darstellen. Alle drei nichtlinearen Ansätze zeigen für den Bereich bis 30  $mg/dl$  ein eher abfallendes Risiko und für den Bereich über 30  $mg/dl$  ein ansteigendes Risiko. Außerdem besitzen sie deutlich niedrigere AIC. Hier wird das Polynom zur Modellierung herangezogen.



Auch beim Harnstoff nach Dialyse sind die AIC der nichtlinearen Ansätze geringer. Hier ist im Bereich bis 10  $mg/dl$  ein eher konstantes Risiko und danach ein leicht ansteigendes Risiko zu erkennen. Die graphische Überprüfung zeigt jedoch, dass eine lineare Funktion den Zusammenhang ausreichend widerspiegelt.

Auch für die Harnstoffreduktion wird von einem linearen Zusammenhang ausgegangen. Dies entspricht den Ergebnissen von Port et al. (2002) und Owen et al. (1998). Dies ist beim Hämoglobin ähnlich. In Übereinstimmung mit der Literatur von Regidor et al. (2006) und Avram et al. (2003) wird ein linearer Zusammenhang modelliert.

Für das Phosphat, das Kalzium und das Kalziumphosphat wird jeweils der lineare Zusammenhang zur Anpassung der Daten ausgewählt. Dies wurde bereits von Teng et al. (2003) im Allgemeinen vorhergesagt. Block et al. (2004) zeigen, dass diese linearen Zusammenhänge vor allem unter Berücksichtigung anderer Variablen wie dem Alter und Geschlecht zu Tage tritt.

Für das CRP wird von einem linearen Zusammenhang ausgegangen. Dies entspricht den Ergebnissen von Zimmermann et al. (1999). Die AIC der nichtlinearen Funktionen liegen bis zu 34 unter dem der linearen Funktion. Doch die graphische Überprüfung legt einen linearen Zusammenhang nahe.

Für das Ferritin zeigt sich im Großen und Ganzen ein stetiger Anstieg, der durch einen linearen Zusammenhang gut interpoliert wird. Feldman et al. (2004) kommen zum gleichen Ergebnis, auch wenn sie mit gruppierten Daten arbeiten. Für die Transferrinsättigung können Feldman et al. (2004) keine Aussage treffen, da sie lediglich 2 Gruppen bilden. Hier legen die AIC einen linearen Zusammenhang nahe.

Für das Parathormon intakt modelliert das fraktionale Polynom einen linearen Zusammenhang, der damit auch angenommen wird. Block et al. (2004) und Teng et al. (2003) finden diesen auch für amerikanische Patienten.

Für die Epodosis wird ebenfalls von einem linearen Zusammenhang ausgegangen. Wieder liefert die Arbeit von Feldman et al. (2004) einen Hinweis, dass diese Modellierung

angemessen ist.

Schließlich wird aufgrund des hohen Unterschiedes in den AIC für das Albumin ein nichtlinearer Zusammenhang durch das Polynom 4. Grades modelliert. Dieser lässt sich auch aus den gruppierten Daten von Zager et al. (1998), Yeun et al. (2000) und Feldman et al. (2004) ablesen.

Die lineare Modellierung erweist sich in vielen Fällen als ausreichend, um zumindest im Bereich der typischen Werte eine gute Anpassung zu erzielen. Lediglich für den systolischen Blutdruck vor Dialyse und den Pulsdruck vor Dialyse wird das fraktionale Polynom bevorzugt. Für das HDP, den Harnstoff vor Dialyse und das Albumin wird ein Polynom 4. Grades zur Modellierung verwendet. Im finalen Modell werden diese Erweiterungen zusammengeführt.

## 4.4 Zentrumseffekte

Neben den durch die demographischen Kennzahlen und Behandlungsparametern beschriebenen Einflüssen auf die Mortalität kann diese weiteren Faktoren unterliegen. Diese Faktoren sind dadurch gekennzeichnet, dass sie nicht explizit bekannt sind und damit im Rahmen des QiN Programms nicht erhoben werden. Dennoch sollen diese Einflüsse nicht ignoriert werden.

Es wird angenommen, dass die Mortalität vor allem durch Behandlungs- und Lebensqualitätsparameter beeinflusst wird. Die hier nicht erfassten Behandlungsparameter umfassen vor allem zentrumsspezifische Kennzahlen, z.B. Anschluss an ein Krankenhaus oder Spezialisierungen innerhalb des Ärzteteams. Die Lebensqualitätsparameter sind vor allem von regionalen Unterschieden, z.B. in der Ernährung, dominiert (AGEV, 2001).

Dass Frailty Effekte bei der Mortalität von Dialysepatienten zum Tragen kommen, haben bereits McGilchrist und Aisbett (1991) und Carvalho et al. (2003) gezeigt. McGilchrist und Aisbett (1991) geht dabei von einer patientenindividuellen Frailty aus.

Carvalho et al. (2003) zeigen, dass auch zentrumsspezifische Frailtys die Mortalität erklären. Als Frailty Verteilung wird die Gamma Verteilung von Carvalho et al. (2003) und die Log-Normal Verteilung von McGilchrist und Aisbett (1991) herangezogen. Wienke et al. (2005) zeigen, dass die Wahl der Frailty Verteilung nur einen geringen Einfluss auf die Schätzer der nicht zufälligen Parameter hat.

Diese Einflüsse werden mit einem zentrumsspezifischen zufälligen Effekt im Modell abgebildet. Dieser zufällige Effekt wird als zentrumsspezifische Frailty, wie in Abschnitt 3.8 beschrieben, aufgenommen. Die zufälligen Effekte folgen dabei einer Gamma, Log-Normal- oder Log-t-Verteilung. Es gilt also

$$\lambda(x; t) = \lambda_0(t) \exp \left( \sum_{p \in P} f(x_p) \cdot b(x_{\text{Zentrum}}) \right) \quad (4.3)$$

mit  $P$  wie in Gleichung 4.1 und  $b(x_{\text{Zentrum}})$  als ein vom Zentrum abhängiger Frailtyfaktor aus einer der oben beschriebenen Verteilungen.

Abbildung 4.8 zeigt die Unterschiede in den Verteilungen geschätzt für die Datensituation. Bei allen angenommenen Verteilungen liegt der Großteil der geschätzten Zentrumseffekte zwischen 0,5 und 1,5. Liegt den zufälligen Effekten eine Gamma Verteilung

	AIC
Ohne Frailty	12060,08
Gamma Verteilung	11898,94
Log-Normal-Verteilung	11904,06
Log-t-Verteilung	11877,17

Tabelle 4.4: Modellgüte für verschiedene Verteilungen der zufälligen Zentrumseffekte

zugrunde, wie in Abbildung 4.8 (a), so verteilen sich die Werte leicht rechtsschief um den Wert 1, wobei keine Werte unter 0,2 und über 2,5 geschätzt werden. Bei den in 4.8 (b) dargestellten Effekten liegt eine Log-Normal-Verteilung zugrunde. Die dargestellten Werte verteilen sich ähnlich wie die zufälligen Effekte bei zugrunde liegender Gamma Verteilung. Im Gegensatz dazu führt eine Log-t-Verteilung zu einer deutlich

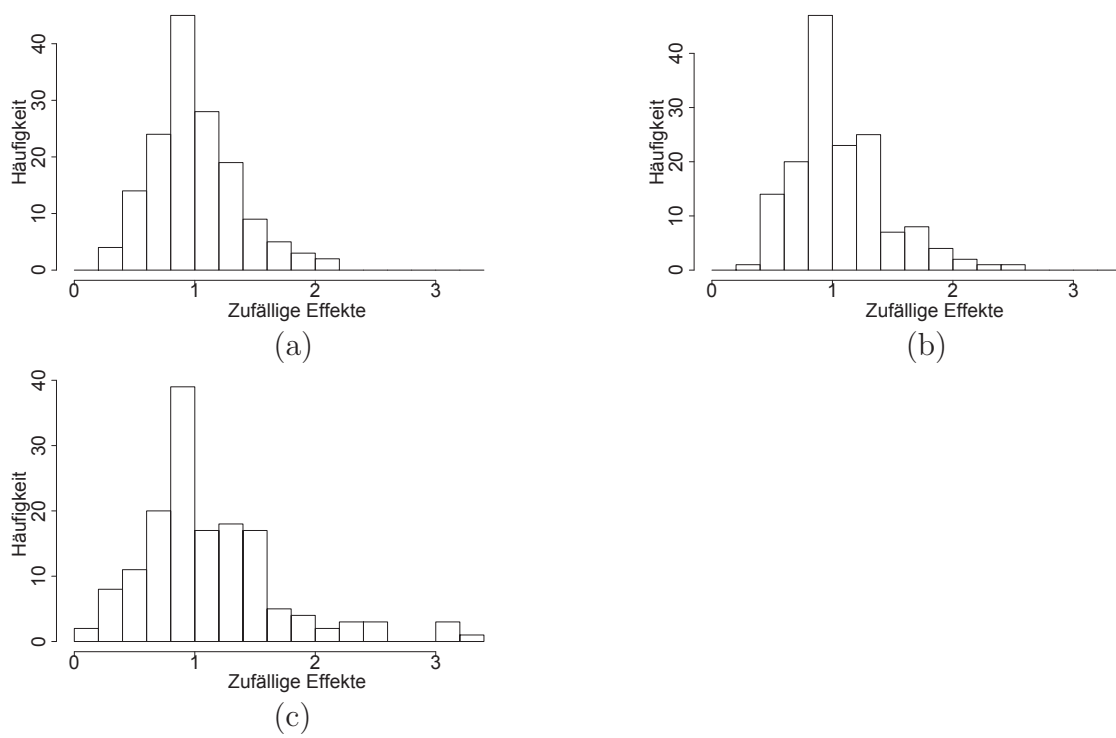


Abbildung 4.8: Absolute Häufigkeiten der Zentrumseffekte für (a) die Gamma Verteilung, (b) Log-Normal-Verteilung und (c) Log-t-Verteilung

größeren Streuung der Werte. Wie in Abbildung 4.8 (c) zu erkennen ist, werden hier auch Werte unter 0,2 und über 2,5 geschätzt. Grundlegend ist allerdings auch hier eine leicht rechtsschiefe Verteilung.

Unabhängig von der gewählten Frailty Verteilung liefern alle Modelle eine bessere Modellgüte als das Modell ohne Frailty Verteilung (siehe Tabelle 4.4). Es wird also davon ausgegangen, dass Zentrumseffekte existieren. Aufgrund der besten Modellgüte wird als Verteilung für die zufälligen Effekte die Log-t-Verteilung herangezogen. Eine weitergehende Untersuchung der Zentrumseffekte erfordert zusätzliche Daten aus den Zentren. Es könnte z.B. untersucht werden, ob die Zentrumsgröße, Schulungen im Zentrum oder andere Faktoren den Einfluss der Frailty teilweise oder ganz erklären. Da solche Daten im Rahmen des QiN Programms nicht zur Verfügung stehen, wird auf eine weitergehende Interpretation der Zentrumseffekte verzichtet.

## 4.5 Variablenselektion

Ein weiterer wichtiger Schritt bei der Modellbildung ist die Identifizierung der signifikanten Einflussfaktoren. Dazu wird eine schrittweise Variablenselektion durchgeführt, bei der nicht signifikante Variablen nach und nach ausgeschlossen werden.

Ausgegangen wird vom vollen Modell. Dazu wird das Cox Proportional Hazard Modell erstellt. Neben den proportionalen und linearen Einflüssen fließen die in Abschnitt 4.2 beschriebenen nichtproportionalen Einflüsse, die in Abschnitt 4.3 beschriebenen nicht-linearen Einflüsse und der in Abschnitt 4.4 beschriebene Frailtyfaktor ein. Das Modell hat also die Gestalt

$$\lambda(x; t) = \lambda_0(t) \exp \left( \sum_{p \in P'} \beta_p x_p + \sum_{q \in Q'} f(x_q) + \sum_{r \in R'} \beta_r x_r(t) + \sum_{s \in S'} f(x_s(t)) + \sum_{u \in U'} \beta_u(t) x_u \right) \cdot b(x_{\text{Zentrum}}) \quad (4.4)$$

mit linearen über die Zeit konstanten Einflüssen  $P' = \{\text{Alter, Inzidenz: Ja, Geschlecht: Weiblich, Diabetes Mellitus: Unbekannt, Nationalität: Nicht Deutsch, Rau-$

cher: Nein, Raucher: Unbekannt, Familienstatus: geschieden, Familienstatus: verwitwet, Familienstatus: getrennt lebend, Familienstatus: Unbekannt, Sport: Nein, Sport: Unbekannt, Dialysedauer, Herzfrequenz, Blutfluss, Dialysatfluss: Gering, Dialysatfluss: Erhöht, Gewicht, Dialysefrequenz, Kt/V sp, Harnstoff nach Dialyse, Harnstoffreduktion, Hämoglobin, Phosphat, Kalzium, Kalziumphosphat, Ferritin, Transferrinstättigung, PtH intakt, Epodosis},

den nichtlinearen Einflüssen  $Q' = \{\text{systolischer Blutdruck vor Dialyse, Pulsdruck vor Dialyse, HDP, Harnstoff vor Dialyse}\}$ ,

den zeitlich veränderlichen Kovariablen  $R' = \{\text{Diabetes Mellitus: Ja, Schulabschluss: Realschulabschluss, Schulabschluss: Abitur, Schulabschluss: Fachhochschulreife, Schulabschluss: Universitätsabschluss, Schulabschluss: kein Bildungsabschluss, Schulabschluss: Sonstiger Schulabschluss, Schulabschluss: Unbekannt, Karnofski Index, CRP}\}$ ,

den zeitlich veränderlichen Kovariablen mit nichtlinearen Schätzern  $S' = \{\text{Albumin}\}$ ,

den zeitveränderlichen Schätzern  $U' = \{\text{Familienstatus: Ledig}\}$  und dem Zentrumseffekt  $b$ .

Mit Hilfe der Funktion `stepAIC` aus dem Paket MASS (Venables und Ripley, 2002) des Programms R (R Development Core Team, 2007) wird eine Variablenselektion durchgeführt. Grundlage der Variablenselektion bildet hierbei das AIC. Kann durch das Entfernen einer Variable das AIC gesenkt werden, so wird diese Variable entfernt. Trifft diese Bedingung auf mehrere Variablen zu, so wird die Variable entfernt, die die größte Senkung des AIC bewirkt. Diese Prozedur wird wiederholt, bis sich das AIC nicht mehr verringern lässt. Im Verlauf der Variablenselektion werden insgesamt 11 Variablen eliminiert. In Tabelle 4.5 sind die Selektionsschritte und die entfernten Variablen dargestellt.

Einflussvariable	AIC
Familienstatus (alle Faktoren)	24080
Epodosis	24075
HDP	24071
Shunttyp (alle Faktoren)	24068
Fortsetzung auf nächster Seite	

Fortsetzung von vorheriger Seite	
Einflussvariable	AIC
Raucherstatus (alle Faktoren)	24065
Kalzium	24063
Kalziumphosphat	24060
Pulsdruck vor Dialyse	24057
systolischer Blutdruck vor Dialyse	24056
Pth intakt	24055
Dialysefrequenz	24055

Tabelle 4.5: Ausgeschlossene Variablen in der Variablen-  
selektion mit dazugehörigem Akaike Informations Krite-  
rium (AIC)

Von den demographischen Variablen werden der Familien- und der Raucherstatus ausgeschlossen. Beim Familienstatus wird davon ausgegangen, dass die konstante Betreuung durch das Dialysepersonal ein Mindestmaß an sozialer Bindung darstellt. McClellan et al. (1993) zeigen einen Zusammenhang zwischen familiärer Unterstützung und Überleben, dieser wird offensichtlich durch den Familienstatus nur unzureichend wiedergegeben. Die Elimination des Raucherstatus ist eher verwunderlich. Sie kann lediglich durch hohe konkurrierende Risiken der Dialyseerkrankung erklärt werden, wie es auch Goodkin et al. (2003) in der DOPPS Studie zeigen.

Auffällig ist ebenfalls, dass Parameter, welche die Dialyseleistung beschreiben, aus dem Modell eliminiert werden. Die Dialysefrequenz und das HDP werden aus dem Modell entfernt. Insbesondere der G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*, 2005) zieht die Dialysefrequenz als Parameter für adäquate Dialyseleistung heran. Ein Einfluss auf die Mortalität kann im vollen Modell jedoch nicht festgestellt werden. Der von Scribner und Oreopoulos (2002) festgestellte Einfluss des HDP auf die Dialyseleistung, kann in Bezug auf die Mortalität ebenfalls nicht festgestellt werden.

Auch der Shunttyp erklärt keine zusätzliche Mortalität, genauso wie der Pulsdruck und der systolische Blutdruck vor Dialyse. Der Pulsdruck vor Dialyse und der systo-

lische Blutdruck vor Dialyse beschreiben den kardiovaskulären Zustand des Patienten ähnlich der Herzfrequenz. Kardiovaskuläre Risiken sind offenbar ausreichend mit der Herzfrequenz beschrieben. Der von Zager et al. (1998) gefundene Effekt des systolischen Blutdrucks kann bestätigt werden.

Von den Parametern der Ernährung verbleibt lediglich das Phosphat im Modell. Das Kalzium, das Kalziumphosphat und das Parathormon werden eliminiert. Damit werden die Ergebnisse von Block et al. (2004) nur teilweise reproduziert. Auch hier scheint ein Parameter ausreichend um die Einhaltung der Diät zu dokumentieren.

Schließlich wird die Epodosis eliminiert. Das die Epodosis liefert keine zusätzliche Erklärung zur Mortalität liefert, kann durch das Verbleiben des Hämoglobins im Modell erklärt werden, da das Hauptziel der Epogabe ein hohes Hämoglobin ist.

Insgesamt 9 der 11 eliminierten Variablen sind behandlungsrelevante Parameter. Offenbar werden viele behandlungsrelevante Parameter von anderen Parametern erklärt. 23 Einflussvariablen verbleiben im Modell. Davon sind 15 Behandlungsparameter und 8 charakterisieren die Demographie des Patienten.

Das resultierende Modell hat die in Gleichung 4.5 dargestellte Modellgleichung.

$$\lambda(x; t) = \lambda_0(t) \exp \left( \sum_{p \in P'} \beta_p x_p + \sum_{q \in Q'} f(x_q) + \sum_{r \in R'} \beta_r x_r(t) + \sum_{s \in S'} f(x_s(t)) \right) \cdot b(x_{\text{Zentrum}}) \quad (4.5)$$

mit linearen über die Zeit konstanten Einflüssen  $P' = \{\text{Alter, Inzidenz: Ja, Geschlecht: Weiblich, Diabetes Mellitus: Unbekannt, Nationalität: Nicht Deutsch, Sport: Nein, Sport: Unbekannt, Dialysedauer, Herzfrequenz, Blutfluss, Dialysatfluss: Gering, Dialysatfluss: Erhöht, Gewicht, Kt/V sp, Harnstoff nach Dialyse, Harnstoffreduktion, Hämoglobin, Phosphat, Ferritin, Transferrinstättigung}\}$ ,

den nichtlinearen Einflüssen  $Q' = \{\text{Harnstoff vor Dialyse}\}$ ,

den zeitlich veränderlichen Kovariablen  $R' = \{\text{Diabetes Mellitus: Ja, Schulabschluss: Realschulabschluss, Schulabschluss: Abitur, Schulabschluss: Fachhochschulreife, Schulabschluss: Universitätsabschluss, Schulabschluss: kein Bildungsabschluss, Schulabschluss:}$



Sonstiger Schulabschluss, Schulabschluss: Unbekannt, Karnofski Index, CRP},  
den zeitlich veränderlichen Kovariablen mit nichtlinearen Schätzern  $S' = \{\text{Albumin}\}$   
und dem Zentrumseffekt  $b$ .

# Kapitel 5

## Modellschätzung und Vergleich

In diesem Kapitel wird das in Gleichung 4.5 beschriebene Modell zunächst mit der Likelihood Methode geschätzt (Abschnitt 5.1). Zum Vergleich der Methodik geschieht dies in Abschnitt 5.2 Bayesianisch. Die Ergebnisse der zwei Modellschätzungen werden in Abschnitt 5.3 verglichen. In Abschnitt 5.4 wird eine Vorhersage der Daten des Jahres 2006 versucht und in Abschnitt 5.5 diese Daten zur sequentiellen Bayesianischen Analyse hinzugezogen. In Abschnitt 5.6 werden die Daten bis 2006 mit der Likelihood Methode geschätzt. Alle Modelle werden in Abschnitt 5.7 einander gegenübergestellt und verglichen.

### 5.1 Likelihood Schätzung

Nach der in Abschnitt 4.5 durchgeführten Variablenselektion ergibt sich ein Modell mit insgesamt 18 Einflussvariablen. Bevor die ermittelten Schätzer beschrieben und eingeordnet werden, wird die Qualität der Anpassung überprüft. Dazu werden die Martingalresiduen im, in Abschnitt 3.7 beschriebenen, Arjas Plot dargestellt.

Der in Abbildung 5.1 dargestellte Arjas Plot unterteilt die Beobachtungen anhand des Risikos in vier Quartile. Die erwarteten und beobachteten Todesfälle wurden, wie in Abschnitt 3.7 beschrieben, berechnet und gegeneinander abgetragen.

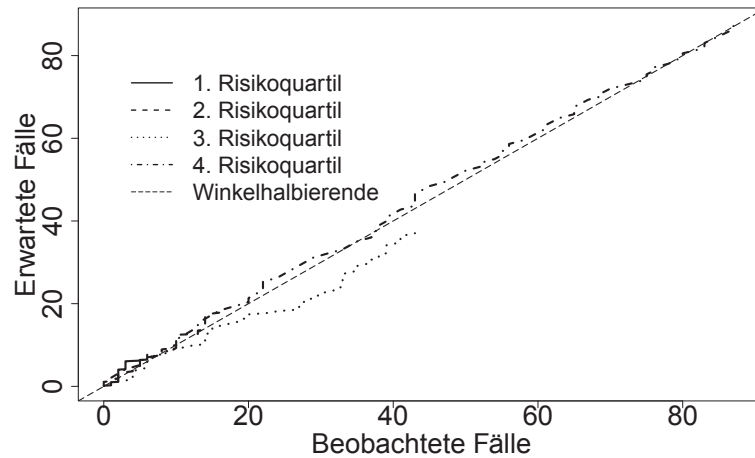


Abbildung 5.1: Arjas Plot: Beobachtete und erwartete Todesfälle für 4 Risikoquartile

In der Abbildung ist zu erkennen, dass sich die beobachteten und erwarteten Fälle aller Risikoquartile kaum unterscheiden. Für die ersten drei Risikoquartile liegen die Kurven des Arjas Plots leicht oberhalb der Winkelhalbierenden, d.h. es werden etwas mehr Fälle erwartet als beobachtet. Die Kurve für das vierte Quartil liegt leicht unterhalb der Winkelhalbierenden. Die Abweichungen von der Winkelhalbierenden sind insgesamt jedoch gering.

Um die Abweichungen besser einschätzen zu können, werden die absoluten Werte der Martingalresiduen betrachtet. Die meisten Martingalresiduen sind vom Betrag her klein. Lediglich für 23 Beobachtungen (etwa 0,35 %) werden Residuen unterhalb der Werte von  $-2$  beobachtet und für lediglich 2 Beobachtungen (etwa 0,03 %) wird ein Residuum kleiner als  $-5$  beobachtet.

Für diese beiden Beobachtungen werden trotz langer Überlebenszeit von 738 bzw. 1253 Tagen hohe Mortalitätsrisiken modelliert. Die hohen Mortalitätsraten sind einmal auf ein hohes CRP zurückzuführen und im anderen Fall auf eine Kombination aus sehr geringem Karnofski Index und sehr geringer Harnstoffreduktion, die lange überlebt werden. Da insgesamt mehr als 6000 Beobachtungen modelliert wurden, kann man dennoch von einer guten Anpassung sprechen.

Die vom Modell gelieferten Schätzer bieten einfache Interpretationen. Die resultierenden Schätzer, exponierten Schätzer und Standardabweichungen sind in Tabelle 5.1 dargestellt. Weiterhin enthält Tabelle 5.1 die Konfidenzintervalle der Schätzer.

Variable : Ausprägung	Schätzer	Expon. Schätzer	SD	Untere Grenze KI	Obere Grenze KI
Alter : Jahre	0,03740	1,03811	0,00277	0,03197	0,04284
Geschlecht : Weiblich	-0,14394	0,86594	0,03046	-0,20364	-0,08425
Gewicht : kg	-0,02195	0,97829	0,00251	-0,02686	-0,01703
Diabetes Mellitus : ja	0,13908	1,14922	0,05581	0,02970	0,24846
: unbekannt	0,06056	1,06244	0,33717	-0,60029	0,72142
Karnofski Index : einheiten- los	-0,02861	0,97180	0,00200	-0,03253	-0,02469
Inzidenz : ja	-0,11348	0,89272	0,06296	-0,23688	0,00991
Nationalität : nicht deutsch	-0,30711	0,73557	0,15004	-0,60120	-0,01302
Schulabschluss : Realschul- abschluss	-0,08956	0,91434	0,13848	-0,36098	0,18186
: Abitur	-0,22334	0,79984	0,11978	-0,45811	0,01143
: Fachhochschulreife	-0,58295	0,55825	0,45444	-1,47365	0,30775
: Universitätsabschluss	0,04484	1,04586	0,26401	-0,47261	0,56229
: kein Bildungsabschluss	-0,63752	0,52860	0,34238	-1,30859	0,03355
: Sonstiger Schulabschluss	-0,65569	0,51909	0,31735	-1,27769	-0,03368
: Unbekannt	-0,04979	0,95143	0,11652	-0,27816	0,17858
Sport : nein	-0,32184	0,72482	0,15800	-0,63151	-0,01216
: unbekannt	-0,25657	0,77370	0,18590	-0,62093	0,10778
Blutfluss : ml/min	-0,00286	0,99714	0,00088	-0,00458	-0,00115
Dialysatfluss : Erhöht	-0,51441	0,59786	0,08714	-0,68519	-0,34362
: Gering	-0,55791	0,57240	0,06536	-0,68601	-0,42981
Herzfrequenz : 1/Minute	0,02940	1,02984	0,00335	0,02284	0,03597

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung von vorheriger Seite					
Variable : Ausprägung	Schätzer	Expon. Schätzer	SD	Untere Grenze KI	Obere Grenze KI
Dialysedauer : h	0,10274	1,10820	0,08048	-0,05501	0,26049
Kt/V sp : einheitenlos	-0,35017	0,70457	0,27296	-0,88517	0,18483
Harnstoffreduktion : %	-0,06435	0,93768	0,01347	-0,09076	-0,03795
Harnstoff vor Dialyse : Fak- tor 1	24,72482	$5,5 \cdot 10^{10}$	13,78422	-2,29224	51,74189
: Faktor 2	19,03528	$1,8 \cdot 10^8$	4,07261	11,05297	27,01760
: Faktor 3	2,58579	13,27376	4,04454	-5,34151	10,51309
: Faktor 4	-5,25878	0,00520	3,84522	-12,79541	2,27785
Harnstoff nach Dialyse : mg/dl	-0,08506	0,91846	0,04861	-0,18034	0,01023
Hämoglobin : g/dl	-0,08908	0,91477	0,02780	-0,14357	-0,03460
Ferritin : $\mu\text{g/l}$	0,00015	1,00015	0,00008	0,00000	0,00030
Transferrinsättigung : %	-0,00651	0,99351	0,00255	-0,01151	-0,00151
CRP : mg/l	0,01389	1,01399	0,00112	0,01170	0,01608
Phosphat : mmol/l	0,29657	1,34523	0,06083	0,17735	0,41579
Albumin : Faktor 1	-32,68572	0,00000	5,38539	-43,24109	-22,13035
: Faktor 2	-27,50854	0,00000	25,74235	-77,96355	22,94646
: Faktor 3	12,22435	$2,0 \cdot 10^6$	40,72135	-67,58950	92,03820
: Faktor 4	-33,59071	0,00000	26,92763	-86,36885	19,18744

Tabelle 5.1: Likelihood Schätzer für das Risiko mit exponiertem Schätzer, Standardabweichung und Konfidenzintervallen im Modell mit den Daten vor 2006

Bei den typischen allgemeinen Patientenkennzahlen wie Alter, Geschlecht und Gewicht liefert die Schätzung die erwarteten Ergebnisse. Pro Lebensjahr erhöht sich das Risiko zu Sterben um etwa 4 %, ähnlich dem in den Registern von DOPPS (Goodkin et al., 2003; Rayner et al., 2004) und USRDS (Leavey et al., 1998; *USRDS*, 2007). Frauen haben ein um 13 % geringeres Risiko, was ein schwächerer Effekt ist als bei DOPPS

oder USRDS beschrieben. Für das Gewicht ergibt sich ein linear abfallendes Risiko um etwa 2 % pro Kilogramm. Einen protektiven Effekt für das Gewicht konnte auch Beddhu et al. (2003) belegen.

Für das Vorhandensein eines Diabetes Mellitus wird ein um 15 % höheres Risiko als für das Fehlen eines Diabetes Mellitus angegeben, was sich nicht deutlich von den in Rayner et al. (2004) und *USRDS* (2007) berichteten Werten unterscheidet. Der geschätzte Effekt für den Status Diabetes Mellitus: unbekannt ist kleiner als der geschätzte Effekt für Diabetes Mellitus. Damit verbunden ist aber eine geringe Fallzahl von Diabetes Mellitus: unbekannt und eine entsprechend große Varianz.

Für den Karnofski Index ergibt sich ebenfalls eine Risikoverminderung von etwa 3 % pro Punkt auf der Skala. Inzidente Patienten haben ein etwa 11 % vermindertes Risiko, was auf die kürzere Restlebenszeit mit terminaler Niereninsuffizienz zurückzuführen ist.

Für die Schätzer zum Schulabschluss ergeben sich im Vergleich zur Referenzkategorie Schulabschluss: Hauptschulabschluss meist Risikoreduzierungen. Diese Reduzierungen können groß werden. Gleichzeitig sind einige der Schätzer mit geringen Fallzahlen und entsprechend großer Varianz behaftet. Lediglich die Schätzer für Schulabschluss: Realschulabschluss, Schulabschluss: Abitur und Schulabschluss: Sonstiger Schulabschluss stellen mehr als 5 % der Beobachtungen und nur für den Schätzer von Schulabschluss: Sonstiger Schulabschluss ergibt sich ein signifikanter Effekt. Patienten ohne deutsche Staatsbürgerschaft haben ein verringertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit deutscher Staatsbürgerschaft.

Die oben beschriebenen Schätzer lassen sich in der Regel nur schwer vom Arzt beeinflussen. Dennoch liefern sie teilweise große Beiträge zum Mortalitätsrisiko. Daher ist davon auszugehen, dass auch bei konstant guter Behandlung weiterhin Unterschiede in der Mortalität beobachtet werden. Dies sollte bei einer Aufnahme der Mortalität in medizinische oder abrechnungsrelevante Vergleichskriterien berücksichtigt werden.

Beim Schätzer für den Sport ergeben sich überraschende Ergebnisse. Für Patienten, die nicht am Sportprogramm teilnehmen und für Patienten bei denen nicht bekannt

ist, ob sie am Sportprogramm teilnehmen, wird eine Risikoreduzierung im Vergleich zu Patienten modelliert, die am Sportprogramm teilnehmen. Es konnte kein Hinweis in der Literatur gefunden werden, der sportliche Betätigung mit erhöhter Mortalität bei Dialysepatienten in Verbindung bringt. Daher wird davon ausgegangen, dass die sportliche Betätigung einen hier nicht erhobenen Einflussfaktor verdeckt oder die Teilnahme am Sportprogramm eine Risikoselektion markiert. Diesen zu identifizieren sollte ein Ziel weiterführender Arbeiten sein.

Für einen um  $1 \text{ ml/min}$  höheren Blutfluss ergibt sich eine leichte Absenkung des Risikos um etwa  $0,3 \%$ . Da sich die Blutflüsse um  $100 \text{ ml/min}$  oder mehr unterscheiden können, sind hier deutliche Risikoverminderungen realisierbar. Einschränkend ist hinzuzufügen, dass die meisten beobachteten Blutflüsse unter  $350 \text{ ml/min}$  liegen. Aussagen über höhere Blutflüsse sind anhand der hier betrachteten Daten nur eingeschränkt möglich. Dass sowohl verringerter als auch erhöhter Dialysatfluss mit verbesserter Risikoprognose geschätzt werden, macht eine allgemeine Interpretation schwierig. Insgesamt scheint es für die Mortalität günstig zu sein, den Dialysatfluss auf den Patienten abzustimmen.

Eine hohe Herzfrequenz wirkt sich ebenfalls negativ auf das Mortalitätsrisiko aus. Hier steigt das Risiko zu Versterben um etwa  $3 \%$  je Schlag pro Minute.

Eine erhöhte Dialysedauer zeigt überraschenderweise einen Anstieg des Mortalitätsrisikos. Dies ist allerdings im Zusammenhang mit der Harnstoffreduktion und dem  $\text{Kt/V}_{\text{sp}}$  zu betrachten. Auf beide Faktoren wirkt sich eine hohe Dialysedauer positiv aus. Daher sind erhöhte Mortalitätsrisiken in einem multivariaten Zusammenhang durchaus plausibel, wie auch Marshall et al. (2006) gezeigt haben.

Die Harnstoffreduktion ist ein guter Indikator für die bei der Blutwäsche entfernten Moleküle. Dies macht eine Risikoverminderung um  $6 \%$  pro Prozent Harnstoffreduktion aus. In Verbindung mit der hohen Korrelation mit dem  $\text{Kt/V}_{\text{sp}}$  ergibt sich hier ein starker Hinweis darauf, dass eine intensive Blutwäsche die Mortalität senkt. Dies ist auch das Ergebnis vieler anderer Arbeiten unter anderem Owen et al. (1998), Port et al. (2002) und Held et al. (1996). Ähnliches gilt für das  $\text{Kt/V}_{\text{sp}}$ .

Der Harnstoff vor Dialyse und auch das Albumin wird als Polynom angepasst. Polynome können in R mit der Funktion `poly` faktorisiert werden. Dies erleichtert die Schätzung, ist allerdings bei der Betrachtung der Schätzer zu beachten. Eine Einschätzung des Effektes wird daher mit Hilfe der graphische Darstellung in Abbildung 5.2 vorgenommen.

Aus dieser Abbildung geht hervor, dass der geschätzte Effekt für den Harnstoff vor Dialyse den Erwartungen entspricht. Ein hoher Harnstoff vor Dialyse und ein geringer Harnstoff nach Dialyse – siehe Tabelle 5.1 – sind mit erhöhtem Mortalitätsrisiko verbunden. Einen geringen Harnstoff nach Dialyse zu erreichen ist ein wichtiges Ziel der Dialyse und Owen et al. (1998), Bloembergen et al. (1996), Port et al. (2002), Marshall et al. (2006) und Held et al. (1996) belegen eine protektive Wirkung einer hohen Harnstoffreduktion, d.h. einen niedrigen Harnstoff nach der Dialyse. Es ist zu beachten, daß das Konfidenzintervall des Schätzers die Null umfasst. Eine Risikoverminderung durch einen erhöhten Harnstoff nach Dialyse kann hier nicht belegt werden.

Ein erhöhter Hämoglobinanteil im Blut führt zu einer Risikoverminderung um 9 % pro  $g/dl$ , was in einer ähnlichen Größenordnung liegt, wie die Effekte die Avram et al. (2003) und Regidor et al. (2006) finden. Das Modell unterstreicht die Wichtigkeit, einem Blutmangel entgegenzuwirken. Das Ferritin liefert auf den ersten Blick nur einen kleinen Beitrag zum Mortalitätsrisiko ähnlich zu den Ergebnissen von Feldman et al. (2004). Die Ferritinwerte können jedoch auch um  $100 \mu g/dl$  oder mehr schwanken, so dass auch hiermit ein Teil der Unterschiede in der Mortalität erklärt werden kann. Die Transferrinsättigung erklärt dagegen nur einen kleinen Teil des Mortalitätsrisikos. Auch diese Ergebnisse werden in Größe und Richtung von Feldman et al. (2004) bestätigt. Hinter der 1 prozentigen Risikoerhöhung pro  $mg/l$  durch das CRP verbirgt sich ein deutliches Risiko, da das CRP bei Entzündungen stark ansteigen kann.

Ein erhöhter Phosphatwert indiziert eine schlechtere Einhaltung der Diät und ist mit 35 % Risikoerhöhung pro  $mmol/l$  ein deutlicher Risikofaktor. Damit bestätigt sich das Ergebnis von Block et al. (2004). Schwankungen um  $1 mmol/l$  werden beim Phosphat selten realisiert, dennoch sollten die Möglichkeiten, den Patient in seiner Diät zu unterstützen, ausgenutzt werden. Für das Albumin ergibt sich mit einer Risikover-



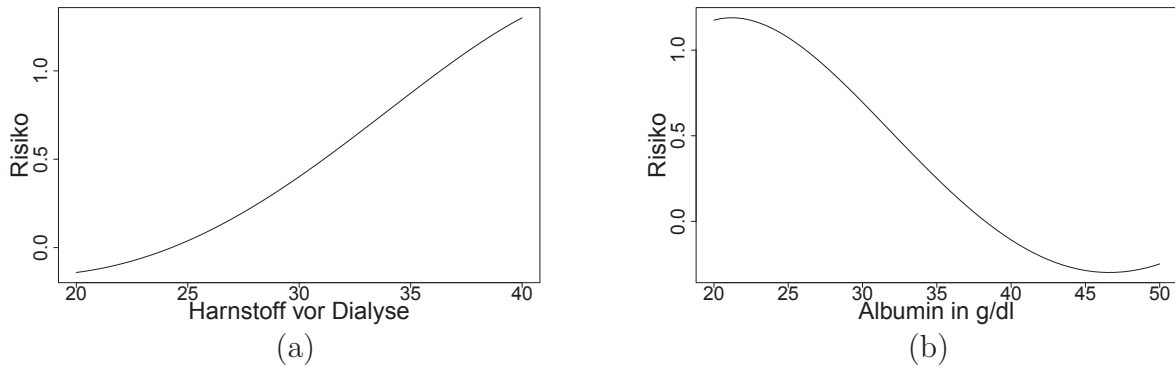


Abbildung 5.2: Graphische Darstellung des mit der Likelihood Methode modellierten Mortalitätsrisikos für den (a) Harnstoff vor Dialyse und (b) das Albumin im Modell mit den Daten vor 2006

minderung um 6 % pro  $g/dl$  – siehe Abbildung 5.2 (b) – ein kleinerer Effekt als bei Feldman et al. (2004).

Insgesamt bieten vor allem eine gute Harnstoffreduktion und ein guter Hämoglobinwert Möglichkeiten zur Mortalitätsreduzierung. Risikoreduzierungen von bis zu 30 % sind durchaus realisierbar. Hohe Blutflüsse und ein gut eingestellter Kreislauf mit entsprechender Herzfrequenz können zu einer deutlichen Verringerung des Mortalitätsrisikos führen.

Das Mortalitätsrisiko kann aber auch von demographischen Parametern dominiert werden. Hier kann z.B. das Geschlecht mit einer 14 prozentigen Risikoverminderung für Frauen im Vergleich zu Männern, aber auch das Alter mit 4 % pro Lebensjahr eine gute oder schlechte Behandlung egalisieren.

## 5.2 Bayesianische Schätzung

Bei der Bayesianischen Schätzung wird das in Gleichung 4.5 beschriebene Modell mit Hilfe des in Abschnitt 3.4.2 beschriebenen MCMC-Algorithmus geschätzt. Für den Algorithmus wurden zwei Markovketten verwendet. Die Anzahl der Iterationen betrug 46.000 ohne burn-in Periode. Als burn-in Periode wurden 1000 Iterationen benutzt.

Für die Parameterschätzer werden analog zur Likelihood Schätzung (Therneau und Grambsch, 2000) Normalverteilungen als a priori Verteilung ausgewählt. Dann gilt  $\beta_p \sim \mathcal{N}(\mu_p, \sigma_p^2)$ , für die in Gleichung 4.5 selektierten Parameter. Für die Parameterschätzer wurden Normalverteilungen mit Mittelwert 0 und einer Präzision von 0,1 a priori angenommen. Dies entspricht einer Standardabweichung von 10. An dieser Stelle wurden zwei Ausnahmen gemacht. Anhand der Untersuchung an Daten von DOPPS (Rayner et al., 2004) und USRDS (USRDS, 2007) wurden für das Alter und das Geschlecht zwei informative a priori Verteilungen konstruiert. Dabei wurde für das Alter ein Effekt von 3 % pro Lebensjahr mit einer Normalverteilung  $\mathcal{N}(\log(1,03); 0,05)$  als a priori Verteilung angenommen. Für das Geschlecht wird ein Effekt von 32 % mit einer Normalverteilung  $\mathcal{N}(\log(0,68); 0,2)$  modelliert. Die erhaltenen a posteriori Verteilungen sind normalverteilt. Dies gilt auch für die anderen a posteriori Verteilungen, auszugsweise dargestellt für das Albumin in Abbildung 5.3.

Weiterhin muss für ein Bayesianisches Überlebenszeitmodell ein Baselinehazard definiert werden, wie Sargent (1998) und Sinha und Dey (1997) zeigen. In diesem Fall wird eine nichtparametrische Baselinehazardfunktion modelliert. Diese wird so gestaltet, dass ein Risiko für jeden Ereigniszeitpunkt geschätzt wird. Für die Risiken zu einem Zeitpunkt  $t$  wird eine Gamma Verteilung angenommen, es gilt  $\lambda_0(t) \sim \Gamma(\mu, r)$  mit  $\mu = 0.01$  und  $r = 0.1$ . Damit verliert das Modell seinen semiparametrischen Charakter.

In Voranalysen wurden auch andere Verteilungen mit größeren Standardabweichungen untersucht. Diese führten jedoch zu ähnlichen Schätzern. Die benutzten a priori Verteilungen sind hinreichend unbestimmt, um den Einfluss der Daten auf die a posteriori Verteilungen nicht zu überdecken. Die Ausnahmen bilden die Effekte für Alter und Geschlecht. Diese werden in Abschnitt 5.2.2 näher diskutiert.

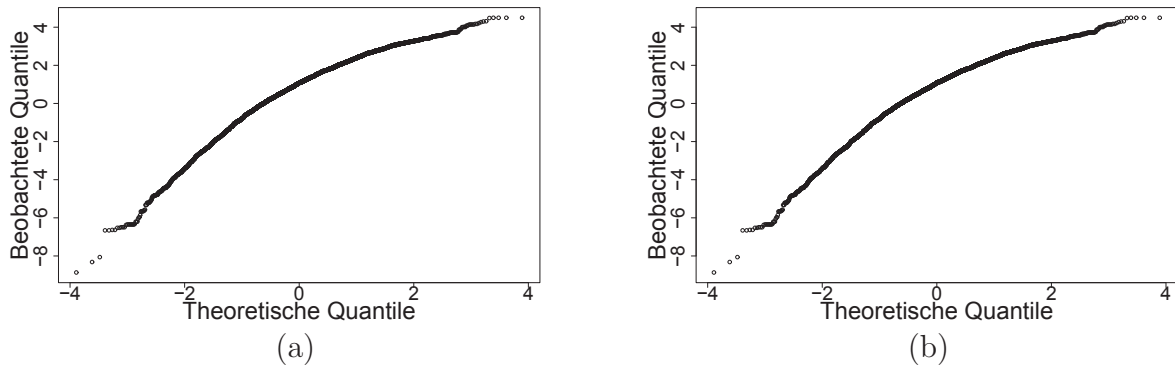


Abbildung 5.3: Q–Q–Normalverteilungs Plot der a posteriori Verteilung für das Albumin in den beiden Ketten

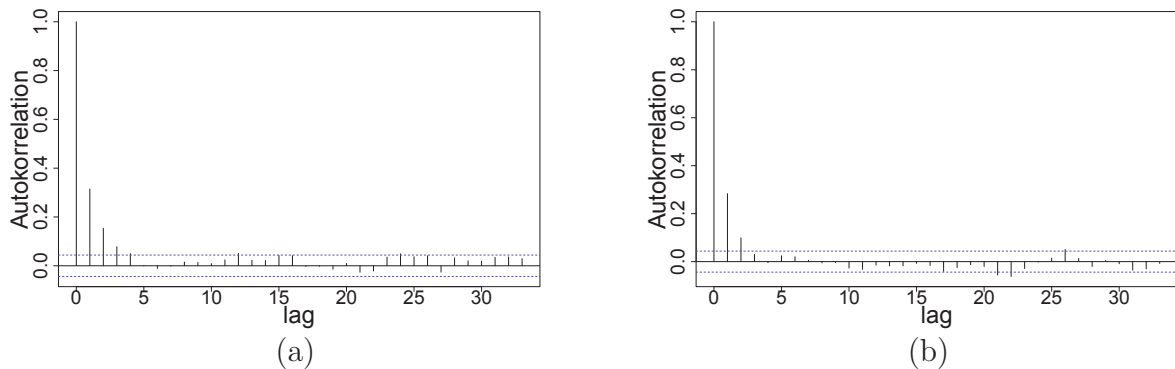


Abbildung 5.4: Autokorrelationen für das Alter in den beiden Ketten

### 5.2.1 Konvergenz der Markovketten

Zur Untersuchung der Konvergenz wird die Autokorrelation der Markovketten und die Brooks–Gelman–Rubin Statistik betrachtet. Mit der Autokorrelation wird festgestellt, ob die Glieder der Markovkette als unabhängig voneinander angenommen werden können oder ein Thinning Parameter eingeführt werden muss. Mit Hilfe der Brooks–Gelman–Rubin Statistik wird festgestellt, ob die Markovkette konvergiert und den gesamten Bereich der a posteriori Verteilung abdeckt.

Dabei kommt es nur zu geringen Autokorrelationen in den Ketten wie in Abbildung D.10 für das Alter und in Anhang D für die anderen Parameter zu erkennen ist. Schon bei einem Lag von 1 ist praktisch keine Autokorrelation mehr zu erkennen. Die aus der Markovkette gezogenen Parameter werden als voneinander unabhängig betrachtet. Ein

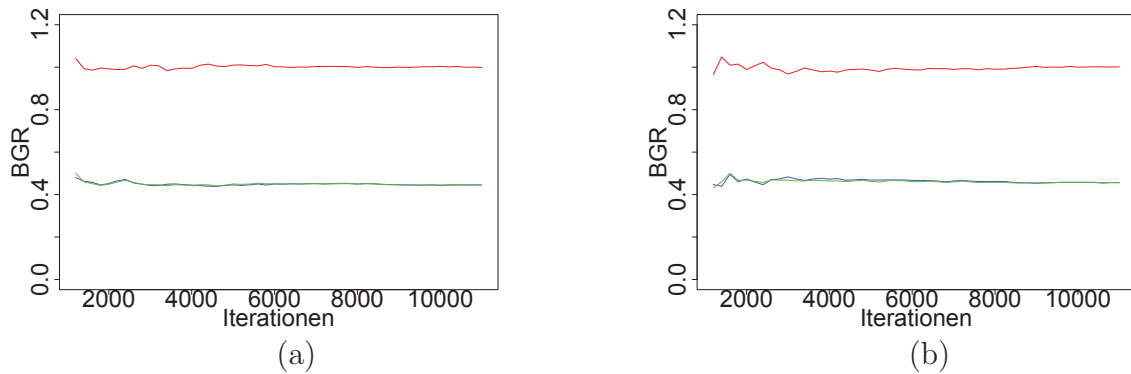


Abbildung 5.5: Brooks–Gelman–Rubin Statistiken für (a) das Geschlecht: weiblich und (b) das Alter

Thinning wird nicht durchgeführt.

Dies trifft für fast alle Parameter zu. Eine Ausnahme stellt der Parameter Sport: Nein dar. Hier ist eine Autokorrelation zu erkennen. Die Mitglieder der Markovkette nicht komplett unkorreliert und das Kreditabilitätsintervall des Parameterschätzers sollte vorsichtig interpretiert werden.

In Voranalysen hat sich eine „Burn in“ Periode von 1000 Iterationen bewährt. Diese wird auch hier zugrunde gelegt und die Brooks–Gelman–Rubin Statistik nur für die folgenden Iterationen berechnet. Die Teststatistik wird für die Schätzer des Geschlecht: weiblich und des Alters in Abbildung 5.5 dargestellt, die Teststatistiken für weitere Schätzer befinden sich in Anhang E. In der Abbildung fällt auf, dass sich schon nach wenigen Iterationen die Varianz in den Ketten der Varianz zwischen den Ketten annähert. Das daraus resultierende Verhältnis liegt nahe 1. Daher wird von einer ausreichenden Abdeckung des Variablenbereiches durch die Markovkette ausgegangen. Eine längere „Burn in“ Periode ist nicht vonnöten.

## 5.2.2 A posteriori Schätzer

Das erstellte Modell liefert die in Tabelle 5.2 dargestellten Schätzer. Dabei werden der a posteriori Schätzer, die Standardabweichung (SD) sowie die obere und untere Grenze des 95 % Kreditabilitätsintervalles (KI) dargestellt.

Variable : Ausprägung	Schätzer	Expon. Schätzer	SD	Untere Grenze KI	Obere Grenze KI
Alter : Jahre	0,03912	1,03990	0,00240	0,03442	0,04382
Geschlecht : Weiblich	-0,37140	0,68977	0,05810	-0,48528	-0,25752
Gewicht : kg	-0,02217	0,97807	0,00184	-0,02578	-0,01856
Diabetes Mellitus : ja	0,23830	1,26909	0,05230	0,13579	0,34081
: unbekannt	3,50800	33,38144	0,11630	3,28005	3,73595
Karnofski Index : einheiten- los	-0,02963	0,97080	0,00160	-0,03277	-0,02649
Inzidenz : ja	-0,02501	0,97530	0,06020	-0,14300	0,09298
Nationalität : nicht deutsch	-0,02015	0,98005	0,10320	-0,22242	0,18212
Schulabschluss : Realschul- abschluss	1,25100	3,49384	0,09020	1,07421	1,42779
: Abitur	1,08700	2,96536	0,06790	0,95392	1,22008
: Fachhochschulreife	2,10400	8,19890	0,11560	1,87742	2,33058
: Universitätsabschluss	2,07400	7,95659	0,11250	1,85350	2,29450
: kein Bildungsabschluss	1,28800	3,62553	0,12020	1,05241	1,52359
: Sonstiger Schulabschluss	1,69400	5,44120	0,11650	1,46566	1,92234
: Unbekannt	1,19700	3,31017	0,07210	1,05568	1,33832
Sport : nein	1,29200	3,64006	0,09390	1,10796	1,47604
: unbekannt	0,76660	2,15244	0,08330	0,60333	0,92987
Blutfluss : ml/min	-0,00545	0,99457	0,00080	-0,00702	-0,00388
Dialysatfluss : Erhöht	-0,49790	0,60781	0,06210	-0,61962	-0,37618
: Gering	-0,44460	0,64108	0,07330	-0,58827	-0,30093
Herzfrequenz : 1/Minute	0,03466	1,03527	0,00320	0,02839	0,04093
Dialysedauer : h	0,13030	1,13917	0,05960	0,01348	0,24712
Kt/V sp : einheitenlos	-0,11810	0,88861	0,10060	-0,31528	0,07908
Harnstoffreduktion : %	-0,04215	0,95873	0,00420	-0,05038	-0,03392
Fortsetzung auf nächster Seite					

Fortsetzung von vorheriger Seite					
Variable : Ausprägung	Schätzer	Expon. Schätzer	SD	Untere Grenze KI	Obere Grenze KI
Harnstoff vor Dialyse : Fak- tor 1	0,99230	2,69743	10,12000	-18,84290	20,82750
: Faktor 2	0,14270	1,15338	10,07000	-19,59450	19,87990
: Faktor 3	-0,44640	0,63993	8,96800	-18,02368	17,13088
: Faktor 4	-0,48750	0,61416	9,96700	-20,02282	19,04782
Harnstoff nach Dialyse : mg/dl	0,02542	1,02575	0,01200	0,00190	0,04894
Hämoglobin : g/dl	-0,13860	0,87058	0,02500	-0,18760	-0,08960
Ferritin : $\mu\text{g/l}$	-0,00001	0,99999	0,00010	-0,00020	0,00019
Transferrinsättigung : %	-1,80600	0,16431	8,36300	-18,19748	14,58548
CRP : mg/l	0,01671	1,01685	0,00100	0,01475	0,01867
Phosphat : mmol/l	0,19220	1,21191	0,05280	0,08871	0,29569
Albumin : Faktor 1	-0,09576	0,90868	10,35000	-20,38176	20,19024
: Faktor 2	1,28700	3,62190	10,00000	-18,31300	20,88700
: Faktor 3	0,99540	2,70581	9,95800	-18,52228	20,51308
: Faktor 4	-1,63900	0,19417	10,09000	-21,41540	18,13740

Tabelle 5.2: Bayesianische a posteriori Schätzer mit exponiertem Schätzer, Standardabweichung und Kreditibilitätsintervalle (KI) im finalen Modell

Für den Faktor Alter wird ein 4 prozentiger Anstieg pro Lebensjahr modelliert. Für Frauen wird ein 31 prozentig verringertes Mortalitätsrisiko geschätzt. Damit liegt man in beiden Fällen bezüglich des Mittelwertes in der Nähe der a priori Verteilung, aber nur beim Alter auch in der Nähe des mit der Likelihood Methode geschätzten Effektes (siehe Abbildung 5.6).

Beim Gewicht wird eine 2 prozentige Risikoverminderung pro *kg* Körpergewicht geschätzt. Dies erscheint ungewöhnlich, da in der Literatur bei hohen Gewichten oft von

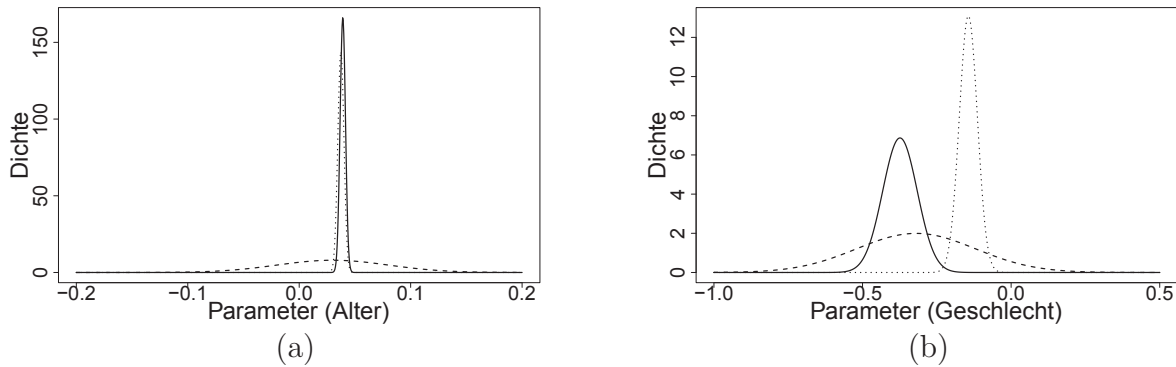


Abbildung 5.6: Graphische Darstellung der a priori (---) a posteriori (—) und der Likelihood Schätzer (···) für die Einflüsse (a) des Alters und (b) des Geschlechtes auf das Risiko

einem höheren Mortalitätsrisiko gesprochen wird (Romero-Corral et al., 2006). Für die Dialyse konnte Beddhu et al. (2003) einen protektiven Effekt belegen.

Der Bayes Schätzer für Diabetes Mellitus: ja modelliert einen Risikoanstieg um ca. 27 %. Beim Diabetes Status: unbekannt wird ein starker Risikoanstieg modelliert. Der Schätzer für Diabetes Mellitus: ja entspricht den Erwartungen aus der Literatur (Rayner et al., 2004; *USRDS*, 2007). Auch der Schätzer für Inzident mit einer 2,5 prozentigen Risikoverminderung und der Schätzer für den Karnofski Index mit einer 3 prozentigen Risikominimierung pro Punkt weisen keine Abweichungen zu den mit der Likelihood Methode ermittelten Schätzern auf.

Die Schätzer zum Schulabschluss modellieren alle eine Risikoerhöhungen im Vergleich zum Schulabschluss: Hauptschulabschluss.

Für den Faktor Sport: nein ergibt der Bayesianische Schätzer eine plausible Risikoerhöhung im Vergleich zu Sport: ja. Für den Faktor Sport: unbekannt wird ebenfalls ein Anstieg des Risikos geschätzt.

Für einen um 1 *ml/min* höheren Blutfluss ergibt sich eine leichte Absenkung des Risikos um etwa 0,5 %. Dies ist vergleichbar mit dem Schätzer im Likelihood Modell. Ebenfalls analog zum Likelihood Modell werden sowohl für den verringerten als auch

den erhöhten Dialysatfluss eine Risikominderungen geschätzt.

Der Schätzer der Herzfrequenz liegt im erwarteten Bereich. Hier wird pro Schlag pro Minute eine 3,5 prozentige Risikoerhöhung modelliert. Der Schätzer der Dialysedauer deutet überraschenderweise auf einen Anstieg des Risikos hin. Wie schon in Abschnitt 5.1 dargelegt, ist dies allerdings auf die Effekte des  $Kt/V_{sp}$  und der Harnstoffreduktion zurückzuführen.

Für das  $Kt/V_{sp}$  wird eine leichte, mit großen Unsicherheiten behaftete, Risikoreduzierung modelliert. Für die Harnstoffreduktion wird eine Minimierung des Risikos um 5 % pro Prozent Harnstoffreduktion geschätzt.

Für den Harnstoff vor Dialyse wird ein erhöhtes Risiko für höhere Werte modelliert, siehe Abbildung 5.7 (a). Dies geschieht auch beim Harnstoff nach Dialyse. Dies ist wie schon in Abschnitt 5.1 diskutiert, vermutlich auf die Harnstoffreduktion zurückzuführen.

Weiterhin werden für hohe Hämoglobin-, Ferritin- und die Transferrinsättigungswerte verminderte Risiken geschätzt. Bei der Transferrinsättigung ist diese Schätzung jedoch mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Höheres Phosphat und höheres CRP führen zu einer Risikoerhöhung. Dahinter können die schlechtere Diät bzw. ein oft durch Shuntprobleme hervorgerufenens Entzündungsrisiko stehen.

Schließlich wird in Abbildung 5.7 (b) der Einfluss des Albumin betrachtet. Hier sind vor allem niedrigere Albuminwerte mit hohem Risiko behaftet.

Insgesamt bietet eine gute Dialyse, dargestellt durch einen hohen Hämoglobinwert und eine hohe Harnstoffreduktion, Möglichkeiten das Mortalitätsrisiko zu vermindern. Auch Patienten mit einem gut eingestellten Kreislaufsystem, hier gemessen am systolischen Blutdruck vor Dialyse und der Herzfrequenz, weisen ein längeres Überleben auf. Ähnlich große Unterschiede können jedoch durch ein niedrigeres Alter und das weibliche Geschlecht hervorgerufen werden.

Die Häufigkeit der Größe der geschätzten Zentrumseffekte ist in Abbildung 5.8 dar-



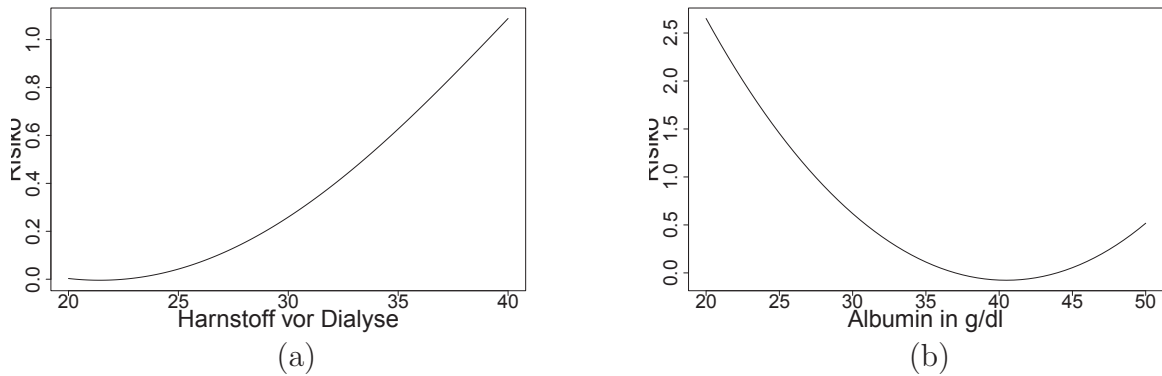


Abbildung 5.7: Graphische Darstellung der a posteriori Schätzung für die Einflüsse (a) des Harnstoff vor Dialyse und (b) des Albumins auf das Risiko

gestellt. Dabei fällt auf, dass die Bayesianisch geschätzten Effekte im Vergleich zu den mit der Likelihood Methode geschätzten Zentrumseffekten (siehe Abbildung 4.8) eine geringere Streuung besitzen. Bei der Bayesianischen Schätzung wird also ein nicht ganz so ausgeprägter Zentrumseffekt modelliert. Dies kann daran liegen, dass die kleinen Unterschiede in den geschätzten Effekten der Qualitäts- und Laborparameter mehr beobachtete Varianz erklären. Insgesamt sind die zufälligen Zentrumseffekte jedoch schwer zu interpretieren. Weitere Untersuchungen, die die Zentrumseffekte mit zentrumspezifischen oder auch regionalen Merkmalen verbinden, könnten diesen Punkt klären.

### 5.3 Vergleich der geschätzten Parameter

Beim Vergleichen der Modelle fallen einige Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den in Tabelle 5.1 dargestellten Schätzern des Likelihood Modells und den in Tabelle 5.2 dargestellten Schätzern des Bayesianischen Modells auf. Insgesamt kann man die Schätzer in verschiedene Gruppen einteilen.

In die erste Gruppe fallen Schätzer, deren Konfidenz- und Kreditabilitätsintervalle sich überlappen. Diese Gruppe umfasst 27 von 38 Parameterschätzern. Hier wird von keinem Unterschied zwischen Likelihood- und Bayesianischer Schätzung ausgegangen.

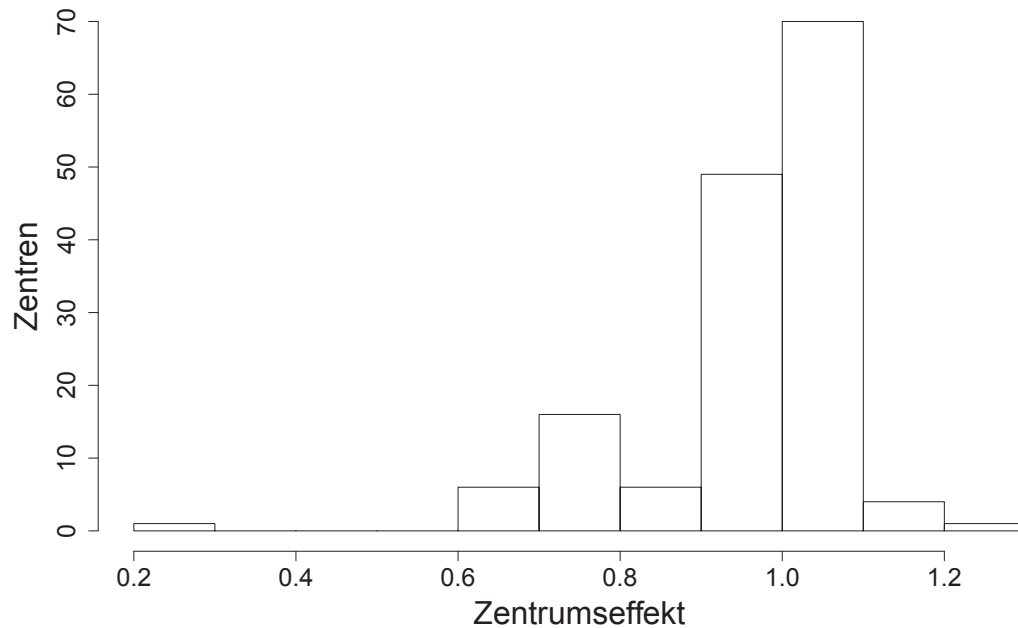


Abbildung 5.8: Verteilung der mit der Bayes Methode geschätzten Zentrumseffekte

Die zweite Gruppe umfasst Schätzer, deren Konfidenz- und Kreditabilitätsintervalle sich nicht überlappen. Bei einigen dieser Schätzer entziehen sich die beobachteten Unterschiede der Interpretation. Bei Schätzern für demographische Faktoren wie den Schulabschluss oder schwierig zu beschreibende Gruppen wie Diabetes Mellitus unbekannt bzw. Sport: unbekannt kann der Unterschied lediglich festgehalten werden. Für eine Interpretation oder Bewertung dieser Schätzer sind genauere Charakterisierungen dieser Gruppen bezüglich ihrer dialyserelevanten Lebensweisen vonnöten.

Für den Schätzer des Faktors Sport: nein und das Geschlecht werden ebenfalls Unterschiede beobachtet. Für den Faktor Sport: nein wird in der Likelihoodschätzung eine Risikoverminderung im Vergleich zu Sport: ja modelliert, bei der Bayesianischen Schätzung eine Risikoerhöhung. Hier wird die Bayesianische Schätzung als glaubwürdiger eingestuft, da Stack et al. (2005) ebenfalls eine Risikoverminderung für moderaten Sport bei Dialysepatienten finden.

Für das Geschlecht schätzt das Bayesianische Modell einer Risikoverminderung von

32 % im Vergleich von nur 13 % im Likelihood Modell. Hier liegt der Schätzer des Bayesianischen Modelles nah an der a priori Verteilung wie sie aufgrund der Daten von DOPPS (Rayner et al., 2004) und USRDS (*USRDS*, 2007) erstellt wurde. Daher wird hier der Schätzer des Bayes Modelles für plausibler erachtet.

Insgesamt liefert der MCMC Algorithmus eine a posteriori Verteilung, deren Parameterschätzer nah an den Schätzern der Likelihood Methode liegen. Nur in wenigen Fällen wie z.B. beim Geschlecht oder dem Schulabschluss kommt es zu Abweichungen in den geschätzten Parametern.

## 5.4 Mortalitätsvorhersage

Die Identifizierung von Hochrisikopatienten an der Dialyse ist ein wichtiges Ziel der Dialysenforschung. Kotanko et al. (2009) geht dabei von einem retrospektiven Ansatz aus und untersucht, welche Veränderungen vor dem Tod eintreten, um Hochrisikopatienten zu identifizieren. Diese Arbeit geht den umgekehrten Ansatz und versucht ausgehend vom aktuellen Zustand der Patienten, Faktoren zu identifizieren, die zu einem längeren Überleben führen.

Mit Hilfe der in Abschnitt 5.2 geschätzten Parameter wird nun versucht, das Überleben der Patienten im Jahr 2006 vorherzusagen. Dazu wird die Anzahl vorhergesagter Ereignisse mit den tatsächlich beobachteten Ereignissen verglichen. Dazu liegen die Daten von 2721 Patienten mit 154 Ereignissen aus dem bisher noch nicht betrachteten Jahr 2006 vor.

Aufgrund des kurzen Zeitraumes von nur einem Jahr liegen für die meisten Patienten kleine Martingalresiduen vor. Dies entspricht einer geringen Eintrittswahrscheinlichkeit des Ereignisses. Dennoch liegen die durchschnittlichen Martingalresiduen für die Patienten, bei denen das Ereignis beobachtet wird um etwa 15 % über denen der Patienten, bei denen kein Ereignis beobachtet wird. Eine Diskriminierung zwischen Verstorbenen und Überlebenden findet also statt.

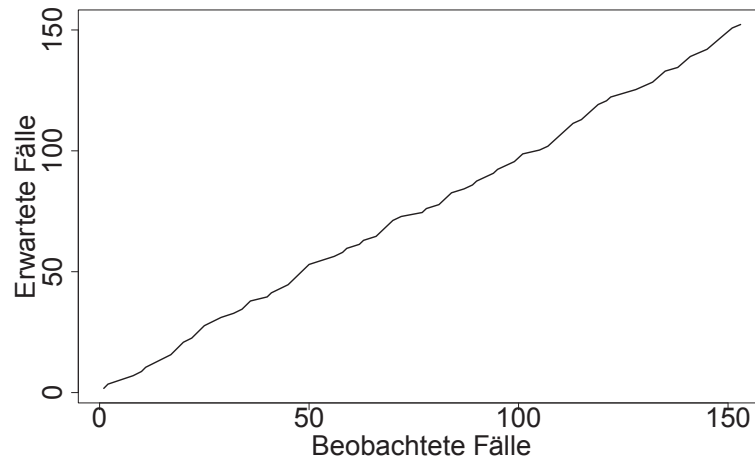


Abbildung 5.9: Arjas Plot: Beobachtete und erwartete Todesfälle für die Daten des Jahres 2006

Auch die Zeitpunkte, an denen ein Ereignis auftritt werden adäquat vorhergesagt. Der in Abbildung 5.9 dargestellte Arjas Plot zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen vorhergesagten und beobachteten Ereignissen. Das in Abschnitt 5.2 geschätzte Modell ist in der Lage die Patienten nach Risiko zu unterteilen und die Ereignisse im zeitlichen Rahmen vorherzusagen.

## 5.5 Sequentielle Analyse

Das Bayes Modell bietet den Vorteil, dass weitere Daten sequentiell aufgenommen werden können. Daher werden im letzten Abschnitt der Auswertung die Daten des Jahres 2006 in das Bayesianische Modell aufgenommen. Dazu wird das in Abschnitt 5.2 erstellte Modell verwendet. Für das Jahr 2006 stehen Daten von 2721 behandelten Patienten zur Verfügung. Der Einschluss neuer Daten führt dazu, dass die Schätzer genauer bestimmt werden können. Prinzipiell bietet die sequentielle Analyse die Möglichkeit, vergangene Daten anders zu gewichten als aktuelle. Darauf wird hier allerdings verzichtet. Weiterhin müssen für eine sequentielle Analyse vergangene Daten nicht noch einmal ausgewertet werden, was bei einer Bayesianischen Schätzung einen Zeitgewinn ermöglicht.

Die in Abschnitt 5.2.2 beschriebenen Schätzer werden als a priori Verteilungen für die Parameterschätzer des neuen Modells verwendet. Für die Markovkette wurden die gleichen Einstellungen bezüglich Anzahl der Ketten, der Burn in Periode verwendet wie im Modell mit den vorherigen Daten (siehe Abschnitt 5.2).

Die in Tabelle 5.3 dargestellten Schätzer für das Modell mit Folgedaten ähneln den in Tabelle 5.2 dargestellten Schätzern für das Modell ohne Folgedaten. In 36 Fällen liegt der Schätzer in beiden Fällen über oder unter der 0, d.h. der geschätzte Effekt geht in beiden Modellen in die gleiche Richtung. Lediglich bei zwei Fällen liegt einmal über und einmal unterhalb der 0, d.h. der geschätzte Effekt geht in unterschiedliche Richtungen. In beiden dieser Fälle liegt die 0 innerhalb des Kreditabilitätsintervalles.

Die a posteriori Schätzer liegen nahe an den a priori Schätzern, d.h. der a priori Schätzer hat einen dominierenden Einfluss auf den a posteriori Schätzer. Da für den a priori Schätzer mehr als 6000 Beobachtungen über mehrere Jahre ausgewertet wurden und für den a posteriori Schätzer lediglich 2700 Beobachtungen über maximal ein Jahr, entspricht dies den Wünschen bei der Modellierung.

Variable : Ausprägung	Schätzer	Expon. Schätzer	SD	Untere Grenze KI	Obere Grenze KI
Alter : Jahre	0,03955	1,04034	0,00240	0,03485	0,04425
Geschlecht : Weiblich	-0,35480	0,70131	0,05280	-0,45829	-0,25131
Gewicht : kg	-0,22960	0,79485	0,01690	-0,26272	-0,19648
Diabetes Mellitus : ja	0,26180	1,29927	0,05040	0,16302	0,36058
: unbekannt	3,42200	30,63062	0,09000	3,24560	3,59840
Karnofski Index : einheiten- los	-0,02845	0,97195	0,00150	-0,03139	-0,02551
Inzidenz : ja	-0,07534	0,92743	0,05640	-0,18588	0,03520
Fortsetzung auf nächster Seite					

Fortsetzung von vorheriger Seite					
Variable : Ausprägung	Schätzer	Expon. Schätzer	SD	Untere Grenze KI	Obere Grenze KI
Nationalität : nicht deutsch	-0,00183	0,99817	0,09210	-0,18235	0,17868
Schulabschluss : Realschul- abschluss	1,17700	3,24463	0,07950	1,02118	1,33282
: Abitur	1,07200	2,92122	0,06470	0,94519	1,19881
: Fachhochschulreife	2,01600	7,50823	0,10050	1,81902	2,21298
: Universitätsabschluss	2,00600	7,43352	0,10080	1,80843	2,20357
: kein Bildungsabschluss	1,25600	3,51135	0,09590	1,06804	1,44396
: Sonstiger Schulabschluss	1,50800	4,51769	0,09050	1,33062	1,68538
: Unbekannt	1,13500	3,11117	0,06670	1,00427	1,26573
Sport : nein	1,22200	3,39397	0,08900	1,04756	1,39644
: unbekannt	0,71240	2,03888	0,07740	0,56070	0,86410
Blutfluss : ml/min	-0,00421	0,99580	0,00080	-0,00577	-0,00264
Dialysatfluss : Erhöht	-0,43400	0,64791	0,06180	-0,55513	-0,31287
: Gering	-0,45100	0,63699	0,06610	-0,58056	-0,32144
Herzfrequenz : 1/Minute	0,03363	1,03420	0,00350	0,02677	0,04049
Dialysedauer : h	0,12980	1,13860	0,05480	0,02239	0,23721
Kt/V sp : einheitenlos	-0,03496	0,96564	0,09600	-0,22312	0,15320
Harnstoffreduktion : %	-0,04013	0,96066	0,00400	-0,04797	-0,03229
Harnstoff vor Dialyse : Fak- tor 1	1,08000	2,94468	10,22000	-18,95120	21,11120
: Faktor 2	0,21340	1,23788	10,01000	-19,40620	19,83300
: Faktor 3	-1,05400	0,34854	8,82400	-18,34904	16,24104
: Faktor 4	5,76200	317,98366	1,40800	3,00232	8,52168
Harnstoff nach Dialyse : mg/dl	0,01392	1,01402	0,01160	-0,00882	0,03666
Hämoglobin : g/dl	-0,13610	0,87276	0,02460	-0,18432	-0,08788
Ferritin : $\mu\text{g/l}$	0,00004	1,00004	0,00010	-0,00016	0,00024
Fortsetzung auf nächster Seite					

Fortsetzung von vorheriger Seite					
Variable : Ausprägung	Schätzer	Expon. Schätzer	SD	Untere Grenze KI	Obere Grenze KI
Transferrinsättigung : %	-6,65800	0,00128	5,98300	-18,38468	5,06868
CRP : mg/l	0,01572	1,01584	0,00100	0,01376	0,01768
Phosphat : mmol/l	0,20730	1,23035	0,05080	0,10773	0,30687
Albumin : Faktor 1	-0,49560	0,60921	9,91500	-19,92900	18,93780
: Faktor 2	1,17100	3,22522	9,92200	-18,27612	20,61812
: Faktor 3	1,08500	2,95944	10,02000	-18,55420	20,72420
: Faktor 4	-1,65000	0,19205	10,33000	-21,89680	18,59680

Tabelle 5.3: Bayesianische a posteriori Parameterschätzer mit exponiertem Schätzer, Standardabweichung und Kreditintervallen (KI) im Modell mit Daten aus dem Jahr 2006

Weiterhin war es ein Ziel der Modellierung, eine geringere Varianz im Vergleich zum Modell ohne die Daten von 2006 zu erhalten. In 32 Fällen ist die a posteriori Varianz geringer als die a priori Varianz, d.h. das Ziel wurde häufig erreicht.

Insgesamt erfüllt die sequentielle Analyse die Erwartungen. Die Schätzer werden nur leicht verschoben und die Varianzen der Schätzer verringern sich, d.h. die Genauigkeit nimmt zu.

Weiterhin ist zu beachten, dass die sequentielle Analyse ähnliche Ergebnisse liefert wie die Bayesianische Analyse der kompletten Daten in einem Ein Schritt Verfahren. Die Schätzer aus Tabelle 5.3 unterscheiden sich nicht von den in Tabelle F.1 in Anhang F dargestellten Werten. Dies entspricht den Erwartungen, da die sequentielle Analyse mit den gleichen Informationen arbeitet wie das Ein Schritt Verfahren. Ein wichtiger Unterschied ist jedoch, dass beim Ein Schritt Verfahren in nur 30 Fällen die a posteriori Varianz kleiner ist als die Varianzen des Bayes Modells ohne die Daten von 2006. Darauf wird in Abschnitt 5.7 genauer eingegangen.

Als Alternative hätte man als a priori Verteilung des zweiten Schrittes nicht die a posteriori Verteilung des ersten Schrittes verwendet. Stattdessen hätte man die a posteriori Verteilung des ersten Schrittes modifizieren können, um entweder externe Studien zu berücksichtigen oder seiner Unsicherheit über die „alten“ Daten im ersten Schritt Ausdruck zu verleihen. Ein Veralten der Daten ist in diesem Zusammenhang nicht zu erwarten und die Information vergleichbarer Studien floss in die a priori Verteilung des ersten Schrittes ein. Daher wurde die a posteriori Verteilung des ersten Schrittes nicht verändert.

## 5.6 Erweiterte Likelihoodanalyse

Zusätzlich zur sequentiellen Analyse mit der Bayes Methode soll hier noch die Analyse der Daten bis 2006 mit der Likelihood Methode untersucht werden. Dazu werden die Daten bis 2005 mit den Daten von 2006 kombiniert und mit der Likelihood Methode geschätzt. Die so erhaltenen Schätzer sind in Tabelle 5.4 dargestellt.

Dabei stellt man fest, dass sich die Schätzer des Likelihood Modells mit den Daten bis 2006 nicht wesentlich von den Schätzern des Likelihood Modells mit den Daten ohne 2006 – dargestellt in Tabelle 5.1 in Abschnitt 5.1 – unterscheiden. Lediglich für den Dialysatfluss ergeben sich Abweichungen.

Weiterhin ist auffällig, dass die in Tabelle 5.4 geschätzten Parameter in 31 von 38 Fällen eine kleinere geschätzte Standardabweichung aufweisen als die in Tabelle 5.1 geschätzten Parameter. Dies kann mit der erhöhten Fallzahl im Modell mit den Daten bis einschließlich 2006 erklärt werden.



Variable : Ausprägung	Schätzer	Expon. Schätzer	SD	Untere Grenze KI	Obere Grenze KI
Alter : Jahre	0,03822	1,03896	0,00264	0,03304	0,04340
Geschlecht : Weiblich	-0,14779	0,86261	0,02894	-0,20452	-0,09106
Gewicht : kg	-0,02084	0,97937	0,00237	-0,02549	-0,01620
Diabetes Mellitus : ja	0,17608	1,19253	0,05299	0,07222	0,27993
: unbekannt	0,05839	1,06013	0,33191	-0,59215	0,70893
Karnofski Index : einheiten- los	-0,02643	0,97392	0,00189	-0,03013	-0,02273
Inzidenz : ja	-0,17335	0,84084	0,05988	-0,29071	-0,05599
Nationalität : nicht deutsch	-0,27891	0,75661	0,14194	-0,55712	-0,00070
Schulabschluss : Realschul- abschluss	-0,07803	0,92494	0,12219	-0,31752	0,16146
: Abitur	-0,20485	0,81477	0,10932	-0,41911	0,00941
: Fachhochschulreife	-0,44538	0,64058	0,36085	-1,15265	0,26189
: Universitätsabschluss	0,12748	1,13597	0,22140	-0,30645	0,56142
: kein Bildungsabschluss	-0,33663	0,71418	0,25993	-0,84609	0,17283
: Sonstiger Schulabschluss	-0,39134	0,67615	0,24161	-0,86489	0,08221
: Unbekannt	-0,03937	0,96140	0,10447	-0,24412	0,16538
Sport : nein	-0,29520	0,74438	0,15007	-0,58933	-0,00107
: unbekannt	-0,26482	0,76734	0,17786	-0,61343	0,08379
Blutfluss : ml/min	-0,00254	0,99746	0,00083	-0,00416	-0,00092
Dialysatfluss : Erhöht	0,00682	1,00684	0,09002	-0,16961	0,18325
: Gering	0,49762	1,64480	0,08434	0,33231	0,66293
Herzfrequenz : 1/Minute	0,02846	1,02887	0,00318	0,02222	0,03470
Dialysedauer : h	0,08040	1,08372	0,07544	-0,06747	0,22826
Kt/V sp : einheitenlos	-0,16318	0,84943	0,25157	-0,65627	0,32990
Harnstoffreduktion : %	-0,07097	0,93149	0,01242	-0,09533	-0,04662
Harnstoff vor Dialyse : Fak- tor 1	31,47526	$4,7 \cdot 10^{13}$	13,64740	4,72635	58,22417
Fortsetzung auf nächster Seite					

Fortsetzung von vorheriger Seite					
Variable : Ausprägung	Schätzer	Expon. Schätzer	SD	Untere Grenze KI	Obere Grenze KI
: Faktor 2	21,67069	$2,5 \cdot 10^9$	3,99866	13,83331	29,50807
: Faktor 3	3,89488	49,14994	3,93957	-3,82669	11,61644
: Faktor 4	-3,85334	0,02121	3,72550	-11,15532	3,44863
Harnstoff nach Dialyse : mg/dl	-0,11390	0,89234	0,04575	-0,20357	-0,02424
Hämoglobin : g/dl	-0,09091	0,91310	0,02654	-0,14292	-0,03889
Ferritin : $\mu\text{g/l}$	0,00009	1,00009	0,00007	-0,00005	0,00024
Transferrinsättigung : %	-0,00499	0,99502	0,00241	-0,00972	-0,00026
CRP : mg/l	0,01294	1,01302	0,00112	0,01073	0,01514
Phosphat : mmol/l	0,32200	1,37988	0,05803	0,20826	0,43574
Albumin : Faktor 1	-33,86076	0,00000	5,45121	-44,54513	-23,17640
: Faktor 2	-31,75137	0,00000	25,42629	-81,58689	18,08415
: Faktor 3	0,31931	1,37618	40,90142	-79,84747	80,48609
: Faktor 4	-37,53418	0,00000	27,69646	-91,81924	16,75087

Tabelle 5.4: Likelihood Schätzer mit exponiertem Schätzer, Standardabweichung und Konfidenzintervallen im Modell mit Daten aus dem Jahr 2006

Vergleicht man die Schätzer aus Tabelle 5.4 mit den Bayesianischen Schätzern der sequentiellen Analyse aus Tabelle 5.3, so zeigen sich einige Unterschiede. Bei den meisten Parametern umfassen die Konfidenzintervalle der Likelihood Schätzer die a posteriori Schätzer oder die Kreditabilitätsintervalle der a posteriori Schätzer die Likelihood Schätzer. Dort wo dies nicht der Fall ist, sind die Unterschiede oft medizinisch nicht relevant.

Wie schon in Abschnitt 5.3 beobachtet, ergeben sich bei den Schulabschlüssen und der Teilnahme am Sportprogramm unterschiedliche Schätzer. Die dort getroffenen Überlegungen bezüglich der Interpretation gelten auch hier. Die unterschiedlichen Schät-

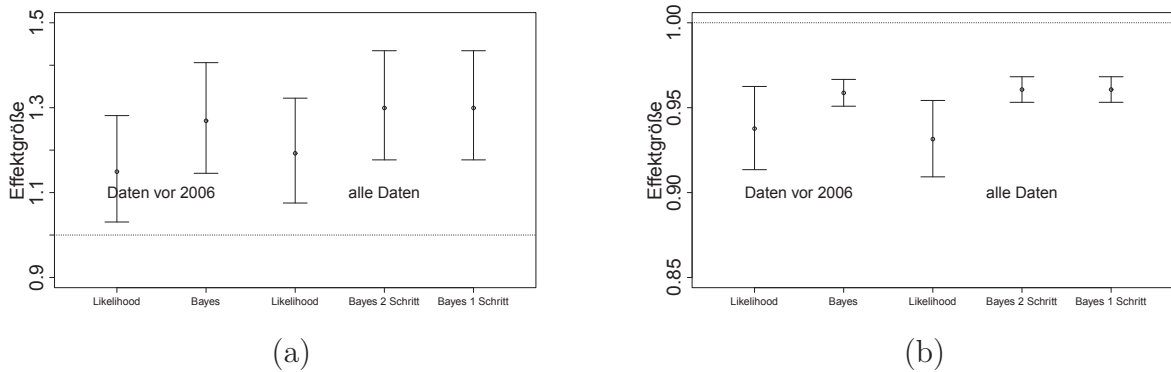


Abbildung 5.10: Vergleich der Parameterschätzer für den Diabetes Mellitus: Ja (a) und die Harnstoffreduktion (b) mit den Konfidenz- bzw. Kreditibilitätsintervallen mit der Likelihood Methode und der Bayes Methode auf den Daten vor 2006 und der Likelihood Methode und der Bayes Methode auf allen Daten (von rechts nach links)

zer des Faktors Dialysatfluss: Gering werden auf kleine Fallzahlen zurückgeführt.

Insgesamt liefert die Likelihood Schätzung des Modells mit den Daten einschließlich 2006 die erwarteten Ergebnisse. Im Vergleich zur Likelihood

Schätzung ohne die Daten von 2006 gleichen sich die Schätzer oft und haben häufig eine geringere Varianz. Beim Vergleich mit der sequentiellen Bayesianischen Analyse werden ebenfalls einige Abweichungen in den Schätzern gefunden.

Dies kann sehr gut in Abbildung 5.10 (a) abgelesen werden. Hier sind die Schätzer für den Diabetes Mellitus: Ja mit verschiedenen Methoden und mit den verschiedenen Datengrundlagen dargestellt. Die Parameterschätzer unterscheiden sich kaum und die Kreditibilitäts- bzw. Konfidenzintervalle überlappen einander.

Unterschiede fallen bei der Harnstoffreduktion auf. Die mit der Likelihood Methode ermittelten Parameterschätzer – dargestellt an erster und dritter Position – deuten einen stärkeren protektiven Effekt an, als die mit der Bayes Methode ermittelten Parameterschätzer – dargestellt an zweiter und vierter Position. Weiterhin sind die Kreditibilitätsintervalle der mit der Bayes Methode ermittelten Parameterschätzer kleiner als die Konfidenzintervalle der mit der Likelihood Methode ermittelten Parame-

terschätzer. Dieser Unterschied wurde schon in Abschnitt 5.3 diskutiert und auf die Unterschiede in der Schätzung zurückgeführt. Bei der Bayes Methode wird neben den Parameterschätzern auch die Baselinehazard geschätzt. Da diese bei der Likelihood Methode nicht geschätzt wird, kommt es zu größeren Konfidenzintervallen.

Weiterhin ist zu beobachten, dass die auf den Daten vor 2006 ermittelten Parameterschätzer – dargestellt an erster und zweiter Position in Abbildung 5.10 – leicht größere Kreditabilitäts- bzw. Konfidenzintervalle besitzen als die auf allen Daten ermittelten Parameterschätzer – dargestellt an dritter und vierter Position.

## 5.7 Übersicht der Modelleigenschaften

In diesem Abschnitt werden die Modelle gegenübergestellt und verglichen. Dabei wird die Form der Modelle berücksichtigt, die geschätzten Parameter verglichen und die Modellgüte betrachtet. Die betrachteten Kriterien sind in Tabelle 5.5 dargestellt.

In Kapitel 4 wird der funktionale Zusammenhang der Parameter bestimmt und in allen hier betrachteten Modellen angewandt. Daher kann gesagt werden, dass alle Modelle eine ähnliche Komplexität aufweisen. Unterschiede bestehen nur zwischen den mit der Likelihood Methode und den mit der Bayes Methode geschätzten Modellen. Bei den mit der Bayes Methode geschätzten Modellen wird die Baselinehazard mitbestimmt. Dies wird als Vorteil der Bayes Methode gewertet.

In Kapitel 4 ist weiterhin eine Variablenselektion durchgeführt worden. Ziel der Variablenselektion war es, die Variablen mit einem Einfluss auf die Mortalität zu identifizieren und Variablen ohne Einfluss auf die Mortalität zu eliminieren. Daher werden die Variablen betrachtet, deren Konfidenzintervall nicht die 0 umfasst. Dies trifft für 20 Variablen in den Likelihood Modellen und 25 Variablen in den Bayes Modellen zu. Die Bayes Modelle sind in diesem Kriterium den Likelihood Modellen überlegen.

Kriterium	Likelihood ohne 2006	Bayes ohne 2006	Bayes 2 Schritt	Likelihood mit 2006	Bayes 1 Schritt
Baselinehazard mitgeschätzt	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja
Anzahl signifikanter Variablen	20	25	25	20	25
Anzahl unplausibler Schätzer	2	1	0	3	0
Devianz	-11862	-19979	-23453	-13319	-23487
Devianz pro Patient	-0,517	-0,870	-0,913	-0,519	-0,915
Parameter mit ver- ringertes Varianz bezogen auf das Modell ohne die Daten von 2006	–	–	32	31	30

Tabelle 5.5: Vergleichskriterien der betrachteten Modelle

Weiterhin ist festzustellen, dass die mit der Likelihoodmethode geschätzten Modelle für die Schätzer Sport: Nein eine Risikoverminderung abbilden. Weiterhin modelliert die Likelihoodmethode mit und das Bayes Modell ohne die Daten von 2006 einen Risikoanstieg für den Harnstoff nach Dialyse. Beide Effekte sind unerwartet und nicht durch die Literatur zu belegen. Hier werden die mit der Bayes Methode geschätzten Modelle mit den Daten von 2006 als plausibler eingeordnet. Schließlich werden die Schätzer für das Geschlecht bei den mit der Likelihood Methode geschätzten Modellen aufgrund der Literatur als zu niedrig erachtet.

Die Modellgüte wird anhand der Devianz verglichen. Hierbei ist eine Devianz nahe an 0 zu bevorzugen. Die Devianz ist bei den mit der Likelihood Methode geschätzten Modellen niedriger als bei den mit der Bayes Methode geschätzten Modellen und bei den Modellen ohne die Daten von 2006 niedriger als bei den Modellen mit den Daten von 2006. Ein Unterschied zwischen dem Ein Schritt und dem Zwei Schritt Verfahren

kann nicht festgestellt werden.

Der Unterschied zwischen den Modellen mit und ohne die Daten von 2006 liegt in der Definition der Devianz. Diese misst den Abstand der vorhergesagten und beobachteten Werte. Bei Modellen mit mehr Daten ist die Summe der Abstände größer. Betrachtet man die Devianz pro im Modell untersuchten Patienten, so relativiert sich der Abstand. Die mit der Likelihood Methode geschätzten Modelle sind so nahezu äquivalent. Bei den mit der Bayes Methode geschätzten Modelle bleibt ein Unterschied bestehen. Das Modell ohne die Daten von 2006 ist in Bezug auf die Devianz besser. Dies kann z.B. daran liegen, dass die Daten vor 2006 bezüglich der Baselinehazard homogener sind. Der Unterschied zwischen den Likelihood Modellen und den Bayes Modellen wird auf die Tatsache zurückgeführt, dass die Bayes Modelle die Baselinehazard mitschätzen.

Die Modelle mit den Daten von 2006 haben jedoch den Vorteil, dass sie kleinere Varianzen aufweisen, d.h. die Schätzer genauer sind. Dies trifft unabhängig von der Schätzmethode für mindestens 30 der 38 Parameter zu. Die Likelihood Methode verringert die Varianz von 32 Parametern, das 2 Schritt Bayes Verfahren für 31 Parameter und das 1 Schritt Bayes Verfahren für 30 Parameter.

Insgesamt sind die Bayes Modelle aufgrund der mitgeschätzten Baselinehazard, der Anzahl signifikanter Parameter und der Anzahl unplausibler Schätzer zu bevorzugen. Die Unterschiede in der Devianz liegen in der mitgeschätzten Baselinehazard und stellen keine Einschränkung dieser Wertung dar. Unter den Bayes Modellen sind die Modelle mit den Daten von 2006 nahezu äquivalent. Das 2 Schritt Verfahren liefert jedoch eine leicht bessere Devianz, so dass es in diesem Fall bevorzugt wird. Es wird jedoch nicht angenommen, dass das 2 Schritt Verfahren dem 1 Schritt Verfahren grundsätzlich überlegen ist. Eine solche Aussage muss mit weiteren Studien belegt werden.

Die Bayes Modelle mit den Daten von 2006 liefern häufig kleinere Varianzen für die Parameterschätzer als das Modell ohne die Daten von 2006. Damit sind sie dem Modell ohne die Daten von 2006 überlegen. Die erhöhte Devianz wird auf homogenere Daten des Modelles ohne die Daten von 2006 zurückgeführt. Wie Inhomogenität in einem 2 Schritt Verfahren zu berücksichtigen ist, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Insgesamt wird also das mit dem 2 Schritt Bayes Verfahren geschätzte Modell als das Modell mit der besten Anpassung betrachtet.

# Kapitel 6

## Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden die Daten des QiN Programmes benutzt, um Behandlungsparameter zu identifizieren, die das Überleben von Dialysepatienten beeinflussen. Dazu wird ein Cox Proportional Hazard Modell mit zeitveränderlichen Einflussparametern, nichtlinearen Einflüssen und Zentrumsfrailtyeffekten erstellt.

In Abschnitt 4.1 werden die Voraussetzungen des Cox Proportional Hazard Modells überprüft. Dabei wird festgestellt, dass die Annahme des proportionalen Risikos für acht Einflussfaktoren nicht erfüllt ist. Diese sind der Diabetes Mellitus: Ja, der Schulabschluss: Realschulabschluss, der Familienstatus: Ledig, der Karnofski Index, das HDP, der systolische Blutdruck vor Dialyse, das CRP und das Albumin. Für diese Variablen wird in Abschnitt 4.2 überprüft, ob eine stückweise Variation des Risikos über die Zeit oder eine zeitliche Aktualisierung der Werte eine Modellierung mit proportionalem Risiko zulässt. Beide Ansätze liefern zufriedenstellende Ergebnisse, doch die zusätzliche Aktualisierung über den Beobachtungszeitraum der Werte liefert insgesamt die besseren Resultate. Beim Karnofski Index, dem HDP, dem systolischen Blutdruck vor Dialyse, dem CRP und dem Albumin erlaubt eine wiederholte Messung im Beobachtungszeitraum eine verbesserte Risikoabschätzung. Diese Veränderung von Laborparametern vor dem Tod ist ein typisches Phänomen (Kotanko et al., 2009). Veränderungen beim Diabetes Mellitus, dem Familienstatus und dem erreichten Schulabschluss werden nicht erwartet. Hier ist die zeitveränderliche Modellierung eher auf Effekte im Verlauf der Erkrankung zurückzuführen.



Die Annahme des proportionalen Risikos ist für demographische Faktoren, Laborparameter und Komorbiditäten verletzt. Es kann daher keine Verallgemeinerung getroffen werden, welche Variablen von nichtproportionalen Risiken betroffen sind oder nicht.

Für die weitere Untersuchung der Mortalität ist es wichtig festzuhalten, dass die Annahmen des Cox Proportional Hazard Modells oft nur in grober Näherung erfüllt sind. Auch andere Arbeiten (Kalantar-Zadeh et al., 2006) zeigen die Bedeutung nichtstetiger Mortalitätsrisiken in der Dialyse. Insgesamt wird diesem Thema jedoch oft zu wenig Beachtung geschenkt.

Eine weitere Annahme des Cox Proportional Hazard Modells ist die des stetigen Effektes über den Bereich der Einflussvariablen. Im Standardmodell wird davon ausgegangen, dass der Einfluss eines Parameters konstant über seinen Wertebereich zu- oder abnimmt. Davon ist jedoch nicht immer auszugehen. Daher werden die geschätzten linearen Einflüsse mit geschätzten Polynomen, fraktionalem Polynomen und mit Splines verglichen.

Insgesamt werden bei fünf Einflussparametern Abweichungen vom linearen Zusammenhang festgestellt. Diese sind der systolische Blutdruck vor Dialyse, Pulsdruck vor Dialyse, Harnstoff vor Dialyse, HDP und das Albumin.

Beim systolischen Blutdruck vor Dialyse und dem Pulsdruck vor Dialyse werden „U“-förmige Zusammenhänge modelliert, d.h. ein verringertes Mortalitätsrisiko für Werte in der Mitte des vom Parameter abgedeckten Wertebereiches und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Werte am Rand des Wertebereiches. Diese werden als fraktionale Polynome modelliert. Für den Harnstoff vor Dialyse, das HDP und das Albumin werden Zusammenhänge modelliert, bei denen das Mortalitätsrisiko mal stärker oder schwächer ansteigt oder abfällt. Diese werden durch Polynome 4. Grades modelliert.

Im Rahmen dieser Arbeit bieten fraktionale Polynome und Polynome einen guten Rahmen, um Nichtlinearität zu beschreiben. Den Vorteil fraktionaler Polynome bestätigen auch die Arbeiten von Royston et al. (1999) und Sauerbrei et al. (1999). Die fraktio-

nen Polynome können vielfältige Formen annehmen und bieten mit der Auswahl von Funktionen wie z.B.  $1/x$  auch am Rand des Wertebereiches glaubwürdige Aussagen. Gegenüber den ebenfalls hier benutzten Splines haben sie den Vorteil, einfache funktionale Zusammenhänge zu beschreiben. Die Polynome liefern vor allem aufgrund ihrer großen Flexibilität bei 4 Parametern eine gute Modellanpassung.

Weiterhin fließen die Zentren als zufällige Effekte in das Modell ein. Hierbei werden die Log-Normal-, die Gamma- und die Log-t-Verteilung als mögliche Verteilungen des zufälligen Effektes untersucht. Die mit Hilfe der Log-t-Verteilung geschätzten Zentrumseffekte streuen stärker um die 1 als die mit Hilfe der Log-Normal- oder Gamma-Verteilung geschätzten Zentrumseffekte. Die stärkere Streuung führt zu einer besseren Modellgüte. Daher wird die Log-t-Verteilung bevorzugt. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass es weiterhin unbeobachtete Faktoren gibt, die zusätzliche Varianz erklären.

Bei einer Variablenselektion werden die Einflussparameter Familienstatus, Epodosis, HDP, Shunttyp, Raucherstatus, Kalzium, Kalziumphosphat, Pulsdruck vor Dialyse, systolischer Blutdruck vor Dialyse, PtH intakt und Dialysefrequenz eliminiert.

Im Modell verbleiben dennoch Einflussfaktoren aus vielen Bereichen. Sowohl der demographische Hintergrund eines Patienten, als auch patientenimmanente Faktoren wie Alter und Geschlecht spielen eine wichtige Rolle. Bei den behandlungsrelevanten Faktoren wird eine ganze Reihe von wichtigen Punkten bei der Dialysebehandlung hervorgehoben. Insgesamt ist die Dialyseleistung, die Ernährung, der Blutdruck, das Entzündungsbild und das Blutbild von Bedeutung.

Bei der Dialyseleistung wird unterstrichen, dass vor allem eine gute Harnstoffreduktion von großer Bedeutung ist. Eine bessere Beschreibung der Dialyseleistung durch das HDP, wie von Scribner und Oreopoulos (2002) postuliert, kann nicht festgestellt werden. Wichtig ist auch, dass Blut- und Dialysatfluss Möglichkeiten bieten, das Überleben zu verbessern. Durch einen höheren Blutfluss und einen patientengesteuerten Dialysatfluss lässt sich das Mortalitätsrisiko stark vermindern. An dieser Stelle muss allerdings beachtet werden, dass diese Aussage nur für die in dieser Studie beobachteten Blutflüsse bis etwa  $350 \text{ ml/min}$  gilt.

Bei der Ernährung ist vor allem das Phosphat als wichtiger Bestandteil von Adenosin-triphosphat geeignet die Mortalität zu modellieren. Faktoren wie das Kalzium oder das Parathormon liefern hier keine zusätzliche Erklärung. Die Herzfrequenz beschreibt die kardiovaskulären Risiken ausreichend. Hierbei ist eine zu hohe Frequenz zu vermeiden. Der Blutdruck und der Pulsdruck liefern keine zusätzliche Erklärung.

Beim Entzündungs- und Blutbild ist vor allem ein niedriges CRP und ein hohes Hämoglobin ein Indikator für gutes Überleben. Das niedrige CRP kann vor allem durch Vermeidung von Entzündungen erreicht werden. Ein gutes Hämoglobin kann z.B. durch die Erythropoetingabe gesteuert werden.

Insgesamt fällt auf, dass das Überleben an Dialyse von vielen unterschiedlichen Faktoren abhängt. Diese beschreiben verschiedene Risiken, die das Ereignis Tod eintreten lassen. Dennoch scheint es ausreichend, jedes dieser Risiken mit wenigen Einflüssen zu beschreiben. Eine erweiterte Palette an Einflüssen liefert in dieser Arbeit keine zusätzliche Erklärung für die Mortalität.

Wie in Abschnitt 5.4 dargestellt, liefert das hier geschätzte Modell eine Möglichkeit, die Mortalität von Dialysepatienten zu beschreiben. Auch allgemeine Behandlungsrichtlinien können direkt aus den hier geschätzten Parametern abgeleitet werden.

Beim Vergleich der Likelihood- und Bayesianischen Schätzung fällt die große Ähnlichkeit der geschätzten Parameter auf. Auch die gewählte a priori Information beeinflusst die geschätzten Werte nur gering. Lediglich die Varianzen der Bayesianischen Schätzer liegen unterhalb der geschätzten Varianzen der Likelihoodschätzer. Dies wird darauf zurückgeführt, dass im Bayesianischen Modell neben den Schätzern auch die Baselinehazardfunktion spezifiziert wird. Dies ist bei der Schätzung mit der partiellen Likelihood nicht der Fall.

Die in Abschnitt 5.5 durchgeführte sequentielle Bayesianische Analyse mit den Daten aus dem Jahr 2006 und die nichtsequentielle Bayesianische Analyse führt zu einer Verbesserung der Ergebnisse vor allem in Hinsicht auf kleinere Varianzen. Die in Ab-

schnitt 5.6 durchgeführte Likelihood Analyse aller Daten lieferte ähnliche Ergebnisse.

In Abschnitt 5.7 wurden die Modelle gegenübergestellt. Die Bayesianischen Modelle werden den Likelihood Modellen aufgrund der Anzahl signifikanter Variablen und der Anzahl unplausibler Schätzer vorgezogen. Unter den Bayesianischen Modellen wird die sequentielle Analyse mit den Daten von 2006 bevorzugt. Dies wird mit den verringerten Varianzen und der leicht besseren Devianz begründet.

# Kapitel 7

## Diskussion und Ausblick

In dieser Arbeit konnten Behandlungsparameter identifiziert werden, die das Überleben an der Dialyse beeinflussen. Dabei wurde festgestellt, dass das Hämoglobin, als ein vom G-BA in der Qualitätssicherungsrichtlinie identifizierter Qualitätsparameter (*Gemeinsamer Bundesausschuss*, 2005), einen Einfluss auf die Mortalität hat. Auch einige der vom G-BA bestimmten und vom Berichtsteller erhobenen Variablen wie das Phosphat, das Albumin, die wöchentliche Erythropoetin Dosis und der systolische Blutdruck vor Dialyse haben einen Einfluss auf die Mortalität. Bei der anstehenden Aktualisierung der Qualitätssicherungsrichtlinie sollten diese Parameter besondere Beachtung finden. Auch die hier getroffene Feststellung, dass der Einfluss der erbrachten Dialyseleistung auf die Mortalität von wenigen Variablen adäquat beschrieben werden kann, ist für die Qualitätssicherungsrichtlinie von Bedeutung.

Genauso wie die Qualitätssicherungsrichtlinie erweitert werden kann, sollte auch der Rahmen des QiN Programmes erweitert werden. Dabei müsste sowohl auf Patientenebene als auch auf Zentrumsebene angesetzt werden.

Auf Patientenebene wird weiter nach Möglichkeiten gesucht, die Mortalität direkter mit verschiedenen Behandlungsansätzen zu verbinden. Ein Schwerpunkt zukünftiger Arbeiten liegt hierbei sicherlich auf weiteren bisher nicht berücksichtigten Medikamentengaben, die in Zukunft im QiN Programm besser dokumentiert werden können. Damit ist es möglich neben dem Erythropoetin auch Eisengaben zu analysieren, die

z.B. von Kalantar-Zadeh et al. (2005b) oder auch Feldman et al. (2004) als wichtige Einflüsse identifiziert wurden. Einen weiteren interessanten Ansatz liefern Kotanko et al. (2009). Hier werden die Monate vor dem Tod des Patienten untersucht. Dabei wird nachgewiesen, dass einige Parameter, wie z.B. Albumin, kurz vor dem Tod stark abfallen. Diesen Trend könnte man bei der Modellierung der Laborparameter berücksichtigen und in die Mortalitätsanalyse mit einbeziehen.

Weiterhin hat die Analyse der Zentrumseffekte gezeigt, dass auf Zentrumsebene noch unbeobachtete Effekte vorliegen. Von Interesse wäre es hier zu bestimmen, ob der Personalschlüssel oder spezielle Schulungsmaßnahmen im Zentrum die Mortalität beeinflussen. Auch eine Einbeziehung der geographischen Lage im Rahmen einer räumlichen Analyse bietet sich an. In eine solche Analyse können auch Daten aus anderen Registern oder amtlichen Statistiken einbezogen werden. Li und Ryan (2002) zeigen, wie räumliche Daten in eine Überlebenszeitanalyse eingebunden werden. Best et al. (2000) erläutern Wege, mit denen Daten in unterschiedlicher Auflösung in ein solches Modell einfließen können.

Außerdem können die Ereignisse nach Todesart oder zumindest nach kardiovaskulären und nicht kardiovaskulären Gründen für den Tod untersucht werden. Allgemeine Untersuchungen zum kardiovaskulären Risiko im Vergleich zur allgemeinen Mortalität sind weit verbreitet und unter anderem von Herzog et al. (1998), Yeun et al. (2000) und Regidor et al. (2006) angegangen worden. Eine Modellierung mit konkurrierenden Ereignissen wäre geeignet, kardiovaskuläre und andere Ereignisse gemeinsam zu untersuchen. Im Moment liegen die dazu benötigten Todesursachen allerdings noch nicht im QiN Programm vor.

Außerdem sollte die in Abschnitt 5.5 begonnene sequentielle Analyse mit weiteren Daten fortgesetzt werden. Die dazu benötigten Daten sollten im Laufe des folgenden Jahres bereitgestellt werden. Dieser Schritt kann für zukünftige Auswertungen standardisiert werden, da das QiN Programm stetig neue Daten liefert. In Abschnitt 5.7 wurden eine mangelnde Homogenität der verschiedenen Datensätze angesprochen. Daher ist es interessant zu analysieren, ob diesem Einfluss begegnet werden kann, wenn statt der a posteriori Verteilung des ersten Schrittes eine modifizierte Verteilung als a

priori Verteilung eines zweiten Schrittes verwendet wird.

Schließlich ist zu beachten, dass die hier gewonnenen Erkenntnisse auf den beobachteten Daten aus den Patientenakten beruhen. Es ist nicht auszuschließen, dass wesentlich oder unwissentlich bestimmte Behandlungsmethoden bei besonders gesunden oder besonders kranken Patienten angewendet werden. Ein typisches Beispiel in diesem Zusammenhang ist die Erythropoetingabe. Diese wird vor allem bei Patienten mit einem niedrigen Hämoglobinwert, also besonders kranken Patienten angewendet. Eine hohe Erythropoetingabe ist daher mit einer hohen Mortalität assoziiert, ohne diese zu verursachen. Es ist daher angebracht, die abgeleiteten Behandlungsrichtlinien in einer kontrollierten Anwendungsstudie zu überprüfen.

Bei der Modellgestaltung ließe sich ebenfalls untersuchen, in wie weit sich zeitveränderliche Koeffizienten statt mit schrittweisen Funktionen besser mit Splines oder fraktionalen Polynomen darstellen lassen, wie es unter anderem Sauerbrei et al. (2007) anregen.

Weiterhin kann im Fall der Likelihood Schätzung eine Modellierung mit Baselinehazard angegangen werden. Damit ließe sich der Vergleich zwischen Bayesianischer und Likelihoodschätzung erleichtern. Hierzu bietet der von Wienke et al. (2005) vorgestellte Ansatz eine Möglichkeit. Die dazu benötigte funktionelle Annahme der Baselinehazard muss allerdings noch auf Richtigkeit geprüft werden.

Insgesamt ist es gelungen vielgestaltige Einflüsse auf die Mortalität unter Dialyse in einem Cox Modell zu analysieren. Dabei konnte gezeigt werden, dass Bayesianische Methoden plausible Parameter Schätzer liefern. Das sequentielle Verfahren hat sich an diesem Datensatz bewährt.

# Literaturverzeichnis

- Aalen, O. (1988): Heterogeneity in survival analysis. *Statistics in Medicine*, 7, 1121 – 1137.
- Abrahamowicz, M., MacKenzie, T. und Esdaile, J. (1996): Time-dependent hazard ratio: Modeling and hypothesis testing with application in lupus nephritis. *Journal of the American Statistical Association*, 91 (436), 1432 – 1439.
- AGEV (2001): Ernährung und Raum: Regionale und ethnische Ernährungsweisen in Deutschland. URL <http://www.agev.net/tagung2001/agev2001-gedrich+oltersdorf.pdf>. Zugriff am: 29.11.2011.
- Akaike, H. (1974): A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans. Automatic Control*, 19 (6), 716–723.
- Andersen, P., Klein, J. und Zhang, M. (1999): Testing for centre effects in multi-centre survival studies: A Monte Carlo comparison of fixed and random effects tests. *Statistics in Medicine*, 18 (12), 1489 – 1500.
- Arjas, E. (1998): A graphical method for assessing goodness-of-fit in Cox’s proportional hazard model. *Journal of the American Statistical Society*, 83, 204 – 212.
- Avram, M., Blaustein, D., Fein, P., Goel, N., Chattopadhyay, J. und Mittman, N. (2003): Hemoglobin predicts long-term survival in dialysis patients: A 15-year single-center longitudinal study and a correlation trend between prealbumin and hemoglobin. *Kidney International*, 64, 6 – 11.
- Beddhu, S., Pappas, L., Ramkumar, N. und Samore, M. (2003): Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14 (9), 2366 – 2372.



- Berger, U., Gerein, P., Ulm, K. und Schäfer, J. (2000): On the use of fractional polynomials in dynamic Cox models. *Technical report*, Sonderforschungsbereich 386. URL <http://epub.ub.uni-muenchen.de/1597/>. Zugriff am: 29.11.2011.
- Berger, U., Schäfer, J. und Ulm, K. (2003): Dynamic Cox modelling based on fractional polynomials: Time-variations in gastric cancer prognosis. *Statistics in Medicine*, 22 (7), 1163 – 1180.
- Best, N., Ickstadt, K. und Wolpert, R. (2000): Spatial poisson regression for health and exposure data measured at disparate resolutions. *Journal of the American Statistical Association*, 95 (452), 1076 – 1088.
- Block, G., Klassen, P., Lazarus, J., Ofsthun, N., Lowrie, E. und Chertow, G. (2004): Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15, 2208 – 2218.
- Bloembergen, W., Stannard, D., Port, F., Wolfe, R., Pugh, J., Jones, C., Greer, J., Golper, T. und Held, P. (1996): Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney International*, 50, 557 – 565.
- Box, G. und Tidwell, P. (1962): Transformation of the independent variables. *Technometrics*, 4, 531 – 550.
- Breslow, N. (1974): Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics*, 30, 89 – 99.
- Brooks, S. und Gelman, A. (1998): General methods for monitoring convergence of iterative simulations. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 4, 434 – 455.
- Carvalho, M., Henderson, R., Shimakura, S. und Sousa, I. (2003): Survival of hemodialysis patients: Modeling differences in risk of dialysis centers. *International Journal of Quality in Health Care*, 15 (3), 189 – 196.
- Casella, G. und George, E. (1992): Explaining the Gibbs-sampler. *The American Statistician*, 46, 167 – 174.
- Cox, D. R. (1972): Regression models and life-tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 34 (2), 248 – 275.

- Deutsche Diabetes Stiftung* (2008): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2008. URL [http://www.diabetes-deutschland.de/archiv/dokumente/DDU-Gesundheitsbericht\\_Diabetes\\_2008.pdf](http://www.diabetes-deutschland.de/archiv/dokumente/DDU-Gesundheitsbericht_Diabetes_2008.pdf). Zugriff am: 29.11.2011.
- Ducrocq, V. und Casella, G. (1996): A Bayesian analysis of mixed survival models. *Genetics Selection Evolution*, 28 (6), 505 – 529.
- Efron, B. (1977): The efficiency of Cox’s likelihood function for censored data. *Journal of the American Statistical Association*, 72, 557 – 595.
- Eilers, P. und Marx, B. (1996): Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Statistical Science*, 11, 89 – 121.
- Feldman, H., Joffe, M., Robinson, B., Knauss, J., Cizman, B., Guo, W., Franklin-Becker, E. und Faich, G. (2004): Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15 (6), 1623 – 1632.
- Gefand, A. E. und Smith, A. (1990): Sampling-based approaches to calculating marginal densities. *Journal of the American Statistical Association*, 85, 398 – 409.
- Gelman, A. und Rubin, D. (1992): Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Statistical Science*, 7, 457 – 511.
- Geman, S. und Geman, D. (1984): Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images. *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 6, 721 – 741.
- Gemeinsamer Bundesausschuss* (2005): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Sicherung der Qualität von Dialyse-Behandlungen (Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse). URL [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-53/RL\\_QS-Dialyse-neu-2006-04-18.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-53/RL_QS-Dialyse-neu-2006-04-18.pdf). Zugriff am: 29.11.2011.
- Giorgi, R., Abrahamowicz, M., Quantin, C., Bolard, P., Esteve, J., Gouvernet, J. und Faivre, J. (2003): A relative survival regression model using B-spline functions to model non-proportional hazards. *Statistics in Medicine*, 22 (17), 2767 – 2784.
- Glidden, D. und Vittinghoff, E. (2004): Modelling clustered survival data from multi-centre clinical trials. *Statistics in Medicine*, 23 (3), 369 – 388.

- Goodkin, D., Bragg-Gresham, J., Koenig, K., Wolfe, R., Akiba, T., Andreucci, V., Saito, A., Rayner, H., Kurokawa, K., Port, F., Held, P. und Young, E. (2003): Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Journal of the American Society of Nephrology*, 14 (12), 3270 – 3277.
- Grambsch, P. und Therneau, T. (1994): Proportional hazards tests in diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 81, 515 – 526.
- Grambsch, P., Therneau, T. und Fleming, T. (1995): Diagnostic plots to reveal functional form for covariates in multiplicative intensity models. *Biometrics*, 51 (4), 1469 – 1482.
- Gray, R. (1992): Flexible methods for analyzing survival data using splines, with applications to breast cancer prognosis. *Journal of the American Statistical Association*, 87 (420), 942 – 951.
- Gray, R. (1994): Spline-based tests in survival analysis. *Biometrics*, 50 (3), 640 – 652.
- Grenander, U. (1983): Tutorial in pattern theory. *Technical report*, Brown University.
- Hall, P. und Opsomer, J. (2005): Theory for penalised spline regression. *Biometrika*, 92 (1), 105 – 118.
- Hastie, T. und Tibshirani, R. (1990a): Exploring the nature of covariate effects in the proportional hazards model. *Biometrics*, 46 (4), 1005 – 1016.
- Hastie, T. und Tibshirani, R. (1990b): *Generalized Additive Models*. Chapman and Hall, New York.
- Hastings, W. (1970): Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications. *Biometrika*, 57, 97 – 109.
- Heinzel, H. und Kaider, A. (1997): Gaining more flexibility in Cox proportional hazards regression models with cubic spline functions. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 54 (3), 201 – 208.

- Held, P., Port, F., Wolfe, R., Stannard, D., Carroll, C., Daugirdas, J., Bloembergen, W., Greer, J. und Hakim, R. (1996): The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney International*, 50, 550 – 556.
- Herzog, C., Ma, J. und Collins, A. (1998): Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *New England Journal of Medicine*, 339 (12), 799 – 805.
- Hess, K. (1994): Assessing time-by-covariate interactions in proportional hazards regression models using cubic spline functions. *Statistics in Medicine*, 13 (10), 1045 – 1062.
- Hilsenbeck, S., Ravdi, P., de Moor, C., Chamness, G., Osborne, C. und Clark, G. (1998): Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 52, 227 – 237.
- Hosmer, D. und Lemeshow, S. (1999): *Regression modeling of time to event data*. Wiley, New York.
- Ibrahim, J., Chen, M. und Sinha, D. (2001): *Bayesian Survival Analysis*. Springer, New York.
- Johansen, K., Chertow, G., Jin, C. und Kutner, N. (2007): Significance of Frailty among Dialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18 (11), 2960 – 2967.
- Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J., Kilpatrick, R., McAllister, C., Shinaberger, C., Gjertson, D. und Greenland, S. (2005a): Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *American Journal of Kidney Diseases*, 46 (3), 489 – 500.
- Kalantar-Zadeh, K., Kuwae, N., Regidor, D., Kovesdy, C., Kilpatrick, R., Shinaberger, C., McAllister, C., Budoff, M., Salusky, I. und Kopple, J. (2006): Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney International*, 70, 771 – 780.

- Kalantar-Zadeh, K., Regidor, D., McAllister, C., Michael, B. und Warnock, D. (2005b): Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16 (10), 3070 – 3080.
- Kalbfleisch, J. D. und Prentice, R. L. (1973): Marginal likelihoods based on Cox's regression and life model. *Biometrika*, 60, 267 – 278.
- Karnofsky, D. und Burchenal, J. (1949): The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: C. MacLeod (ed.) *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, 196. Columbia University Press.
- Kattan, M., Reuter, V., Motzer, R., Katz, J. und Russo, P. (2001): A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *The Journal of Urology*, 166 (1), 63 – 67.
- Kauermann, G. (2005): Penalized spline smoothing in multivariable survival models with varying coefficients. *Computational Statistics and Data Analysis*, 49 (1), 169 – 186.
- Keller, F., Dress, H., Mertz, A. und Marckmann, G. (2007): Geld und Dialyse. *Medizinische Klinik*, 8 (102), 659 – 664.
- Klein, J. (1992): Semiparametric estimation of random effects using the Cox model based on the EM algorithm. *Biometrics*, 48 (3), 795 – 806.
- Klein, J. und Moeschberger, M. (1997): *Survival Analysis, Techniques for Censored and Truncated Data*. Springer, New York.
- Kotanko, P., Thijssen, S., Usvyat, L., Tashman, A., Kruse, A., Huber, C. und Levin, N. (2009): Temporal evolution of clinical parameters before death in dialysis patients: A new concept. *Blood Purification*, 27, 38 – 47.
- Leavey, S., Strawderman, R., Jones, C., Port, F. und Held, P. (1998): Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 31 (6), 997 – 1006.
- Li, H. und Luan, Y. (2005): Boosting proportional hazards models using smoothing splines, with applications to high-dimensional microarray data. *Bioinformatics*, 21 (10), 2403 – 2409.

- Li, Y. und Ryan, L. (2002): Modeling spatial survival data using semiparametric frailty models. *Biometrics*, 58 (2), 287 – 297.
- Lunn, D., Spiegelhalter, D., Thomas, A. und Best, N. (2009): The BUGS project: Evolution, critique and future directions. *Statistics in Medicine*, 28, 3049 – 3067.
- Ma, R., Krewski, D. und Burnett, R. (2003): Random effects Cox models: A Poisson modelling approach. *Biometrika*, 90 (1), 157 – 169.
- Marshall, M., Byrne, B., Kerr, P. und McDonald, S. (2006): Associations of hemodialysis dose and session length with mortality risk in Australian and New Zealand patients. *Kidney International*, 69, 1229 – 1236.
- Martinussen, T., Scheike, T., Skovgaard, I. und Matinerssen, T. (2002): Efficient estimation of fixed and time-varying covariate effects in multiplicative intensity models. *Scandinavian Journal of Statistics*, 29 (1), 57 – 74.
- McClellan, W., Stanwyck, D. und Anson, C. (1993): Social support and subsequent mortality among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 4 (4), 1028 – 1034.
- McCullagh, P. und Nelder, J. (1989): *Generalized Linear Models*. Chapman and Hall, Boca Raton.
- McGilchrist, C. und Aisbett, C. (1991): Regression with frailty in survival analysis. *Biometrics*, 47, 461 – 466.
- Medical Netcare GmbH (2008): Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss. URL [http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2845/2009-08-20\\_Jahresbericht2008-Dialyse\\_Bericht.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2845/2009-08-20_Jahresbericht2008-Dialyse_Bericht.pdf). Zugriff am: 29.11.2011.
- Metropolis, N., Rosenbluth, A., Rosenbluth, M., Teller, A. und Teller, E. (1953): Equations of state calculations by fast computing machines. *Journal of Chemical Physics*, 21, 1087 – 1092.
- Natarajan, L., Pu, M., Parker, B. A., Thomson, C. A., Caan, B. J., Flatt, S. W., Madlensky, L., Hajek, R. A., Al-Delaimy, W. K., Saquib, N., Gold, E. B. und Pierce, J. P. (2009): Time-varying effects of prognostic factors associated with disease-free survival in breast cancer. *American Journal of Epidemiology*, 169, 1463 – 1470.

- Nielsen, G., Gill, R., Andersen, P. und Sørensen, T. (1992): A counting process approach to maximum likelihood estimation in frailty models. *Scandinavian Journal of Statistics*, 19 (1), 25 – 43.
- O’Quigley, J. und Pessione, F. (1989): Score tests for homogeneity of regression effect in the proportional hazards model. *Biometrics*, 45 (1), 135 – 144.
- O’Sullivan, F. (1988): Nonparametric estimation of relative risk using splines and cross-validation. *SIAM Journal on Scientific and Statistical Computing*, 9 (3), 531 – 542.
- Owen, W. F., Chertow, G. M., Lazarus, J. M. und Lowrie, E. G. (1998): Dose of hemodialysis and survival: Differences by race and sex. *Journal of the American Medical Association*, 280 (20), 1764 – 1768.
- Peto, R. (1972): Rank tests of maximal power against Lehmann–type alternatives. *Biometrika*, 59, 472 – 475.
- Port, F. K., Ashby, V. B., Dhingra, R. K., Roys, E. C. und Wolfe, R. A. (2002): Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13 (4), 1061 – 1066.
- Prentice, R., Williams, B. und Peterson, A. (1981): On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika*, 68, 373 – 379.
- QuaSi-Niere* (2007): Nierenersatztherapie in Deutschland. URL [http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht\\_2006-2007.pdf](http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf). Zugriff am: 29.11.2011.
- R Development Core Team (2007): *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, version 2.13.0 edition. URL <http://www.R-project.org>. ISBN 3-900051-07-0.
- Rabbat, C., Thorpe, K., Russel, J. und Churchill, D. (2000): Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11 (5), 917 – 922.
- Rayner, H., Pisoni, R., Bommer, J., Canaud, B., Hecking, E., Locatelli, F., Piera, L., Bragg-Gresham, J., Feldman, H., Goodkin, D., Gillespie, B., Wolfe, R., Held, P.

- und Port, F. (2004): Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: Results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19, 108 – 120.
- Regidor, D., Kopple, J., Kovesdy, C., Kilpatrick, R., McAllister, C., Aronovitz, J., Greenland, S. und Kalantar-Zadeh, K. (2006): Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17 (4), 1181 – 1191.
- Roberts, G., Rosenthal, J. und Schwartz, P. (1998): Convergence properties of perturbed Markov chains. *Journal of Applied Probability*, 35, 1 – 11.
- Romero-Corral, A., Montori, V., Somers, V., Korinek, J., Thomas, R., Allison, T., Mookadam, F. und Lopez-Jimenez, F. (2006): Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: A systematic review of cohort studies. *Lancet*, 368, 666 – 678.
- Royston, P. und Altman, D. (1994): Regression using fractional polynomials of continuous covariates: Parsimonious parametric modelling. *Applied Statistics*, 43, 429 – 467.
- Royston, P., Ambler, G. und Sauerbrei, W. (1999): The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *International Journal of Epidemiology*, 28 (5), 964 – 974.
- Royston, P., Reitz, M. und Atzpodien, J. (2006): An approach to estimating prognosis using fractional polynomials in metastatic renal carcinoma. *British Journal of Cancer*, 94, 1785 – 1788.
- Royston, P. und Sauerbrei, W. (2005): Building multivariable regression models with continuous covariates in clinical epidemiology with an emphasis on fractional polynomials. *Methods of Information in Medicine*, 44, 561 – 571.
- Royston, P. und Sauerbrei, W. (2006): Improving the robustness of fractional polynomial models by preliminary covariate transformation: A pragmatic approach. *Computational Statistics and Data Analysis*, 51 (9), 4240 – 4253.



- Sargent, D. (1997): A flexible approach to time-varying coefficients in the Cox regression setting. *Lifetime Data Analysis*, 3 (1), 13 – 25.
- Sargent, D. (1998): A general framework for random effects survival analysis in the Cox proportional hazards setting. *Biometrics*, 54 (4), 1486 – 1497.
- Sasieni, P. (2005): *Cox Regression Model*, Kapitel 2, 1280 – 1294. John Wiley and Sons, Ltd.
- Sauerbrei, W., Royston, P., Bojar, H., Schmoor, C. und Schumacher, M. (1999): Modelling the effects of standard prognostic factors in node-positive breast cancer. German Breast cancer Study Group (GBSG). *British Journal of Cancer*, 79, 1752 – 1760.
- Sauerbrei, W., Royston, P. und Look, M. (2007): A new proposal for multivariable modelling of time-varying effects in survival data based on fractional polynomial time-transformation. *Biometrical Journal*, 49 (3), 453 – 473.
- Schemper, M. und Stare, J. (1996): Explained variation in survival analysis. *Statistics in Medicine*, 15, 1999 – 2012.
- Schönfeld, D. (1982): Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*, 69, 239 – 241.
- Scribner, B. und Oreopoulos, D. (2002): The hemodialysis product (HDP): A better index of dialysis adequacy than Kt/V. *Dialysis and Transplantation*, 31, 13 – 15.
- Sinha, D. und Dey, D. (1997): Semiparametric Bayesian analysis of survival data. *Journal of the American Statistical Association*, 92 (439), 1195 – 1212.
- Spiegelhalter, D., Best, N., Carlin, B. und Van Der Linde, A. (2002): Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 64 (4), 583–639.
- Stack, A., Molony, D., Rives, T., Tyson, J. und Murthy, B. (2005): Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *American Journal of Kidney Diseases*, 45 (4), 690 – 701.
- Statistisches Bundesamt (2006): Bevölkerung Deutschlands bis 2050. URL <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/>

- Presse/pk/2006/Bevoelkerungsentwicklung/bevoelkerungsprojektion2050, property=file.pdf. Zugriff am: 29.11.2011.
- Statistisches Bundesamt* (2008): Bevölkerung 2008 nach Bildungsabschluss und Altersgruppen in Deutschland. URL <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Tabellen/Content100/BildungsabschlussAlterAS,templateId=renderPrint.psml>. Zugriff am: 29.11.2011.
- Statistisches Bundesamt* (2009): Statistisches Jahrbuch 2009. URL <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/SharedContent/0effentlich/AI/IC/Publikationen/Jahrbuch/Bevoelkerung,property=file.pdf>. Zugriff am: 29.11.2011.
- Teng, M., Wolf, M., Lowrie, E., Ofsthun, N., Lazarus, J. und Thadhani, R. (2003): Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *New England Journal of Medicine*, 349, 446 – 456.
- Teng, M., Wolf, M., Ofsthun, M., Lazarus, J., Hernan, M., Camargo, C. und Thadhani, R. (2005): Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: A historical cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16 (4), 1115 – 1125.
- Therneau, T. und Grambsch, P. (2000): *Modelling Survival Data, Extending the Cox Model*. Springer.
- Therneau, T. und Lumley, T. (2011): *survival: Survival analysis, including penalised likelihood..* R package version 2.34.
- Thierney, L. (1995): A note on Metropolis–Hastings kernels for general state spaces. *Technical report*, University of Minnesota.
- Thomas, A., O’Hara, B., Ligges, U. und Sturtz, S. (2006): Making BUGS open. *R News*, 6 (1), 12 – 17. URL <http://cran.r-project.org/doc/Rnews/>. Zugriff am: 29.11.2011.
- USRDS (2007): 2007 annual data report (ADR) text based appendix A. URL <http://www.usrds.org/atlas07.aspx>. Zugriff am: 29.11.2011.

- USRDS (2008): 2008 ADR/reference tables (Medicare only). URL <http://www.usrds.org/atlas08.aspx>. Zugriff am: 29.11.2011.
- Vaida, F. und Xu, R. (2000): Proportional hazards model with random effects. *Statistics in Medicine*, 19 (24), 3309 – 3324.
- Venables, W. N. und Ripley, B. D. (2002): *Modern Applied Statistics with S*. New York: Springer, 4th edition. URL <http://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4>.
- Wagner, G. G., Frick, J. R. und Schupp, J. (2007): The German socio-economic panel study (SOEP): Scope, evolution and enhancements. *Schmollers Jahrbuch*, 127 (1), 139 – 169.
- Wienke, A., Arbeev, K., Locatelli, I. und Yashin, A. (2005): A comparison of different bivariate correlated frailty models and estimation strategies. *Mathematical Biosciences*, 198 (1), 1 – 13.
- Wiggins, K., Rumpsfeld, M., Hawley, C., O’Shea, A., Isbel, N., Campbell, S. und Johnson, D. (2007): Baseline and time-averaged fluid removal affect technique survival in peritoneal dialysis in a non-linear fashion. *Nephrology*, 12 (3), 218 – 223.
- Winnett, A. und Sasieni, P. (2001): A note on scaled Schoenfeld residuals for the proportional hazards model. *Biometrika*, 88 (2), 565 – 571.
- Yeun, J., Levine, R., Mantadilok, V. und Kaysen, G. (2000): C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 35 (3), 469 – 476.
- Zager, P., Nikolic, J., Brown, R., Campbell, M., Hunt, W., Peterson, D., van Stone, J., Levey, A., Meyer, K., Klag, M., Johnson, H., Clark, E., Sadler, J. und Teredesai, P. (1998): „U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*, 54, 561 – 569.
- Zimmermann, J., Herrlinger, S., Pruy, A., Metzger, T. und Wanner, C. (1999): Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*, 55, 648 – 658.

# Anhang

# Anhang A

## Tabellarische Übersicht der Variablen

Variable	Einheit / Ausprägung
Alter	Jahre
Inzidenz	Ja / <b>Nein</b>
Geschlecht	<b>Männlich</b> / Weiblich
Diabetes Mellitus	Ja / <b>Nein</b> / Unbekannt
Nationalität	<b>Deutsch</b> / Nicht Deutsch
Schulabschluss	<b>Hauptschulabschluss</b> Realschulabschluss Abitur / Fachhochschulreife Universitätsabschluss kein Bildungsabschluss sonstiger Schulabschluss Schulabschluss unbekannt
Raucher	<b>Ja</b> / Nein / Unbekannt
Karnofski Index	einheitenlos
Familienstatus	<b>verheiratet</b> / Ledig / geschieden verwitwet / getrennt lebend

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung von vorheriger Seite	
Variable	Einheit / Ausprägung
	unbekannt
Sport	<b>Ja</b> / Nein / Unbekannt
Dialysedauer	h
systolisch Blutdruck vor Dialyse	mmHg
Puls vor	mmHg
Herzfrequenz	1/min
Blutfluss	ml/min
Dialysatfluss	<b>Standard</b> / Erhöht / Ge- ring
Gewicht	kg
HDP	h / Woche <sup>2</sup>
Dialysefrequenz	1 / Woche
Kt/V sp	einheitenlos
Harnstoff vor	mg/dl
Harnstoff nach	mg/dl
Harnstoffreduktion	%
Hämoglobin	g/dl
Phosphat	mmol/l
Kalzium	mmol/l
Kalziumphosphat	mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>
CRP	mg/l
Ferritin	μ g/l
Transferrinsättigung	%
PtH intakt	pg/ml
Epodosis	I.E.
Albumin	g/l
Shunttyp	<b>AVF</b> / AVG / ZVK
Fortsetzung auf nächster Seite	

---

Fortsetzung von vorheriger Seite

---

Variable	Einheit / Ausprägung
----------	----------------------

---

Tabelle A.1: Beobachtete Variable und Einheiten oder Ausprägungen, mit Ausprägungen die als Baseline festgelegt werden fett hervorgehoben

# Anhang B

## Formeln und Definitionen

$$\begin{aligned} Kt/V_{sp} = & -\log((Hst_{nD}/Hst_{vD}) - (0.008 * t)) \\ & + (4 - (3.5 \times (Hst_{nD}/Hst_{vD}))) \times (Gew_{vD} - Gew_{nD})/Gew_{nD} \quad (\text{B.1}) \end{aligned}$$

mit  $Hst_{nD}$  bzw.  $Hst_{vD}$  als den Harstoffwerten nach bzw. vor der Dialyse im Blut in  $mmol/l$ .  $Gew_{vD}$  bzw.  $Gew_{nD}$  als das Gewicht des Patienten vor bzw. nach der Dialyse in kg und  $t$  als der Dauer der Dialysesitzung in Minuten.

### Definition B.1

Ein stochastischer Prozess ist eine Familie von Zufallsvariablen  $\Psi = \{\Psi(t) : t \in \Gamma\}$  über einem Raum  $\Gamma$ ; beide definiert auf dem gleichen Wahrscheinlichkeitsraum  $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$ . Dabei ist  $\Gamma$  meist die Zeit, also  $[0, \infty)$  in dieser Arbeit.

### Definition B.2

Sei  $\{\mathfrak{F}_t : t \geq 0\}$  eine aufsteigende Familie von sub- $\sigma$ -Algebren über der  $\sigma$ -Algebra  $\mathfrak{F}$ : es gilt also:  $\forall s < t$  gilt:  $\mathfrak{F}_s \subset \mathfrak{F}_t$ . Dann ist  $\mathfrak{F}_t$  eine Filtration.

### Definition B.3

Ein Zählprozess ist ein stochastischer Prozess  $\{N(t) : t \geq 0\}$  auf einer Filtration  $\{\mathfrak{F}_t : t \geq 0\}$  mit  $N(0) = 0$  und  $N(\infty) < \infty$  f.s. . Mit Wahrscheinlichkeit eins ist  $N(t)$  rechtsstetig, stückweise konstant und hat nur Sprünge von der Höhe +1.



# Anhang C

## Graphiken zu nichtlinearen Einflüssen

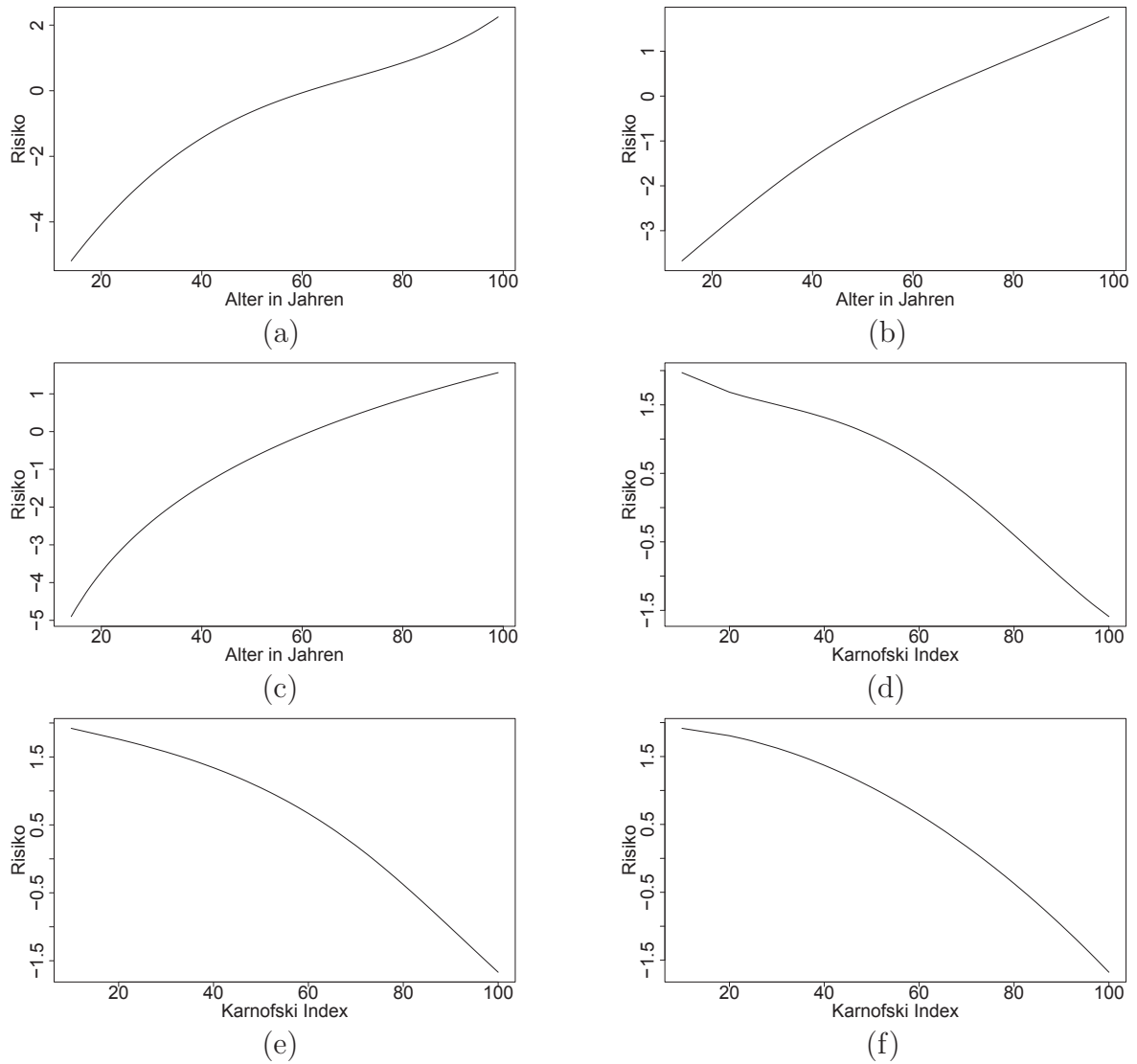


Abbildung C.1: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für das Alter (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline, (c) fraktionales Polynom ( $\log(x)$ ) und den Karnofski Index (d) Polynom 4. Grades, (e) Spline und (f) fraktionales Polynom ( $x^2$ )

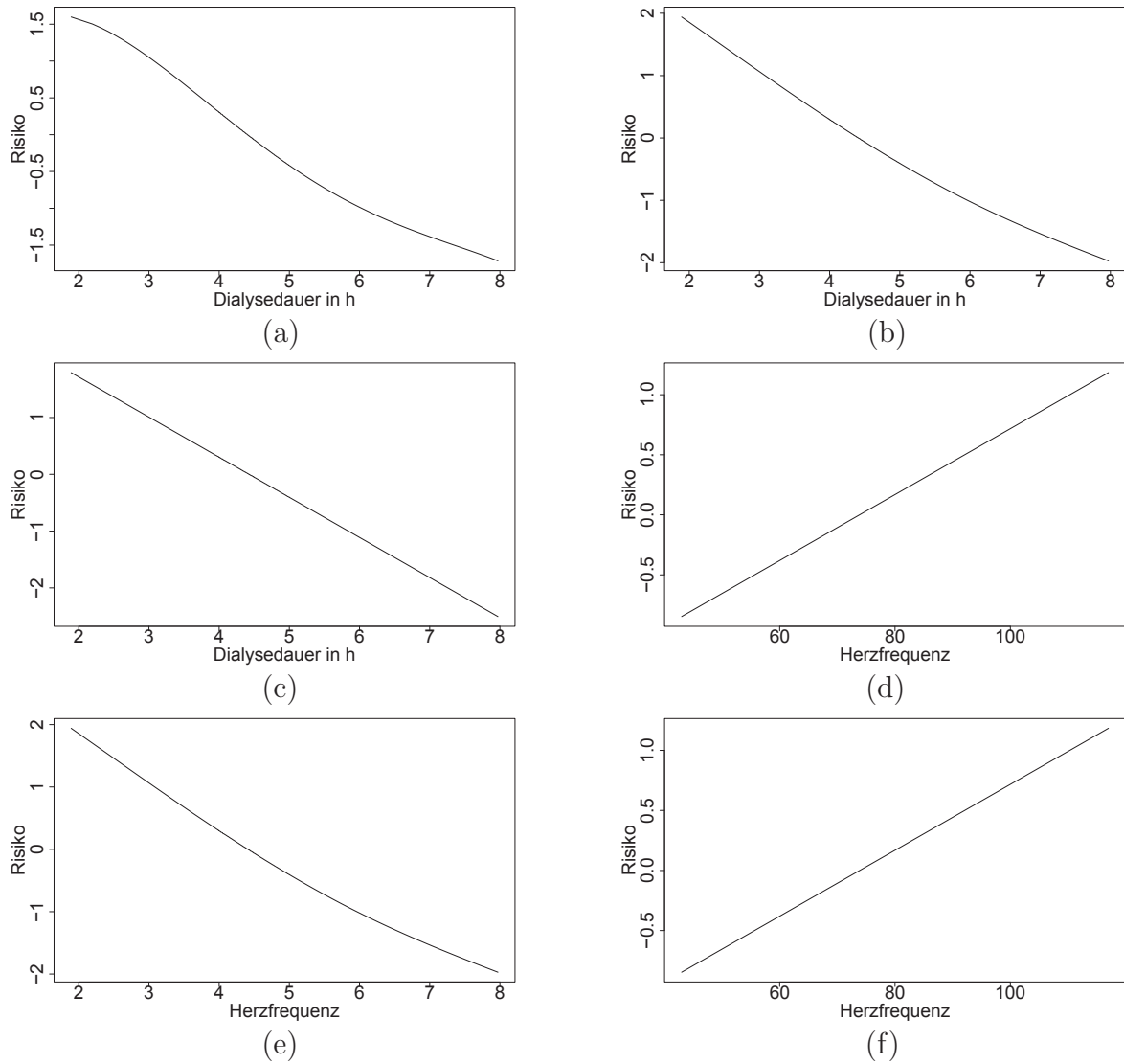


Abbildung C.2: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für die Dialysedauer (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline, (c) fraktionales Polynom ( $x$ ) und die Herzfrequenz (d) Polynom 4. Grades, (e) Spline und (f) fraktionales Polynom ( $x$ )

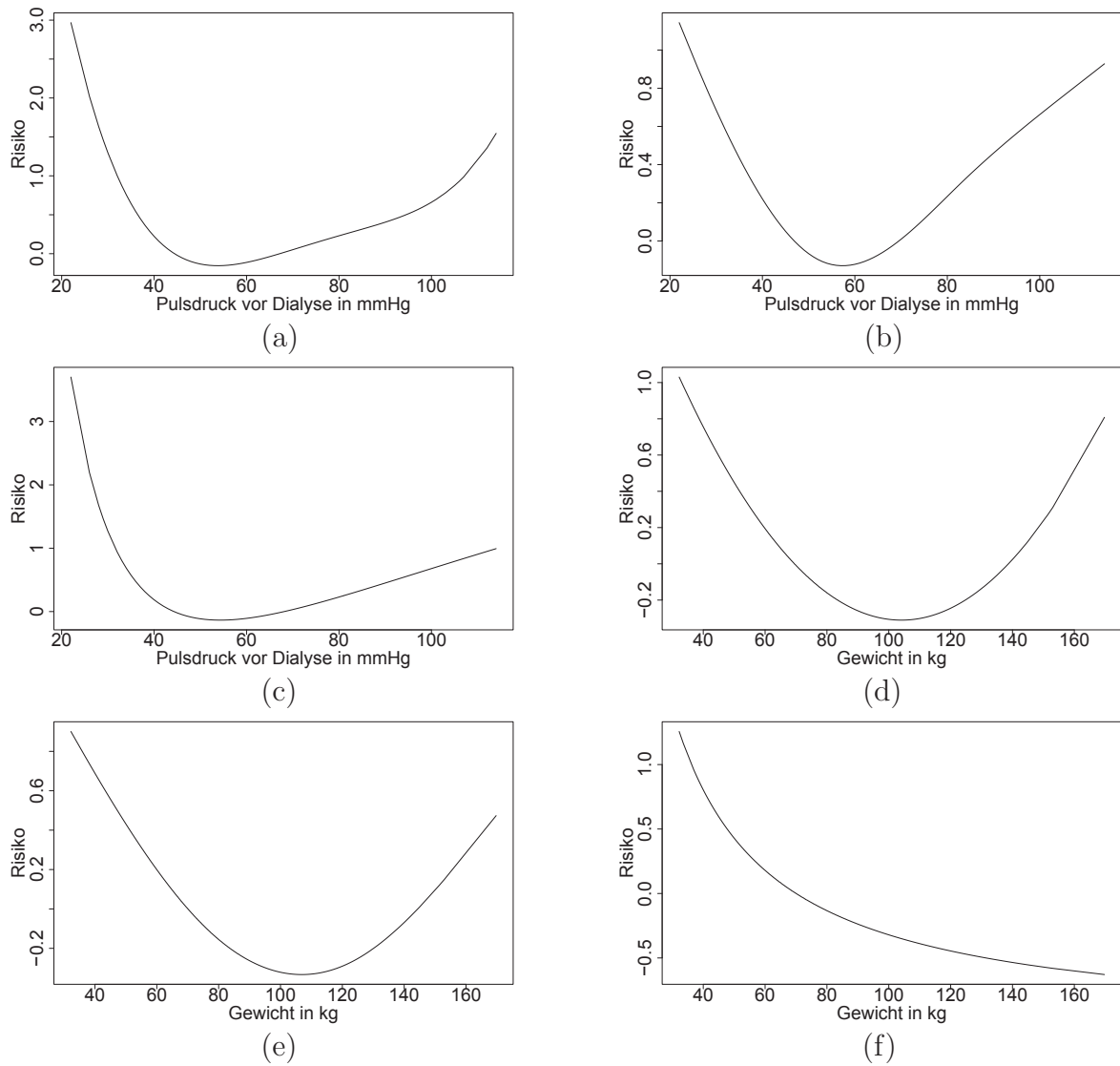


Abbildung C.3: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für den Pulsdruck vor Dialyse (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline, (c) fraktionales Polynom ( $1/x1/\sqrt{x}$ ) und das Gewicht (d) Polynom 4. Grades, (e) Spline und (f) fraktionales Polynom ( $1/x$ )

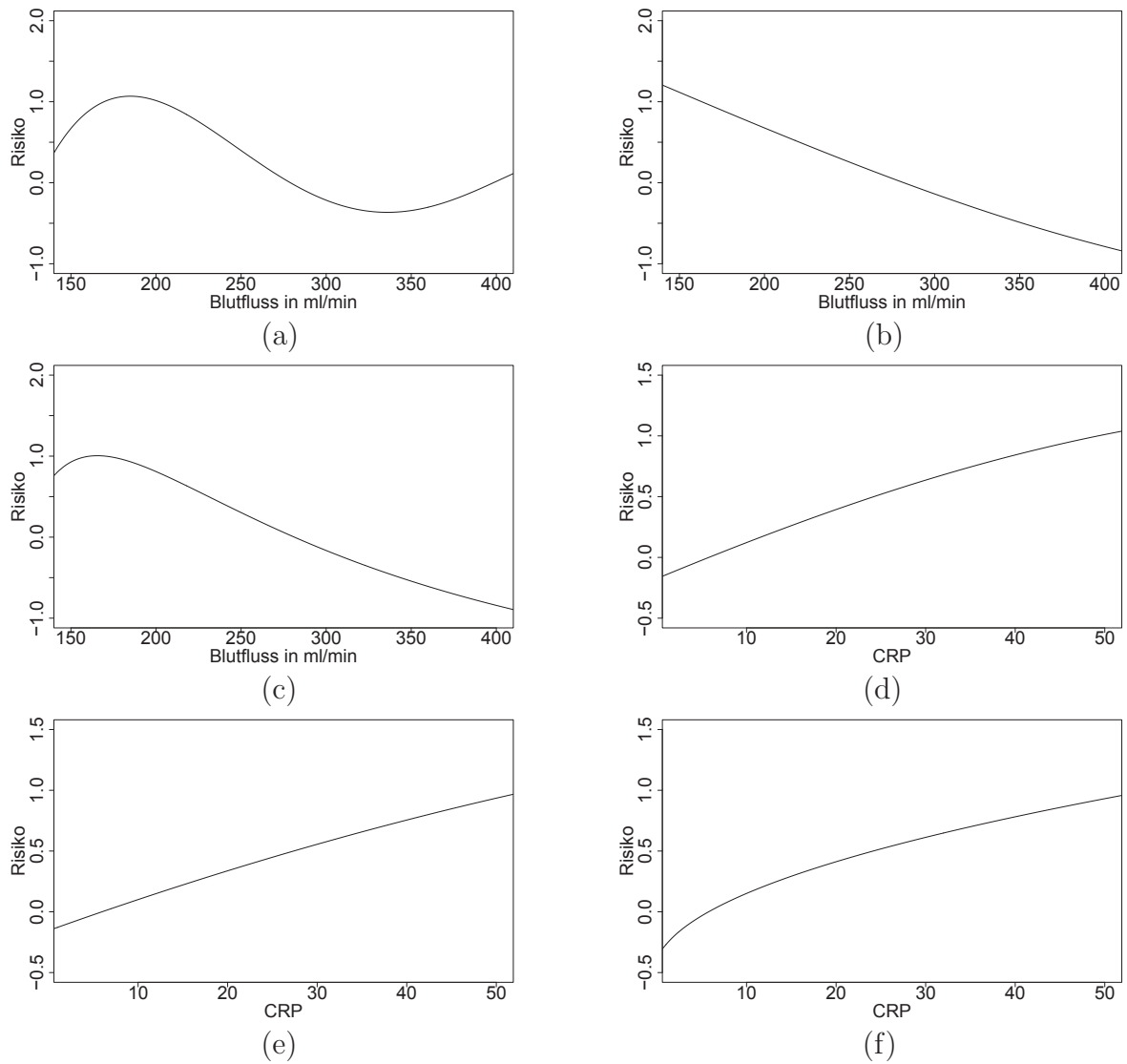


Abbildung C.4: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für den Blutfluss (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline, (c) fraktionales Polynom ( $1/x^2 \log(1/x^2)$ ) und das CRP (d) Polynom 4. Grades, (e) Spline und (f) fraktionales Polynom ( $1/x^2 \sqrt{x}$ )

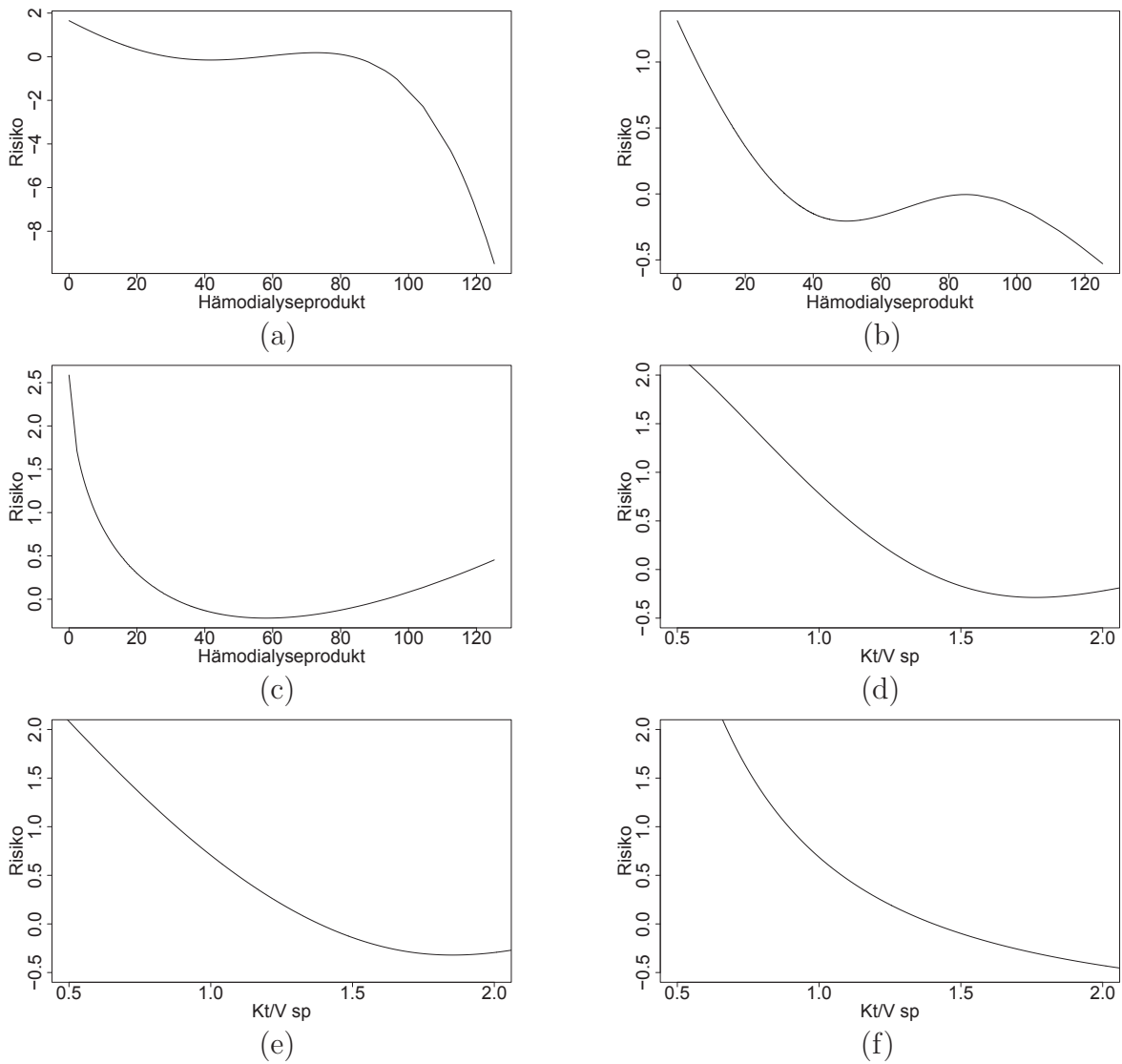


Abbildung C.5: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für das Hämodialyseprodukt (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline, (c) fraktionales Polynom ( $1/x^2x$ ) und das Kt/V sp (d) Polynom 4. Grades, (e) Spline und (f) fraktionales Polynom ( $1/x^2\log(1/x^2)$ )

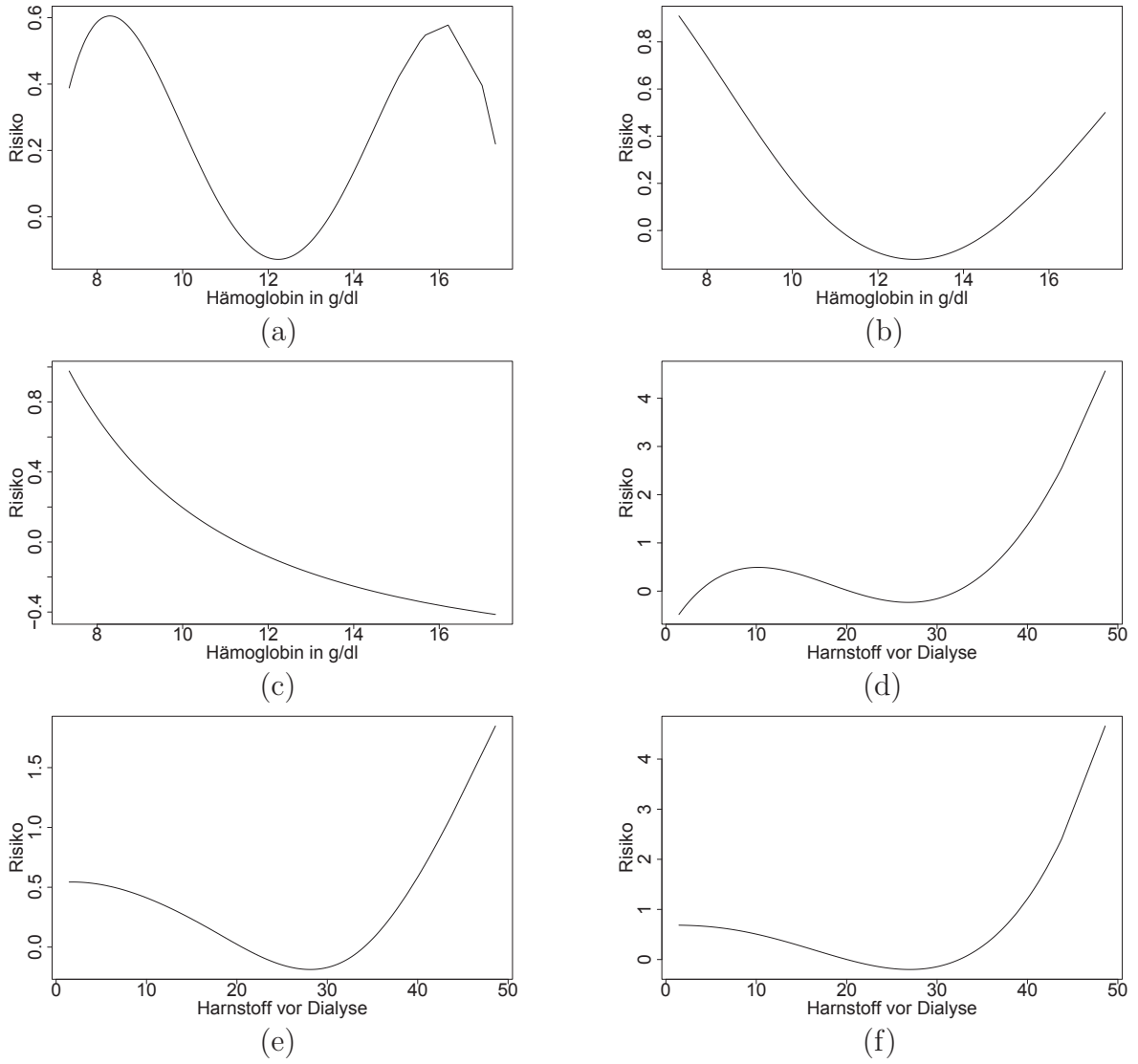


Abbildung C.6: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für das Hämoglobin (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline, (c) fraktionales Polynom ( $1/x^2$ ) und den Harnstoff vor Dialyse (d) Polynom 4. Grades, (e) Spline und (f) fraktionales Polynom ( $x^3 \log(x^3)$ )

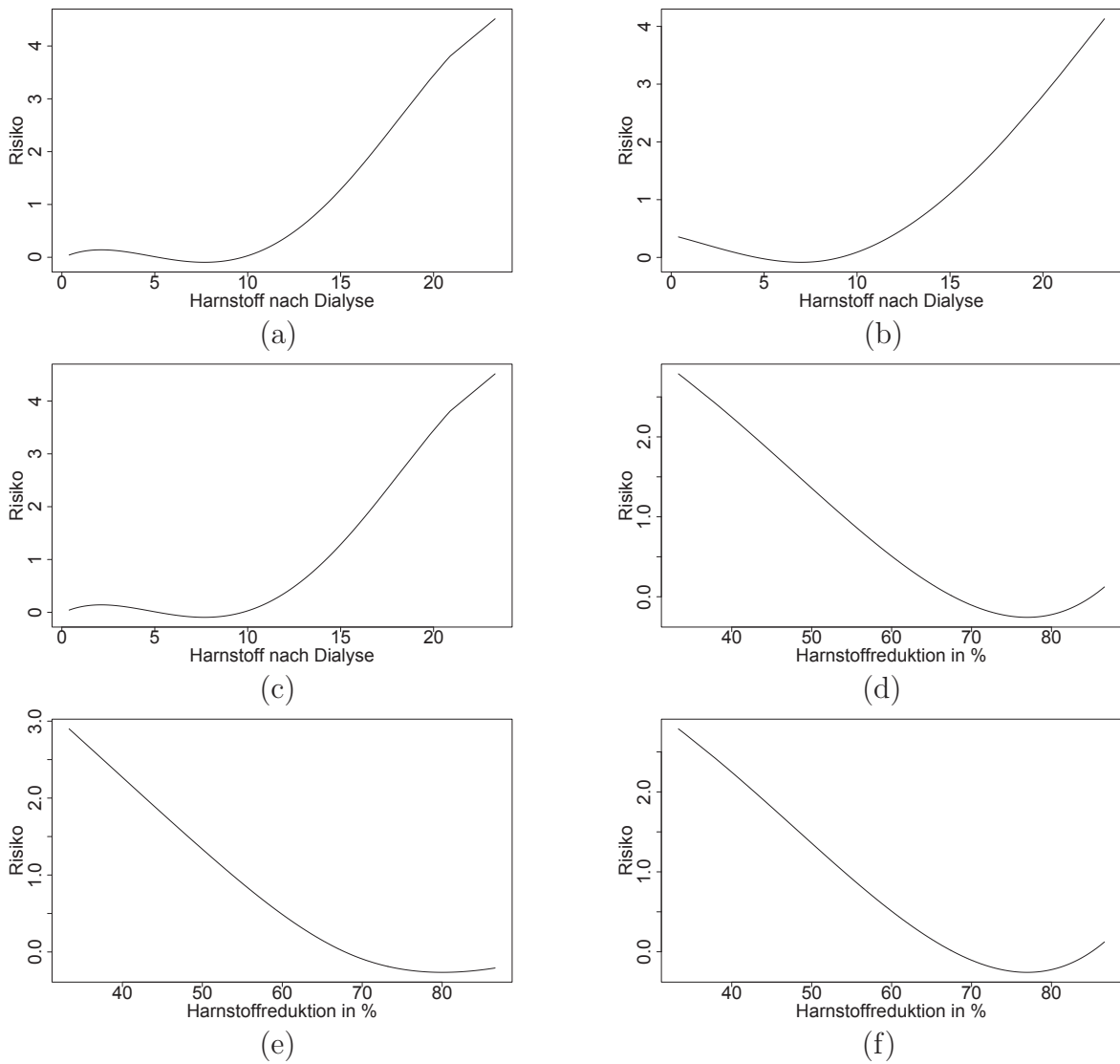


Abbildung C.7: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für den Harnstoff nach Dialyse (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline, (c) fraktionales Polynom ( $x^2 \log(x^2)$ ) und die Harnstoffreduktion (d) Polynom 4. Grades, (e) Spline und (f) fraktionales Polynom ( $x^3 \log(x^3)$ )



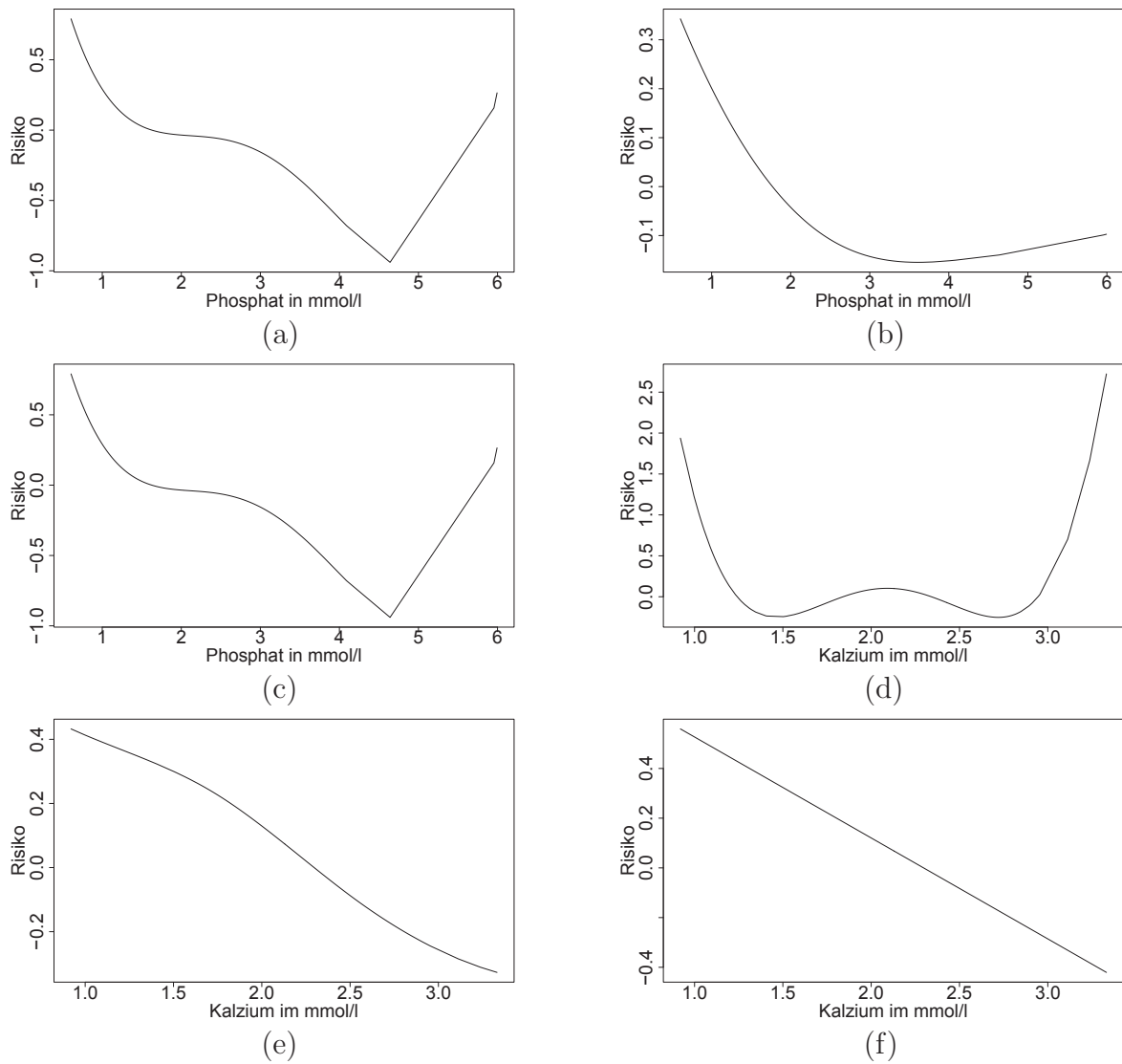


Abbildung C.8: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für das Phosphat (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline, (c) fraktionales Polynom ( $x$ ) und das Kalzium (d) Polynom 4. Grades, (e) Spline und (f) fraktionales Polynom ( $x$ )

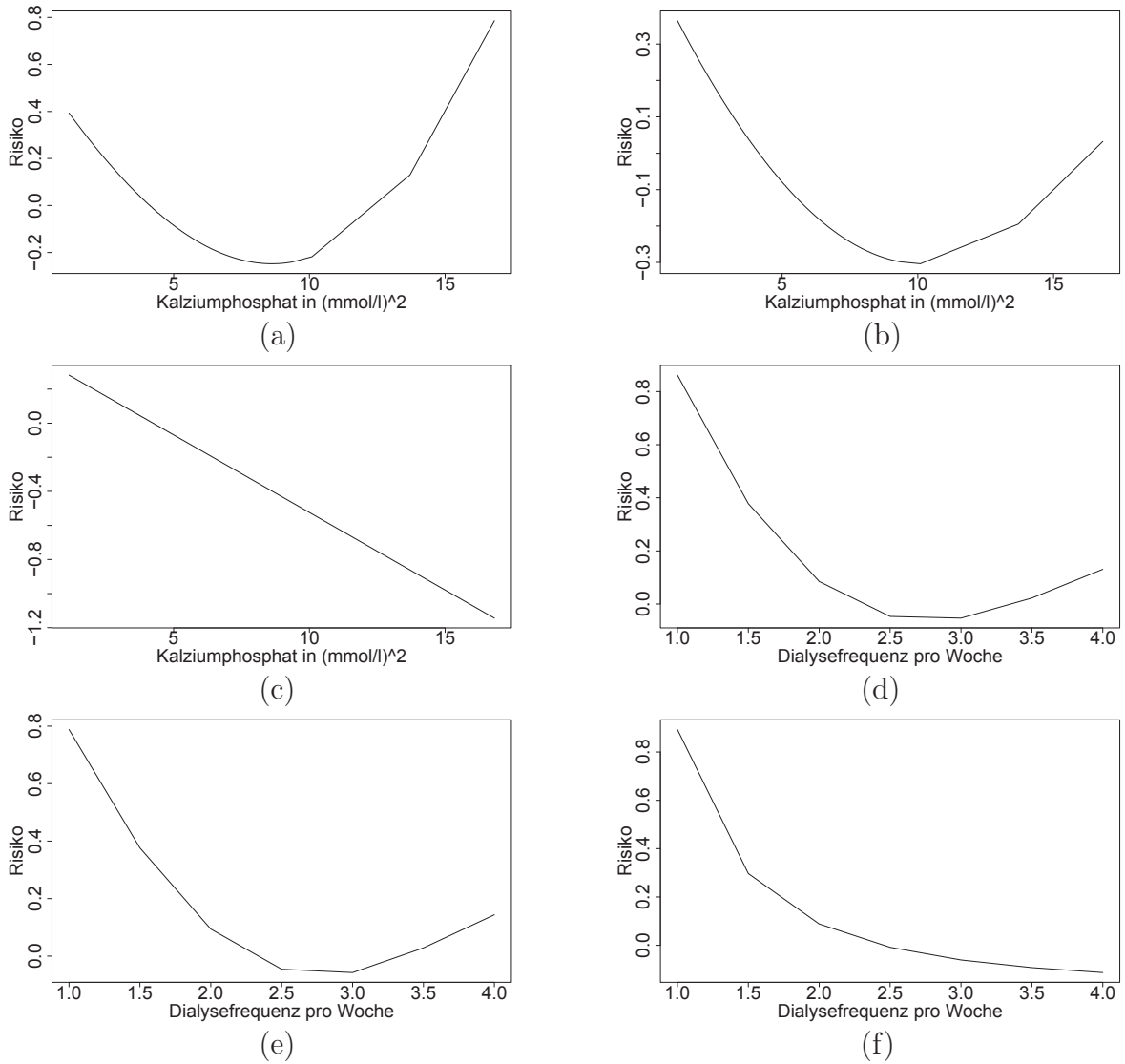
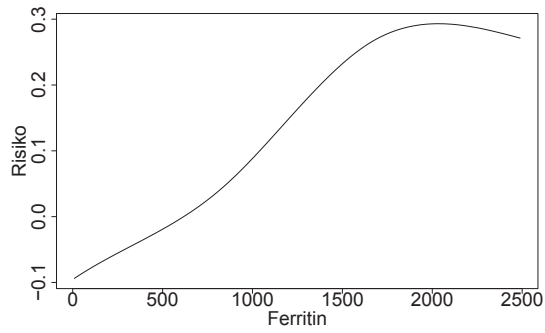
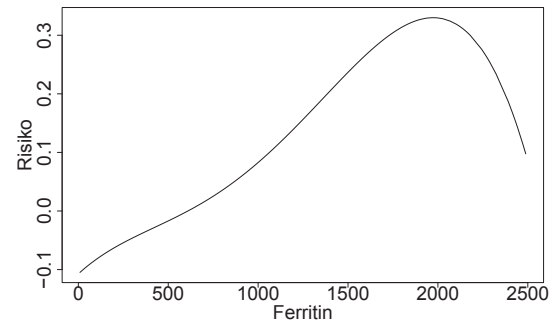


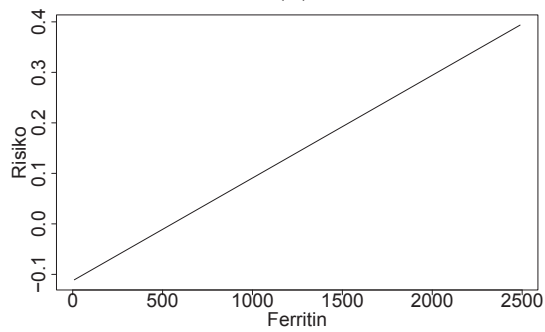
Abbildung C.9: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für das Kalziumphosphat (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline, (c) fraktionales Polynom ( $x$ ) und die Dialysefrequenz (d) Polynom 4. Grades, (e) Spline und (f) fraktionales Polynom ( $1/x^2$ )



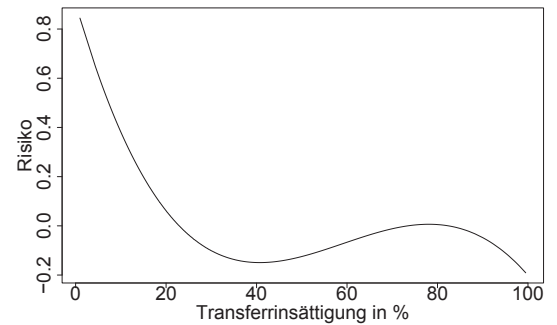
(a)



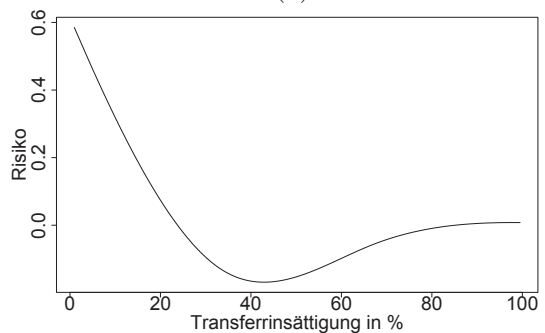
(b)



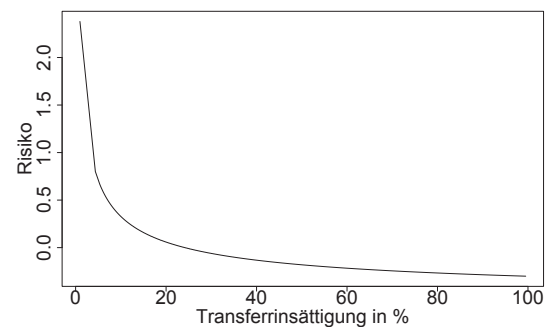
(c)



(d)

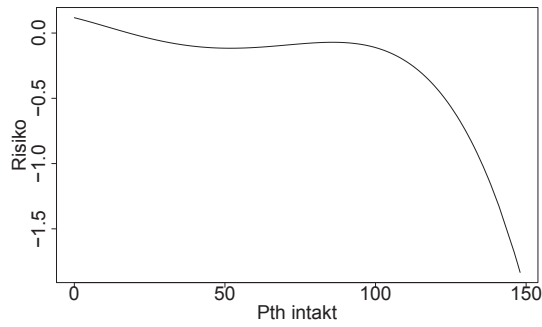


(e)

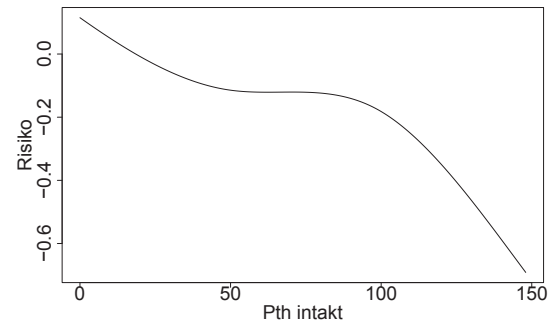


(f)

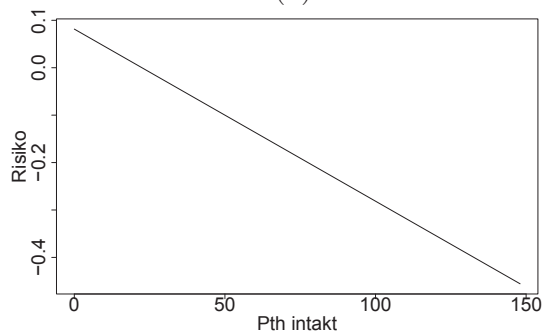
Abbildung C.10: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für das Ferritin (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline, (c) fraktionales Polynom ( $x$ ) und die Transfer- rinsättigung (d) Polynom 4. Grades, (e) Spline und (f) fraktionales Polynom ( $1/\sqrt{x}$ )



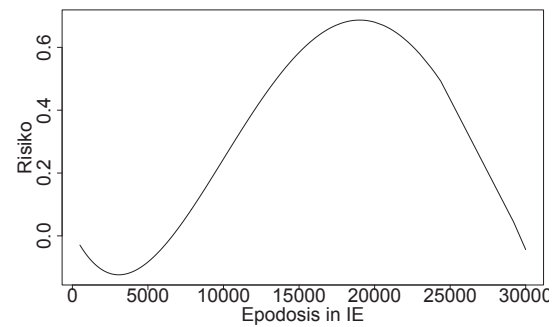
(a)



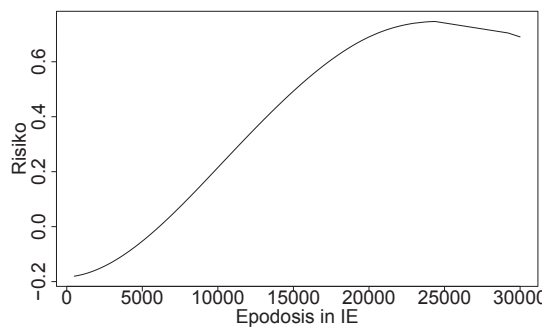
(b)



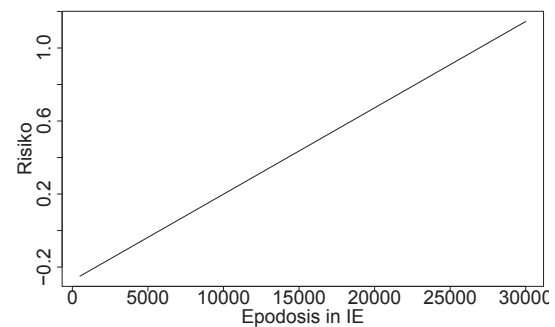
(c)



(d)



(e)



(f)

Abbildung C.11: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für das Pth intakt (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline, (c) fraktionales Polynom ( $x$ ) und die Epodosis (d) Polynom 4. Grades, (e) Spline und (f) fraktionales Polynom ( $x$ )

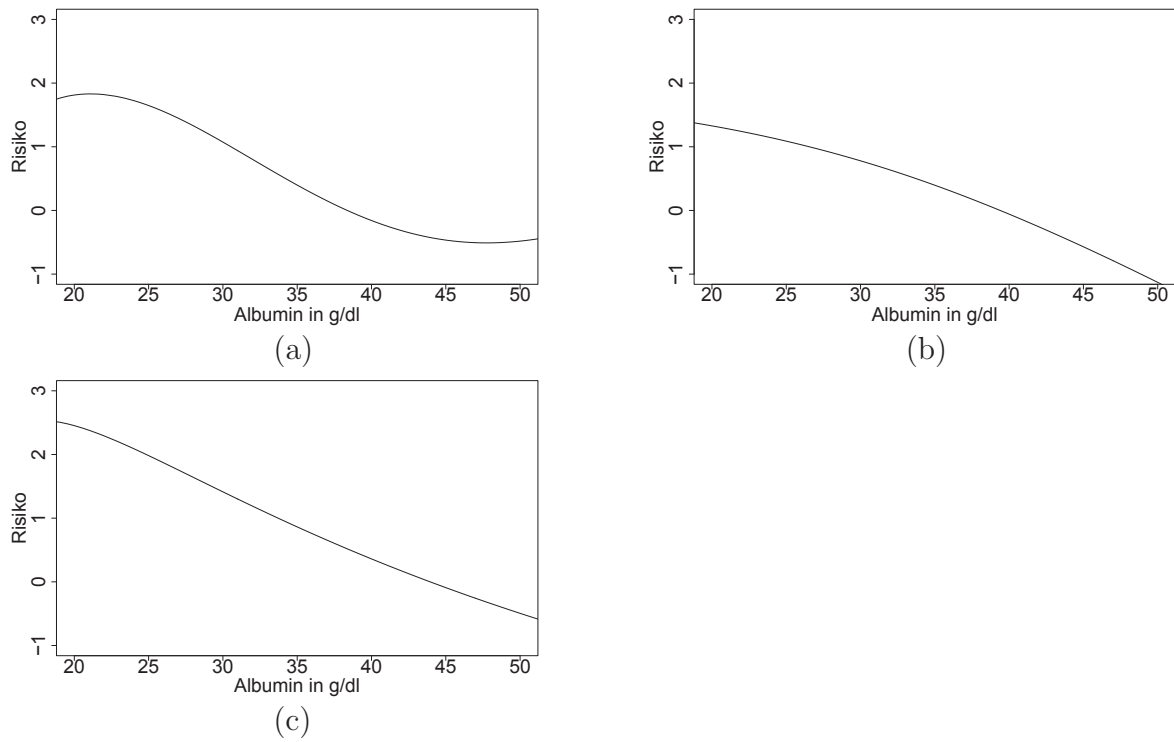


Abbildung C.12: Graphische Darstellung der nichtlinearen Schätzung für das Albumin  
 (a) Polynom 4. Grades, (b) Spline und (c) fraktionales Polynom  $(\log(x)\log(x)^2)$

## Anhang D

### Graphiken zur Autokorrelation

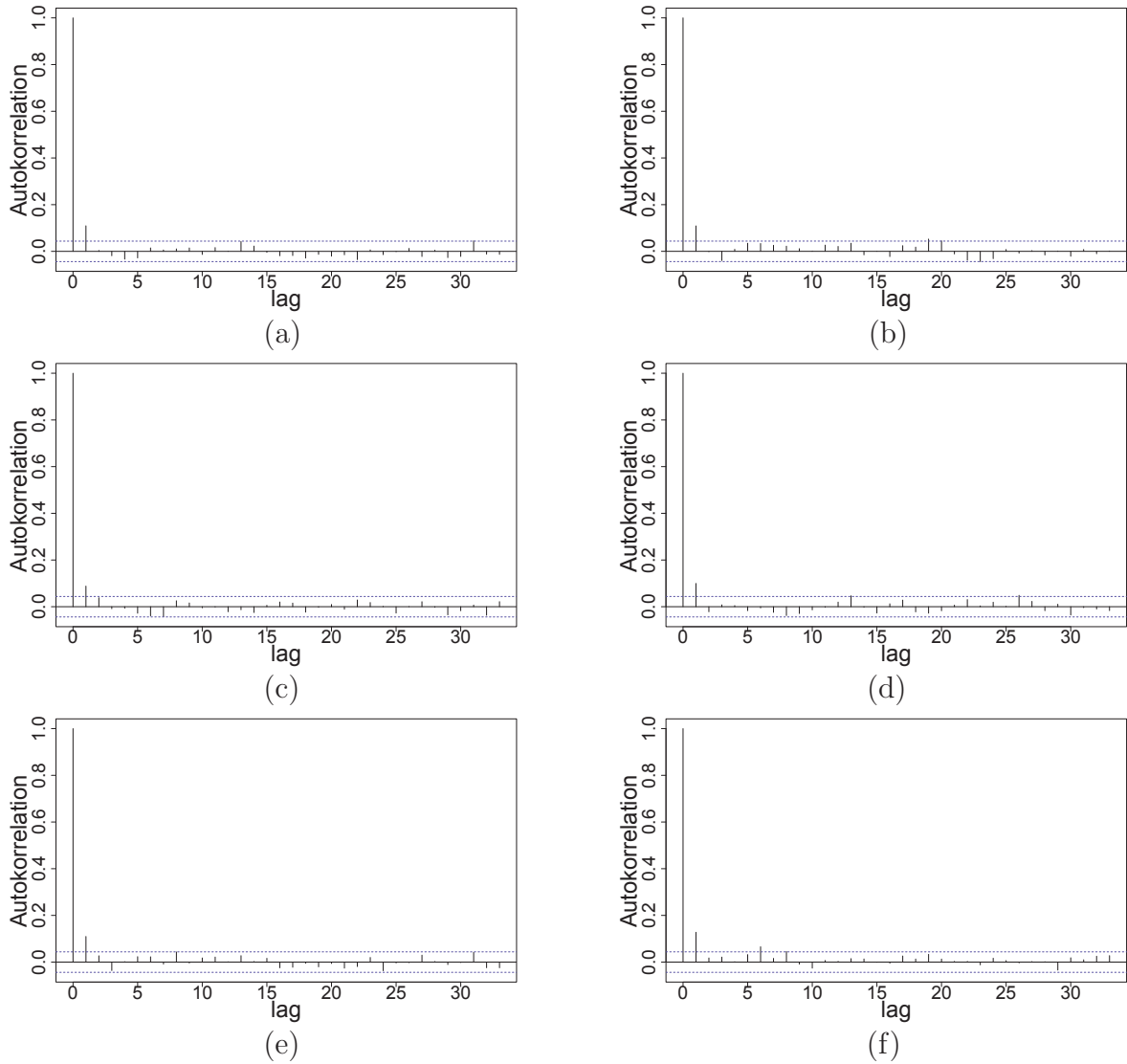
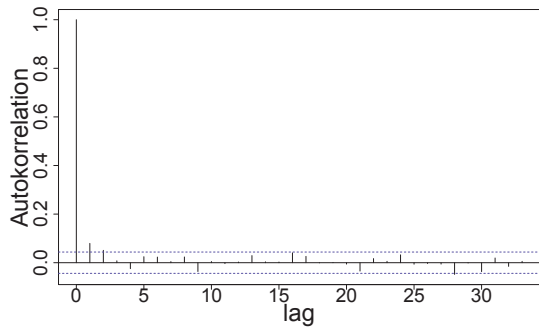
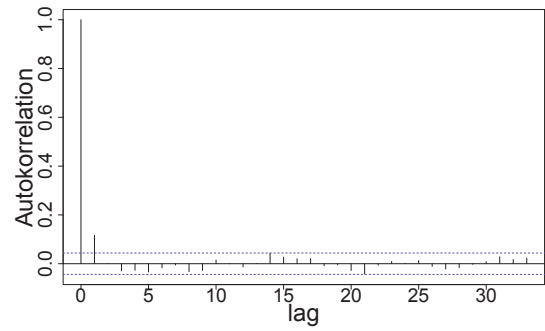


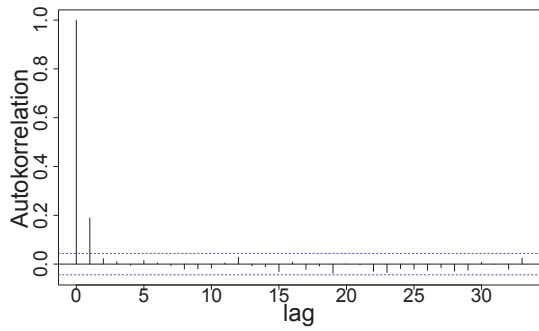
Abbildung D.1: Autokorrelation für Schulabschluss: Realschulabschluss (a) Kette 1, (b) Kette 2 , Abitur (c) Kette 1, (d) Kette 2 und Fachhochschulreife (e) Kette 1, (f) Kette 2



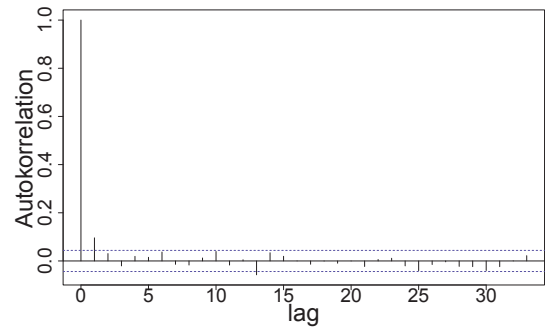
(a)



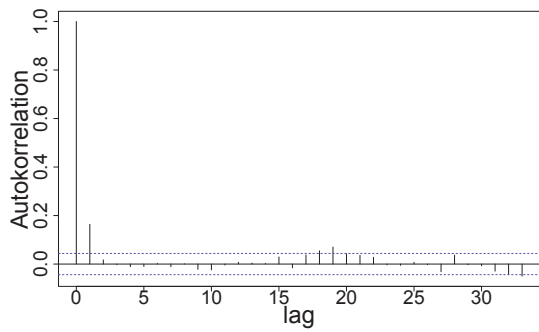
(b)



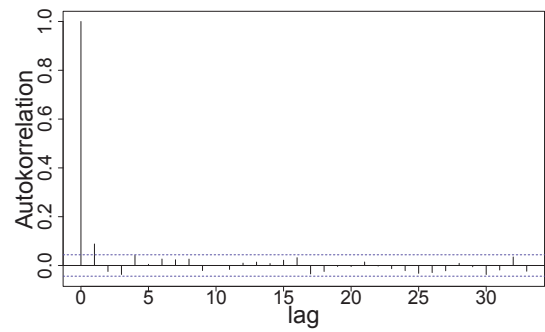
(c)



(d)



(e)



(f)

Abbildung D.2: Autokorrelation für Universitätsabschluss (a) Kette 1, (b) Kette 2, kein Bildungsabschluss (c) Kette 1, (d) Kette 2 und Sonstiger Schulabschluss (e) Kette 1, (f) Kette 2



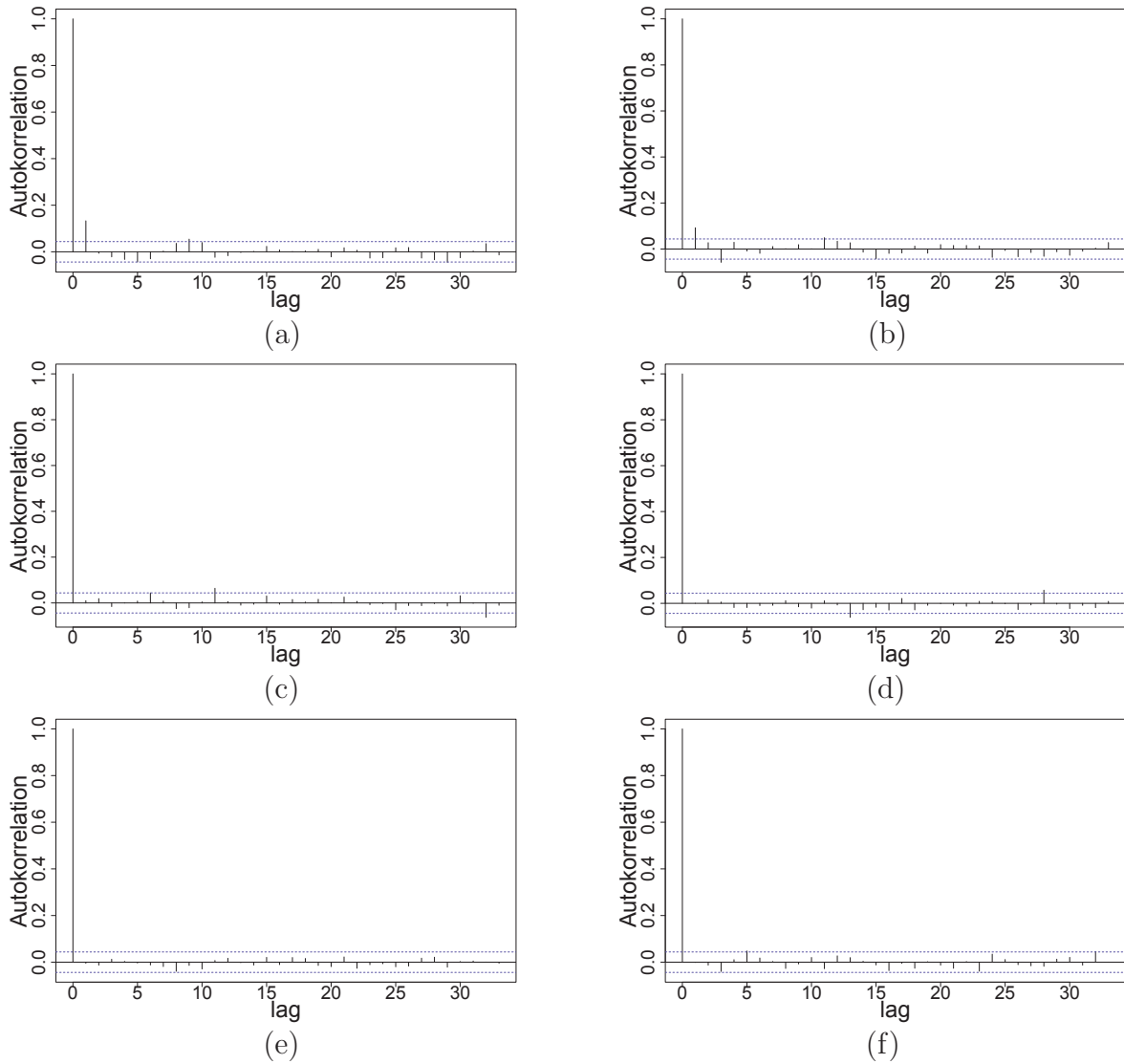


Abbildung D.3: Autokorrelation für Schulabschluss unbekannt (a) Kette 1, (b) Kette 2, Dialysatfluss „Erhöht“ (c) Kette 1, (d) Kette 2 und Dialysatfluss „Gering“ (e) Kette 1, (f) Kette 2

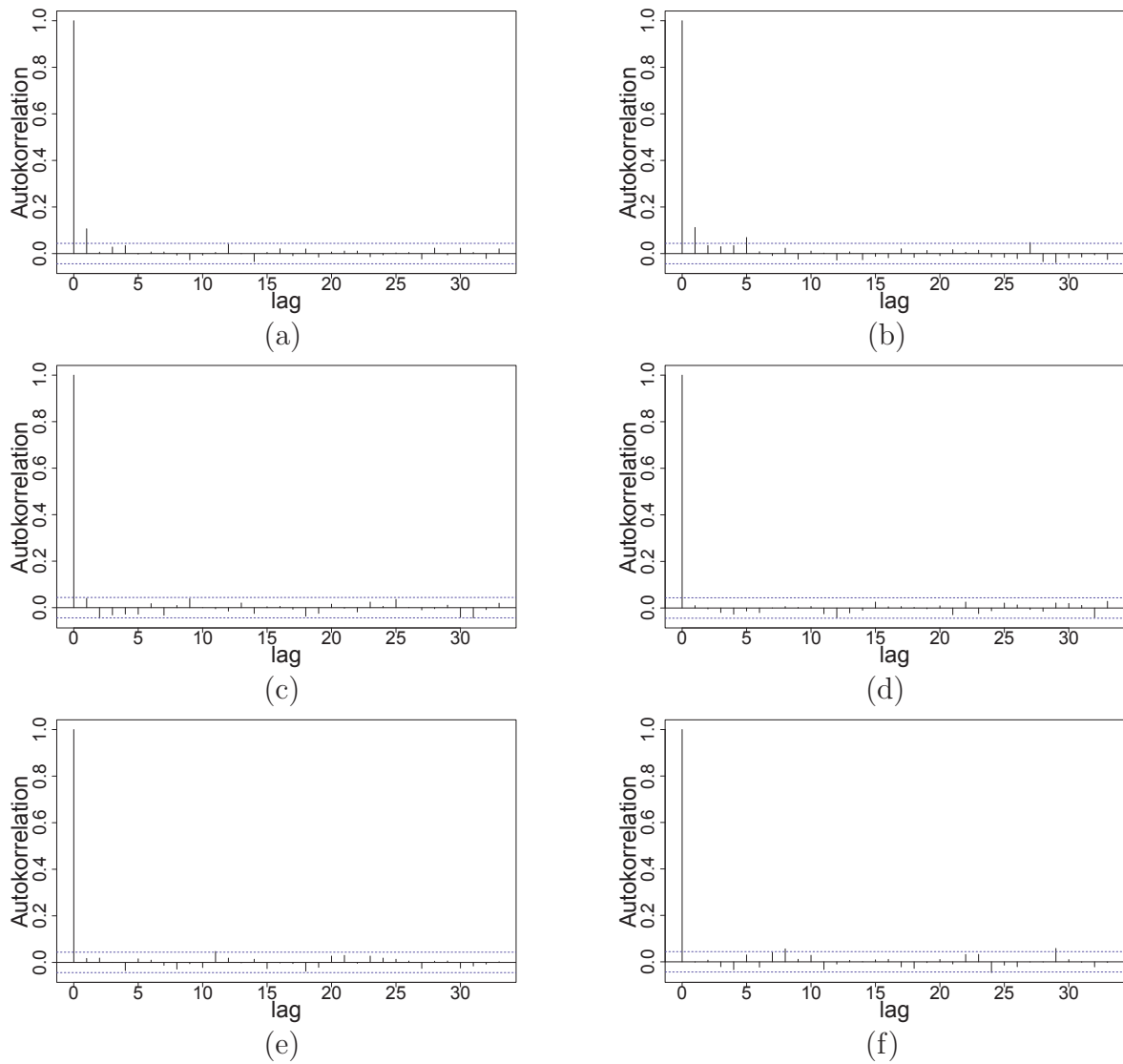


Abbildung D.4: Autokorrelation für CRP (a) Kette 1, (b) Kette 2, Diabetes Mellitus (c) Kette 1, (d) Kette 2 und Diabetes Mellitus „Unbekannt“ (e) Kette 1, (f) Kette 2

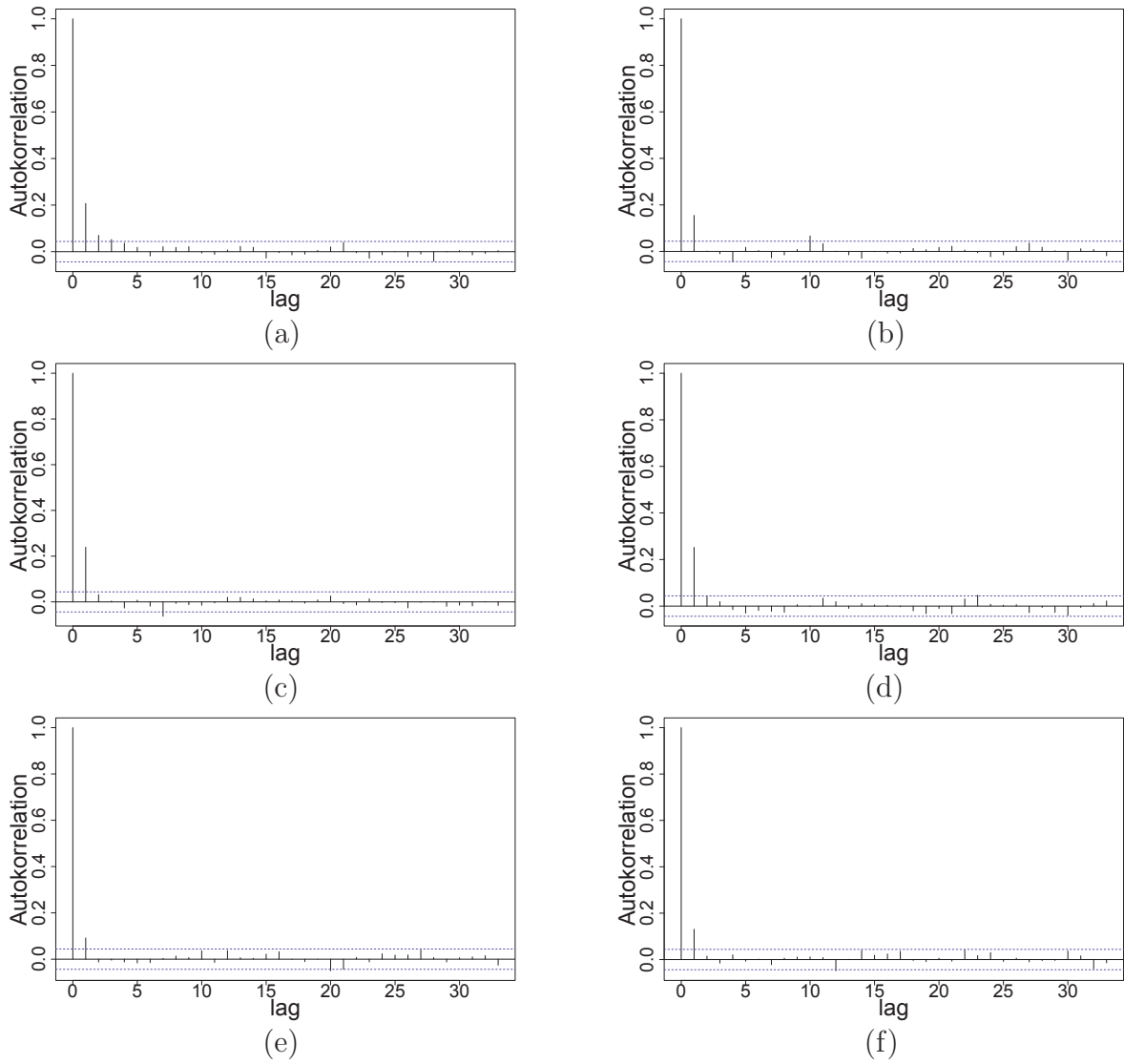


Abbildung D.5: Autokorrelation für Geschlecht (a) Kette 1, (b) Kette 2, Gewicht (c) Kette 1, (d) Kette 2 und Dialysedauer (e) Kette 1, (f) Kette 2

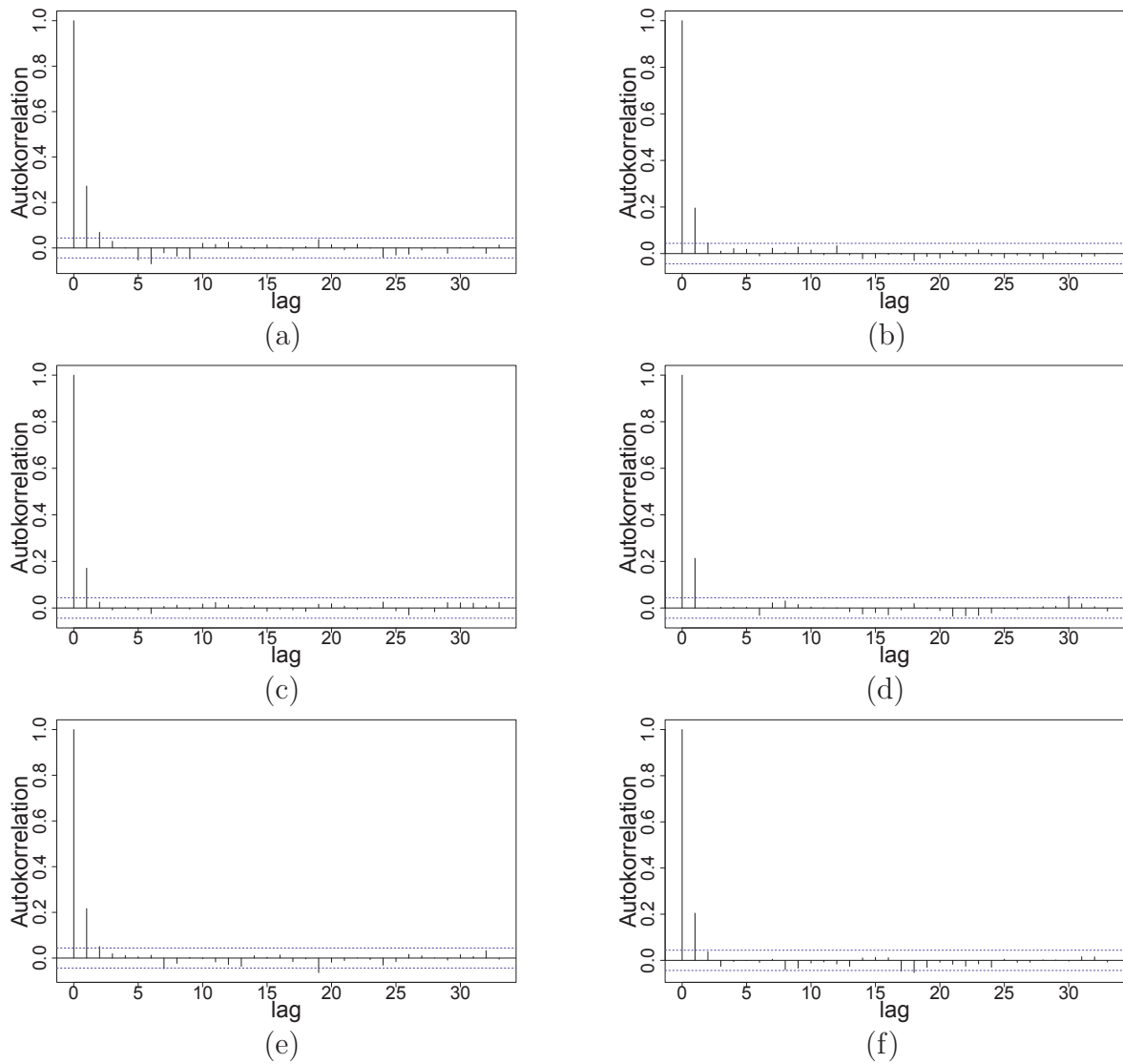


Abbildung D.6: Autokorrelation für Hämoglobin (a) Kette 1, (b) Kette 2, Herzfrequenz (c) Kette 1, (d) Kette 2 und Harnstoffreduktion (e) Kette 1, (f) Kette 2

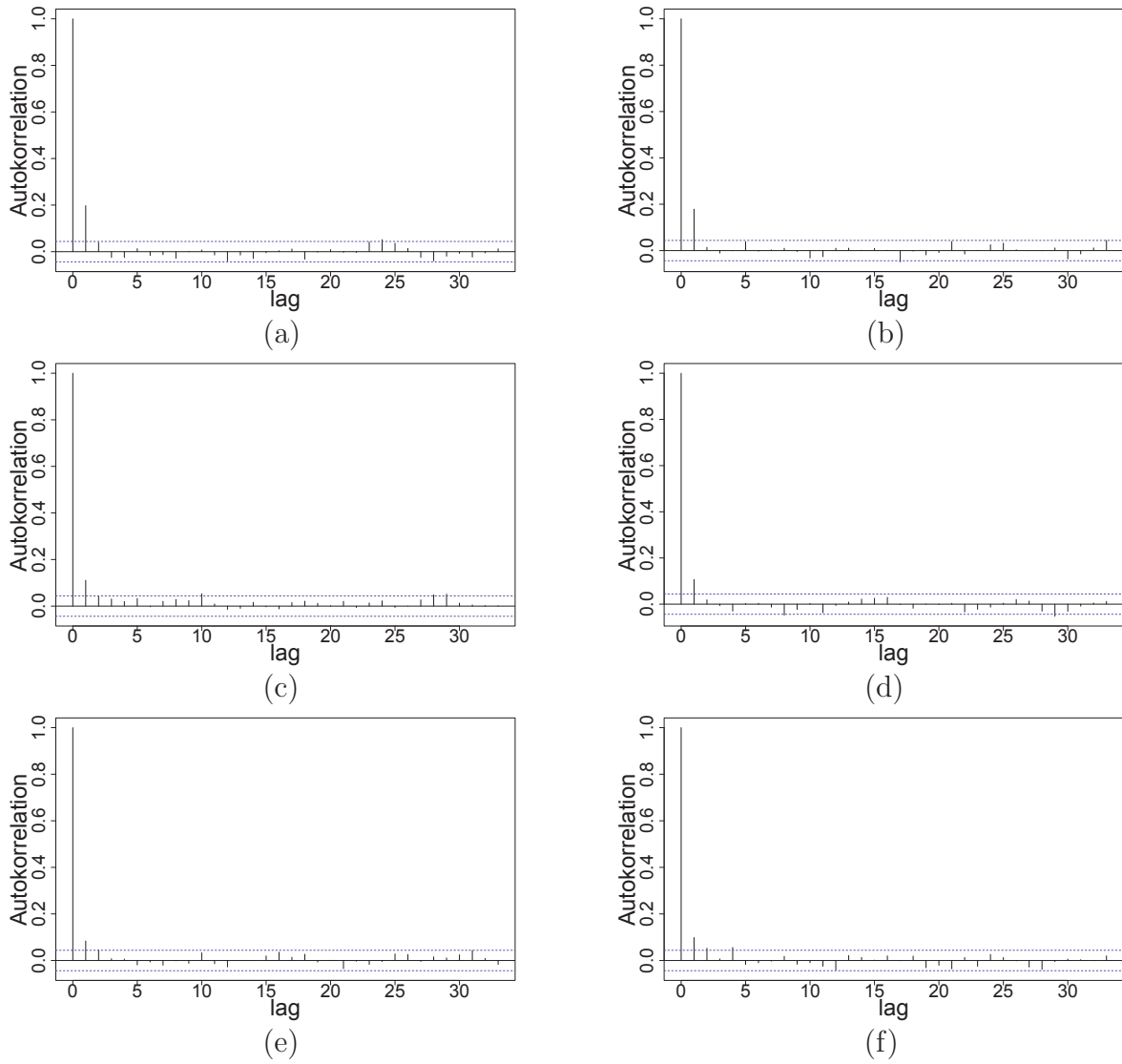


Abbildung D.7: Autokorrelation für Inzident (a) Kette 1, (b) Kette 2, Karnofski Index (c) Kette 1, (d) Kette 2 und Blutfluss (e) Kette 1, (f) Kette 2

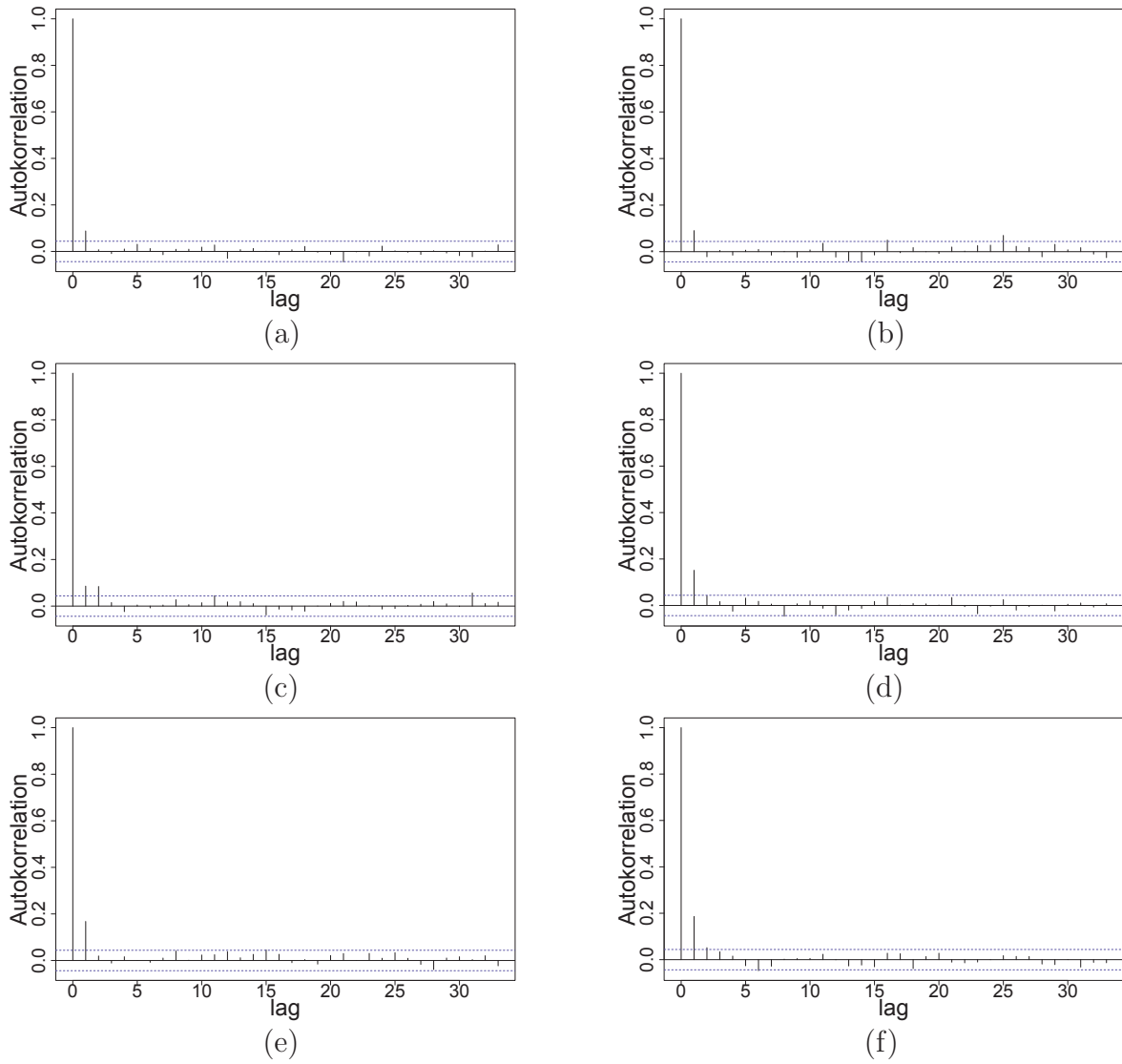


Abbildung D.8: Autokorrelation für Phosphat (a) Kette 1, (b) Kette 2, Nationalität: Nicht Deutsch (c) Kette 1, (d) Kette 2 und Ferritin (e) Kette 1, (f) Kette 2

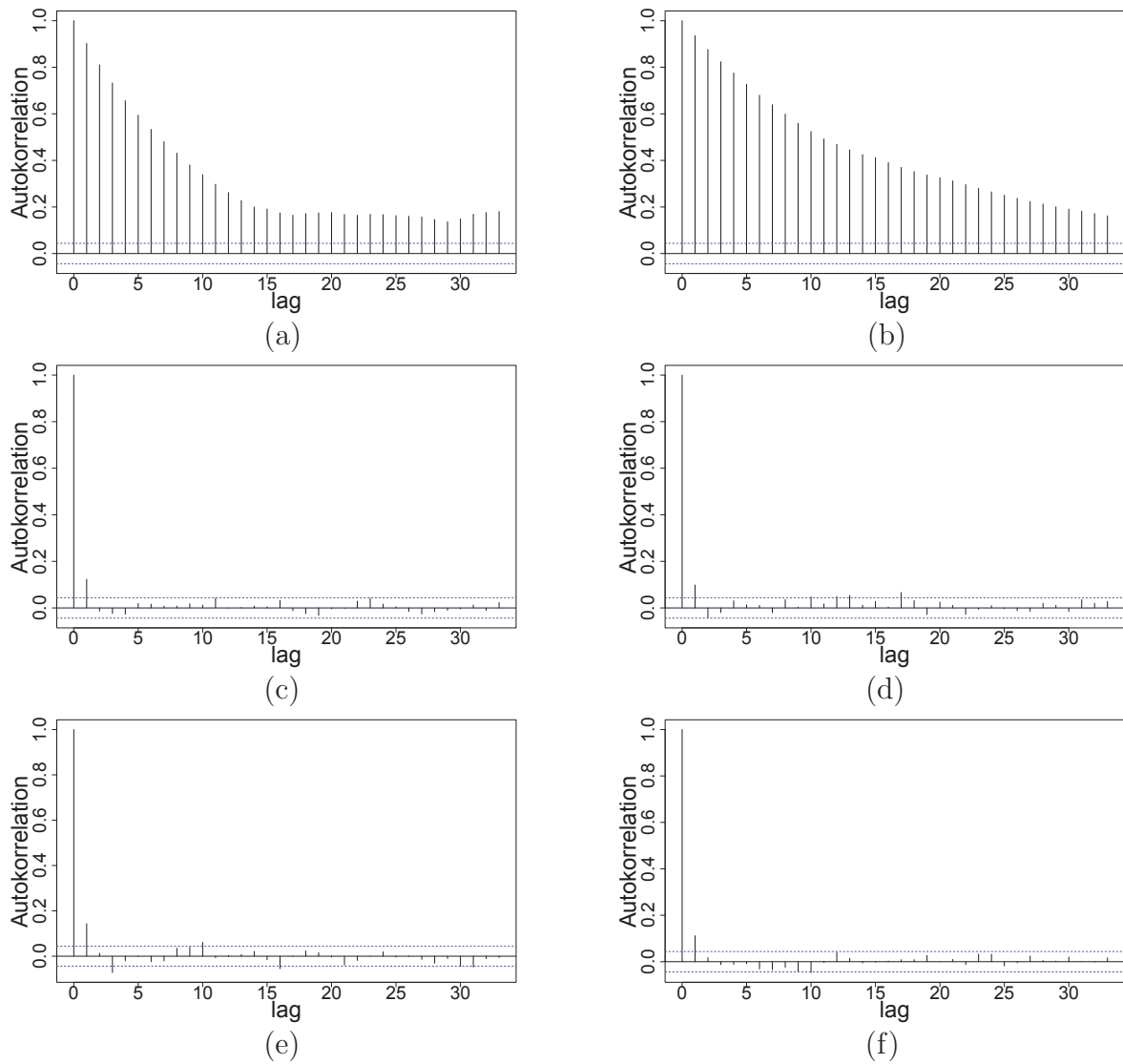


Abbildung D.9: Autokorrelation für Sport „Nein“ (a) Kette 1, (b) Kette 2, Sport „Unbekannt“ (c) Kette 1, (d) Kette 2 und die Transferrinsättigung (e) Kette 1, (f) Kette 2

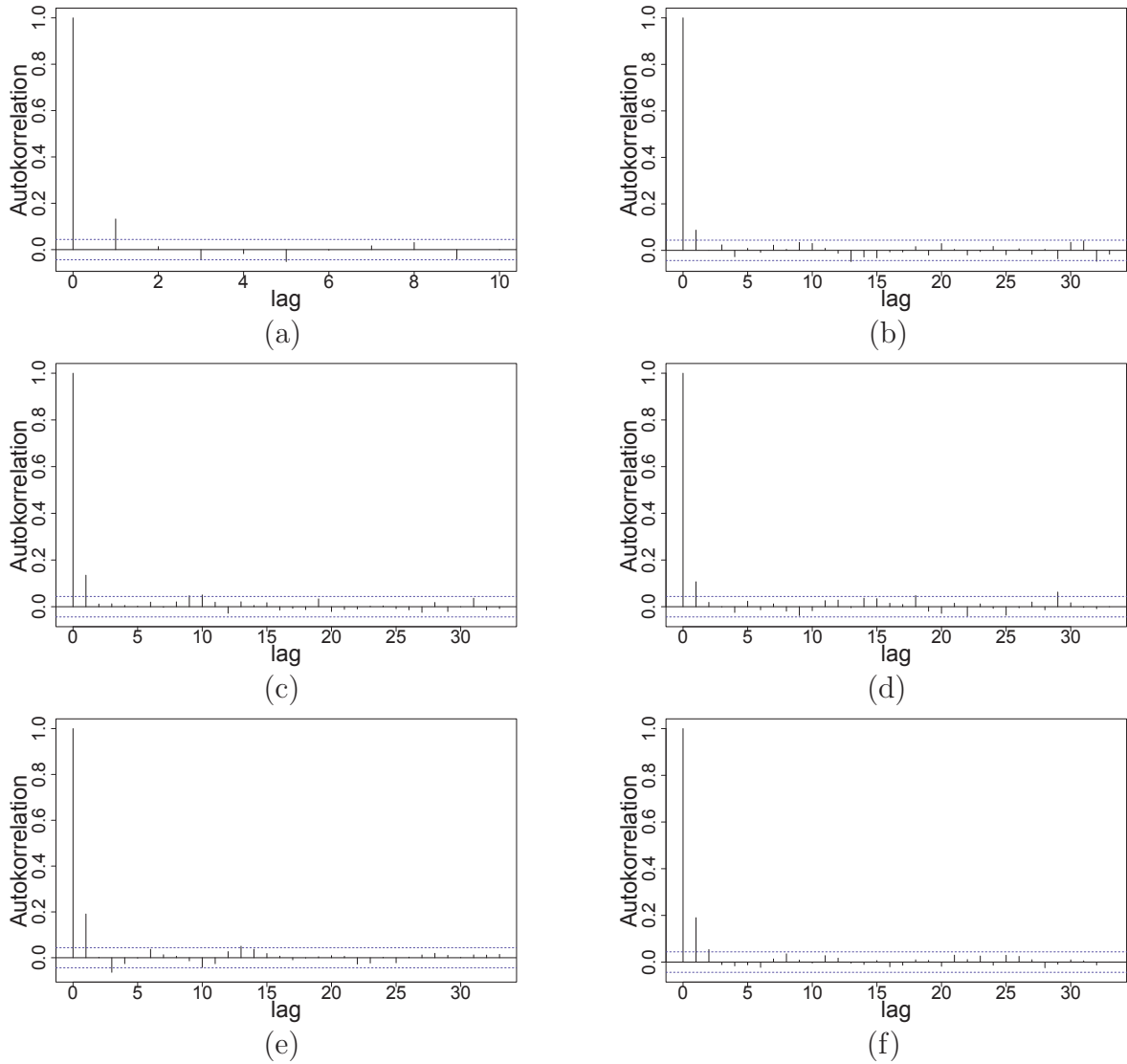


Abbildung D.10: Autokorrelation für Albumin Faktor 1 (a) Kette 1, (b) Kette 2, Albumin Faktor 2 (c) Kette 1, (d) Kette 2 und Albumin Faktor 3 (e) Kette 1, (f) Kette 2



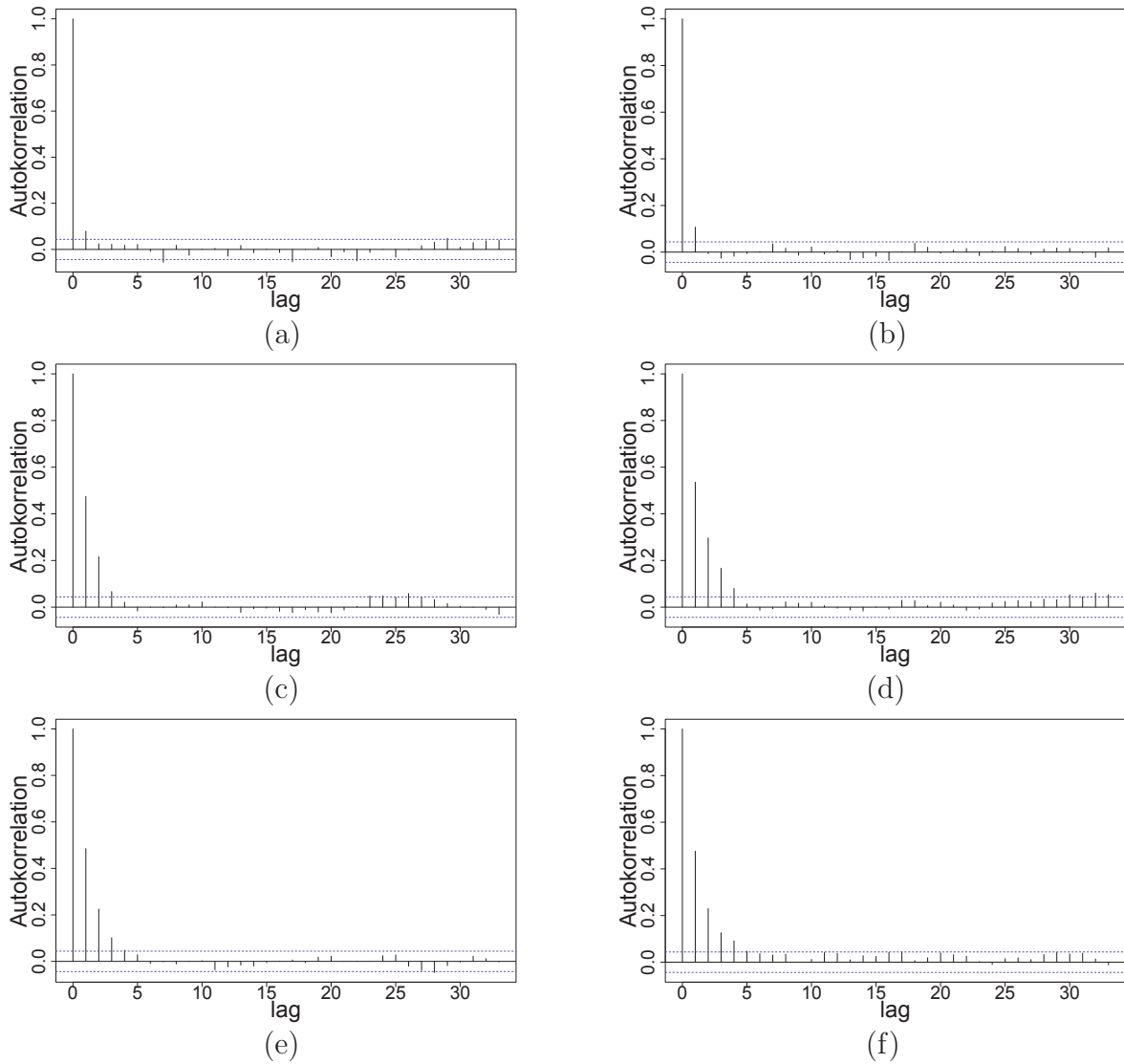
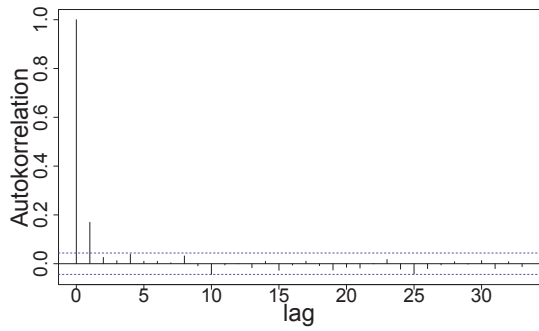
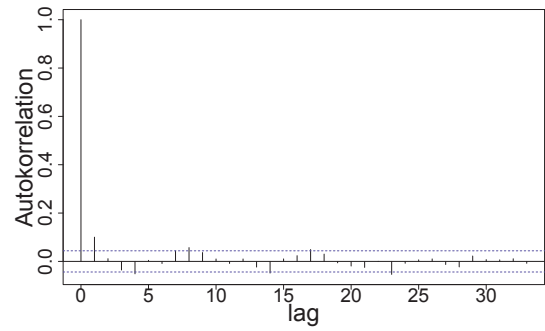


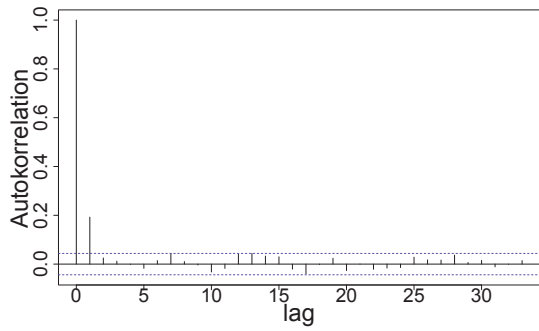
Abbildung D.11: Autokorrelation für Albumin Faktor 4 (a) Kette 1, (b) Kette 2, Harnstoff vor Dialyse Faktor 1 (c) Kette 1, (d) Kette 2 und Harnstoff vor Dialyse Faktor 2 (e) Kette 1, (f) Kette 2



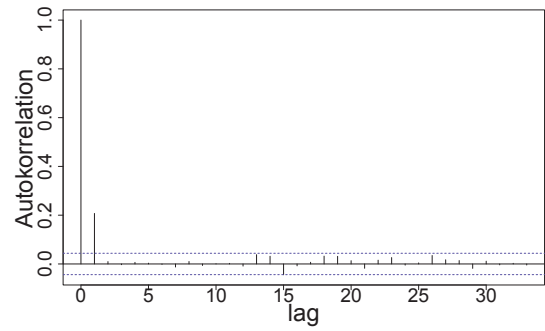
(a)



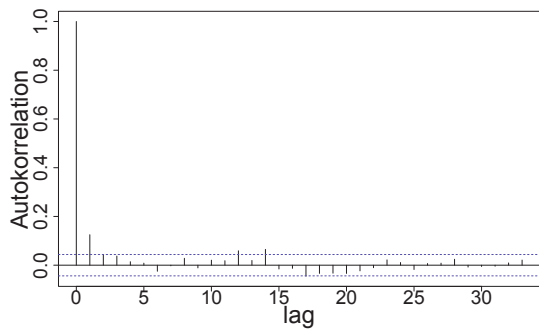
(b)



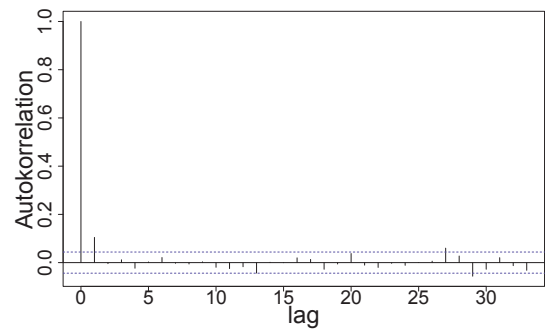
(c)



(d)



(e)



(f)

Abbildung D.12: Autokorrelation für Harnstoff vor Dialyse Faktor 3 (a) Kette 1, (b) Kette 2, Harnstoff vor Dialyse Faktor 4 (c) Kette 1, (d) Kette 2 und Harnstoff nach Dialyse (e) Kette 1, (f) Kette 2

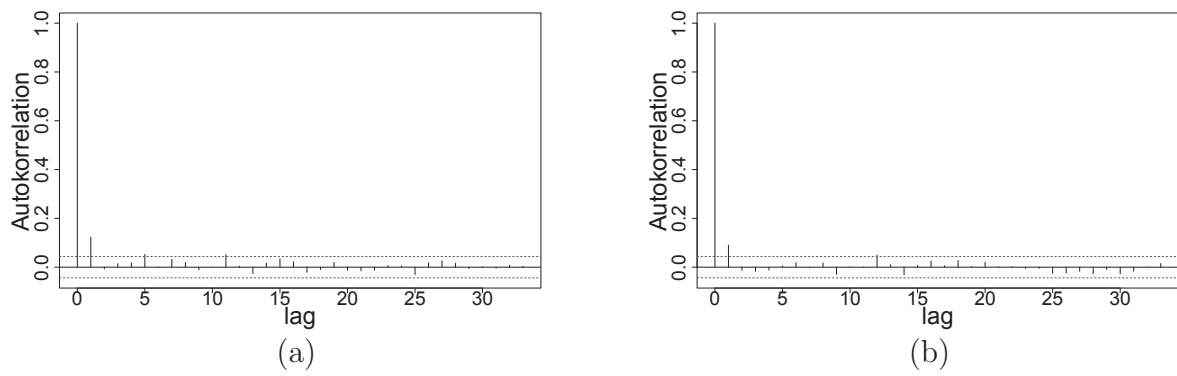


Abbildung D.13: Autokorrelation für Kt/V sp (a) Kette 1, (b) Kette 2

# Anhang E

## Brooks–Gelman–Rubin Graphiken

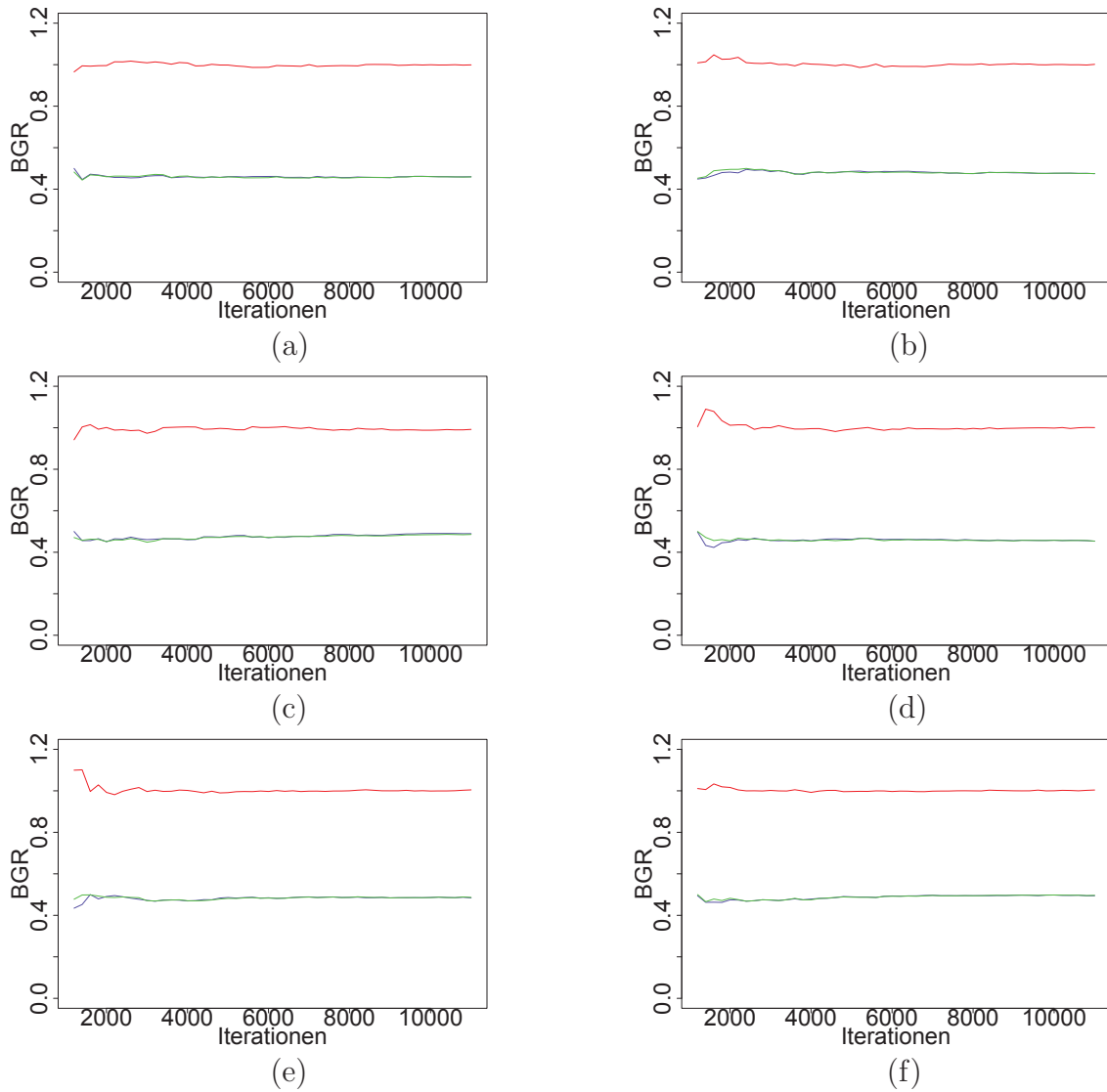


Abbildung E.1: Brooks–Gelman–Rubin Graphiken für (a) Schulabschluss: Realschulabschluss, (b) Abitur, (c) Fachhochschulreife, (d) Universitätsabschluss (e) kein Bildungsabschluss und (f) Sonstiger Schulabschluss

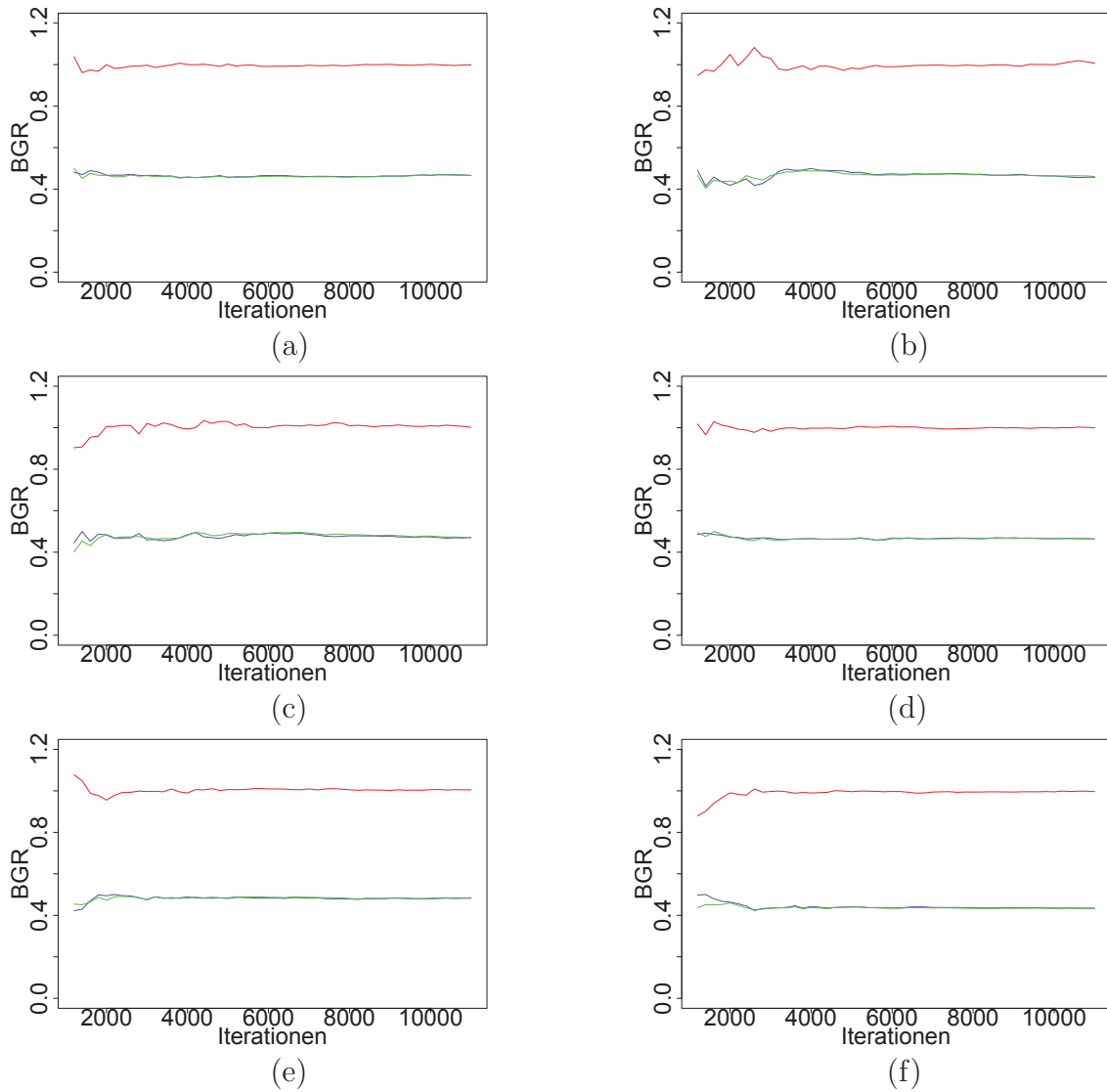


Abbildung E.2: Brooks–Gelman–Rubin Graphiken für (a) Schulabschluss: Unbekannt, (b) Blutfluss, (c) CRP, (d) Dialysatfluss: Erhöht (e) Dialysatfluss: Gering und (f) Gewicht

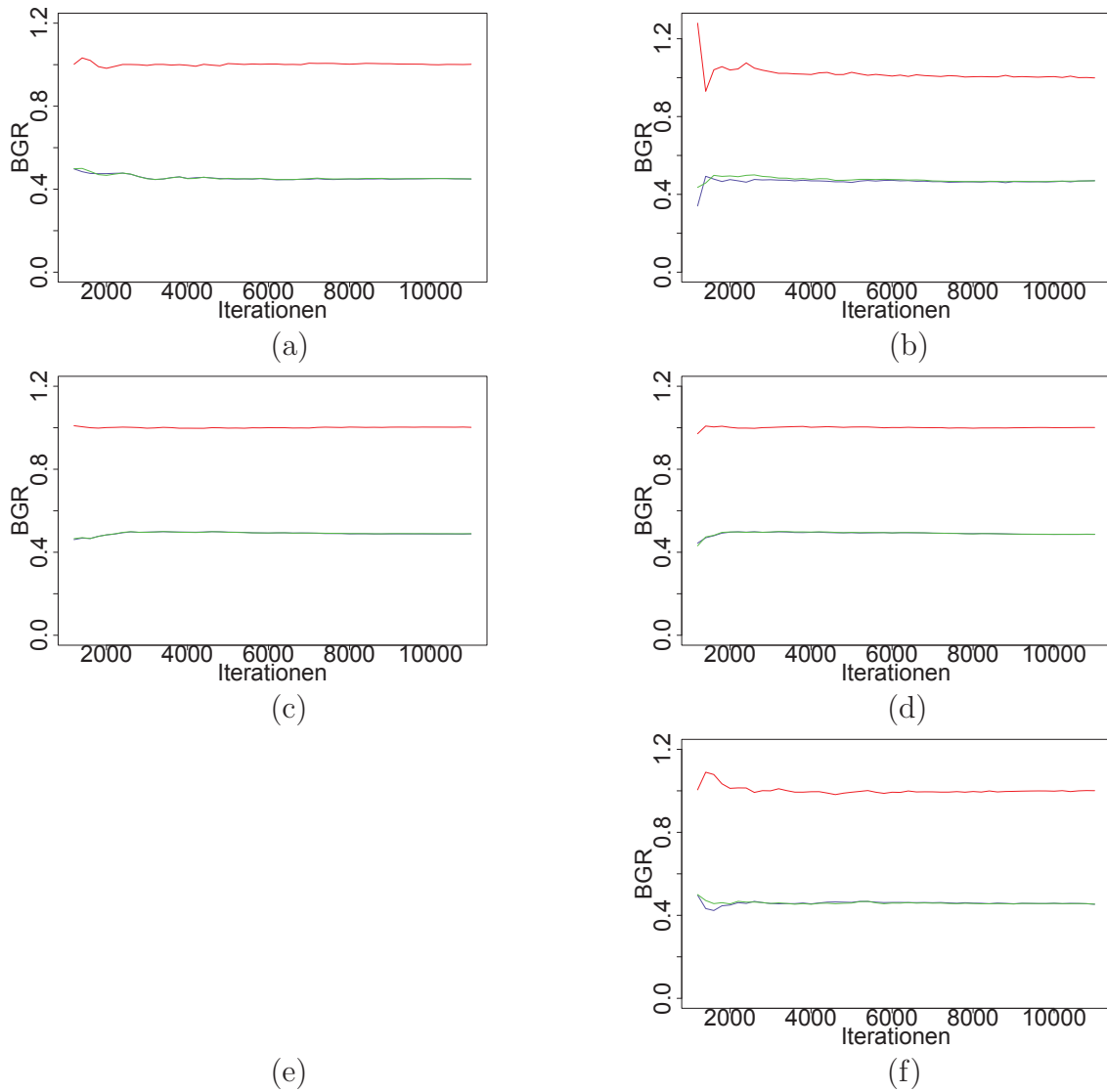


Abbildung E.3: Brooks–Gelman–Rubin Graphiken für (a) Diabetes Mellitus: Ja, (b) Diabetes Mellitus: Unbekannt, (c) Albumin Faktor 1, (d) Albumin Faktor 2 (e) Albumin Faktor 3 und (f) Albumin Faktor 4

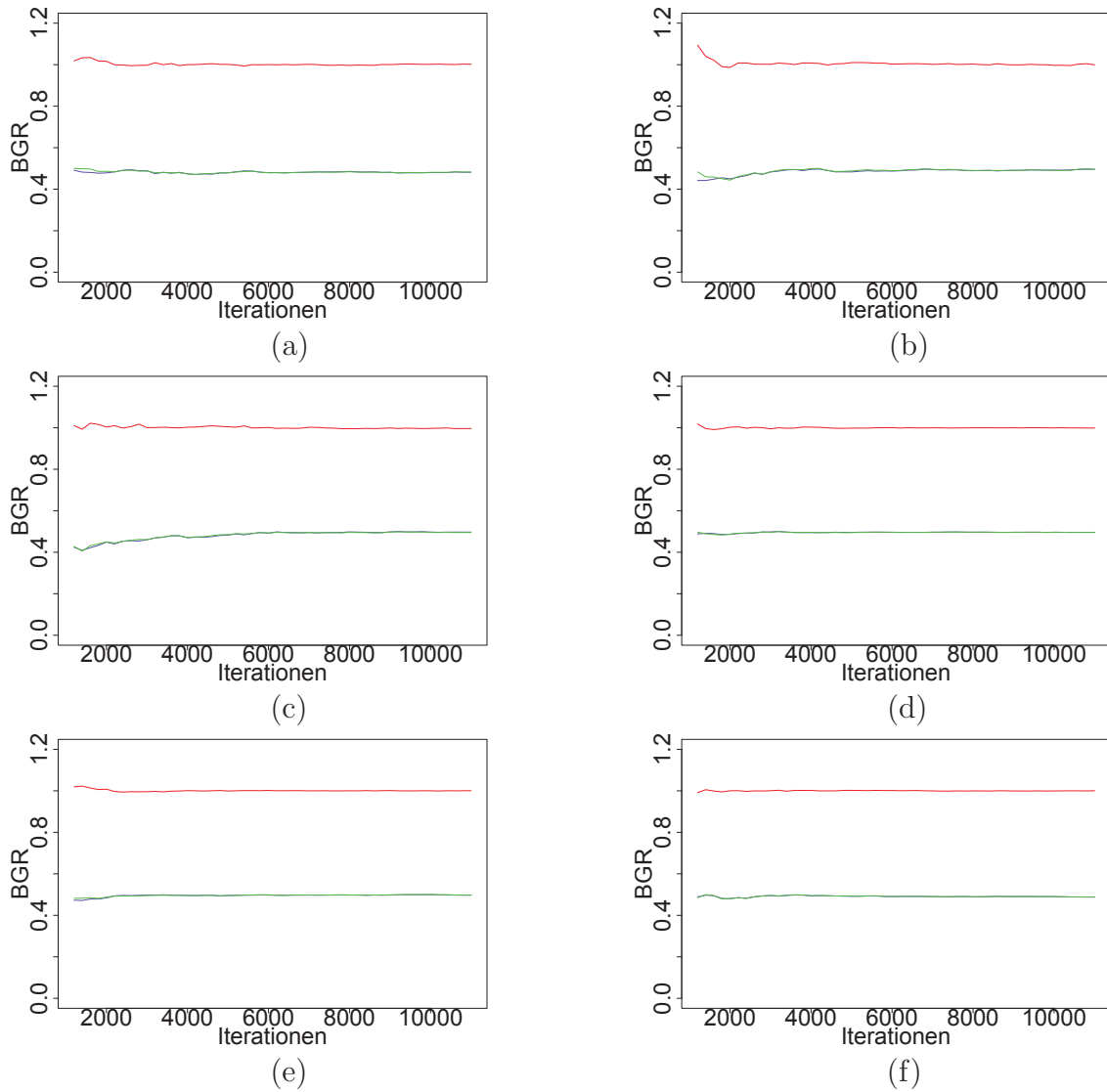


Abbildung E.4: Brooks–Gelman–Rubin Graphiken für (a) Hämoglobin, (b) Herzfrequenz, (c) Harnstoffreduktion, (d) Harnstoff vor Dialyse Faktor 1 (e) Harnstoff vor Dialyse Faktor 2 und (f) Harnstoff vor Dialyse Faktor 3



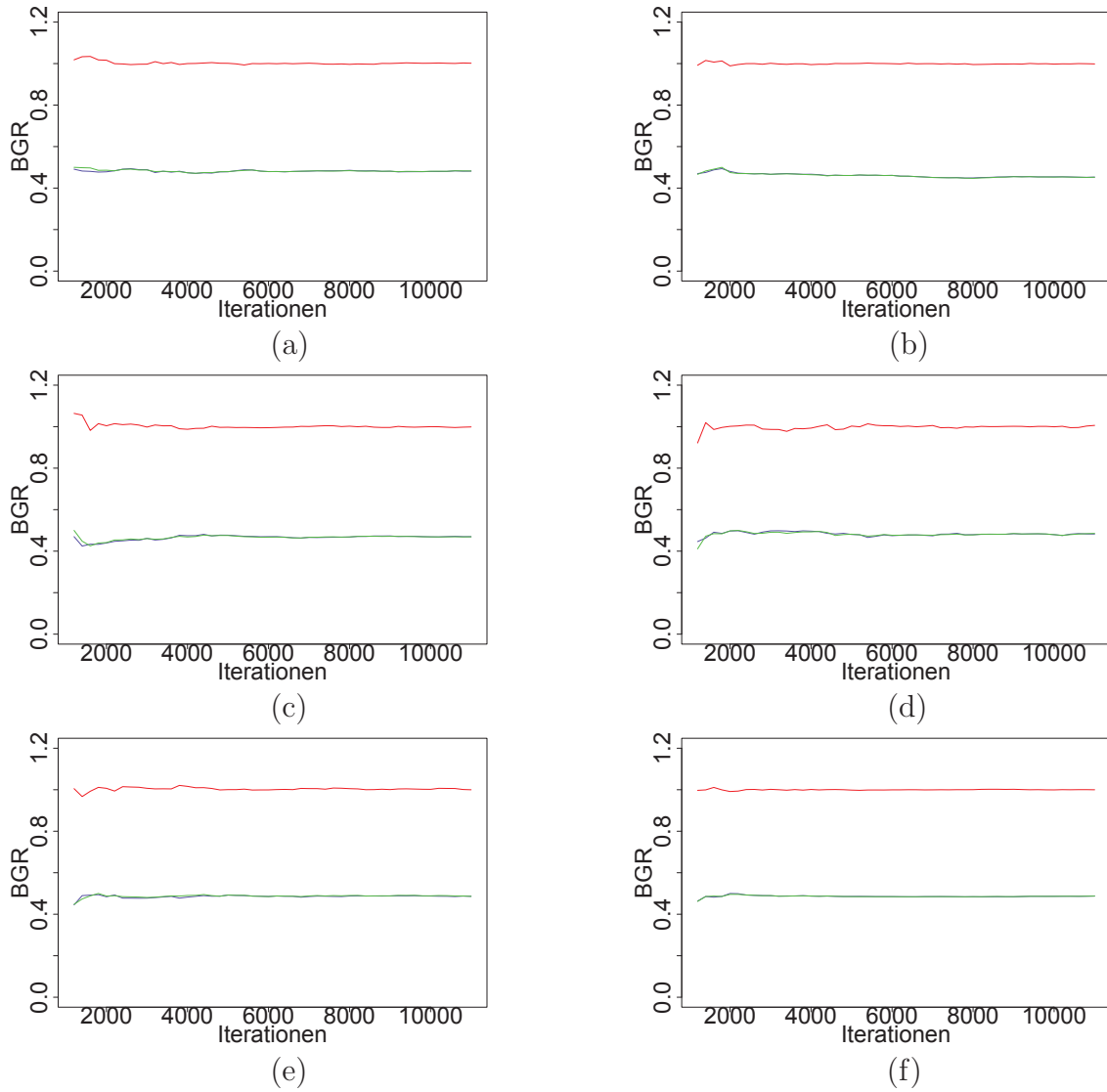


Abbildung E.5: Brooks–Gelman–Rubin Graphiken für (a) Harnstoff vor Dialyse Faktor 4, (b) Harnstoff nach Dialyse, (c) Inzidenz, (d) Karnofski Index (e) Phosphat und (f) Transferrinsättigung

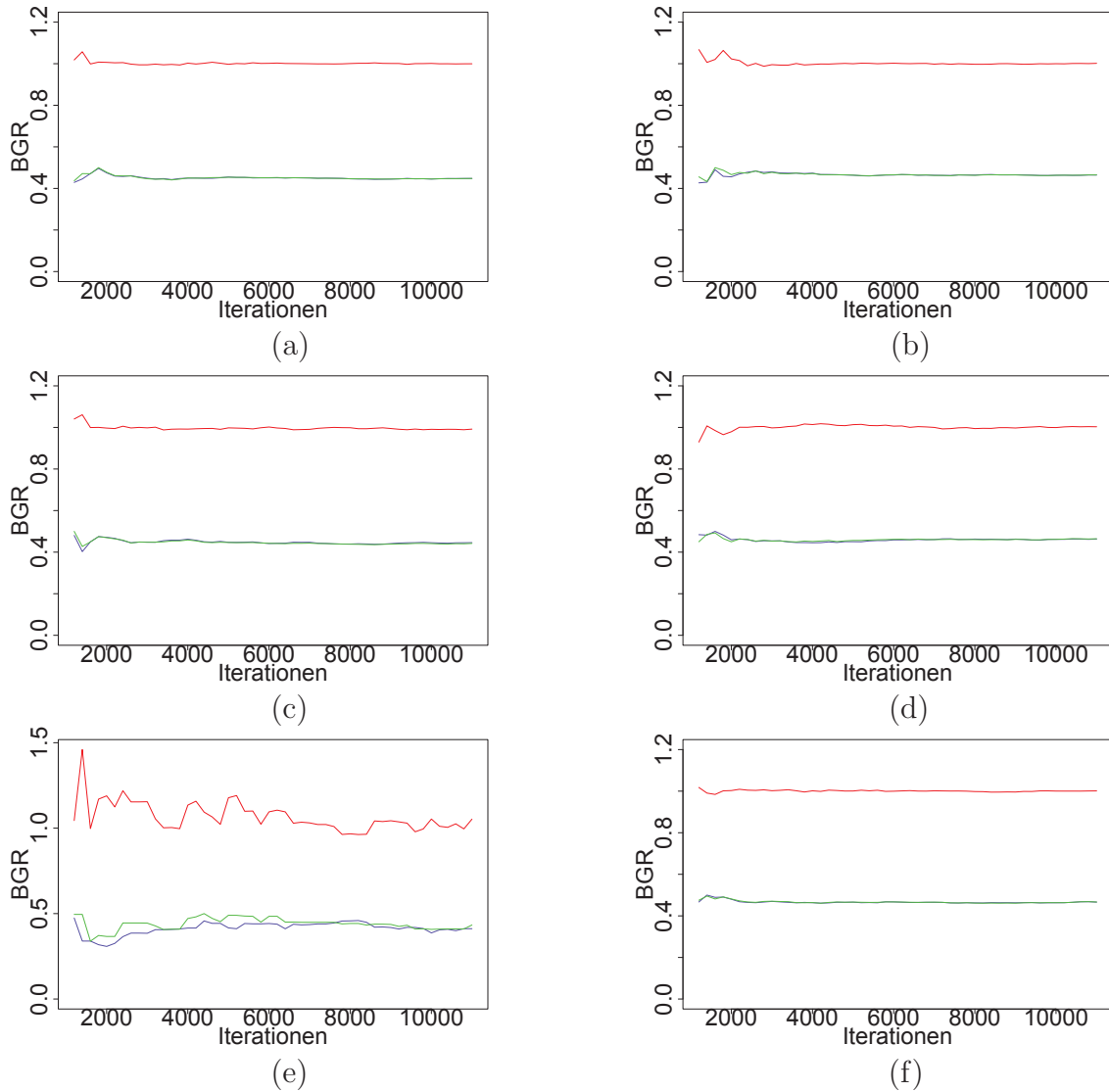


Abbildung E.6: Brooks–Gelman–Rubin Graphiken für (a) Sport: Nein, (b) Sport: Unbekannt, (c) Dialysedauer, (d) Nationalität: Nicht Deutsch (e) Ferritin und (f) Kt/V<sub>sp</sub>

# Anhang F

## Bayes Parameterschätzer für das Ein Schritt Verfahren

Variable : Ausprägung	Schätzer	Expon. Schätzer	SD	Untere Grenze KI	Obere Grenze KI
Alter : Jahre	0,03975	1,04055	0,00240	0,03505	0,04445
Geschlecht : Weiblich	-0,34500	0,70822	0,05390	-0,45064	-0,23936
Gewicht : kg	-0,23160	0,79326	0,01710	-0,26512	-0,19808
Diabetes Mellitus : ja	0,25300	1,28788	0,05040	0,15422	0,35178
: unbekannt	3,45400	31,62665	0,09170	3,27427	3,63373
Karnofski Index : einheiten- los	-0,02856	0,97184	0,00150	-0,03150	-0,02562
Inzidenz : ja	-0,07103	0,93143	0,05650	-0,18177	0,03971
Nationalität : nicht deutsch	-0,00714	0,99289	0,09320	-0,18981	0,17553
Schulabschluss : Realschul- abschluss	1,18900	3,28380	0,08060	1,03102	1,34698
: Abitur	1,07600	2,93292	0,06510	0,94840	1,20360
: Fachhochschulreife	2,05300	7,79124	0,10070	1,85563	2,25037
: Universitätsabschluss	2,02000	7,53832	0,10130	1,82145	2,21855
: kein Bildungsabschluss	1,27600	3,58228	0,09810	1,08372	1,46828
: Sonstiger Schulabschluss	1,51800	4,56309	0,09340	1,33494	1,70106

: Unbekannt	1,15200	3,16452	0,06710	1,02048	1,28352
Sport : nein	1,23500	3,43838	0,08790	1,06272	1,40728
: unbekannt	0,72390	2,06246	0,07780	0,57141	0,87639
Blutfluss : ml/min	-0,00445	0,99556	0,00080	-0,00602	-0,00289
Dialysatfluss : Erhöht	-0,43390	0,64798	0,06170	-0,55483	-0,31297
: Gering	-0,46100	0,63065	0,06680	-0,59193	-0,33007
Herzfrequenz : 1/Minute	0,03355	1,03412	0,00340	0,02689	0,04021
Dialysedauer : h	0,12780	1,13633	0,05530	0,01941	0,23619
Kt/V sp : einheitenlos	-0,01933	0,98086	0,09660	-0,20867	0,17001
Harnstoffreduktion : %	-0,03996	0,96083	0,00400	-0,04780	-0,03212
Harnstoff vor Dialyse : Faktor 1	1,04400	2,84056	10,19000	-18,92840	21,01640
: Faktor 2	0,17390	1,18994	9,97400	-19,37514	19,72294
: Faktor 3	-0,91120	0,40204	8,86300	-18,28268	16,46028
: Faktor 4	5,78300	324,73193	1,40400	3,03116	8,53484
Harnstoff nach Dialyse : mg/dl	0,01218	1,01225	0,01160	-0,01056	0,03492
Hämoglobin : g/dl	-0,13640	0,87249	0,02460	-0,18462	-0,08818
Ferritin : $\mu\text{g/l}$	-0,00000	1,00000	0,00010	-0,00020	0,00019
Transferrinsättigung : %	-6,58900	0,00138	5,96100	-18,27256	5,09456
CRP : mg/l	0,01587	1,01600	0,00100	0,01391	0,01783
Phosphat : mmol/l	0,20400	1,22630	0,05080	0,10443	0,30357
Albumin : Faktor 1	-0,47090	0,62444	10,01000	-20,09050	19,14870
: Faktor 2	1,19400	3,30026	9,93800	-18,28448	20,67248
: Faktor 3	1,11600	3,05262	10,00000	-18,48400	20,71600
: Faktor 4	-1,65600	0,19090	10,31000	-21,86360	18,55160

Tabelle F.1: Bayes Parameterschätzer mit exponentiertem Schätzer, Standardabweichung und Kreditibilitätsintervallen im Modell mit Daten aus dem Jahr 2006 bei der Auswertung in einem Schritt

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit selbstständig bzw. nur unter Zuhilfenahme der im Literaturverzeichnis genannten Quellen erstellt habe.

Köln, im Juli 2012