Das Cox-Modell zur Analyse von Überlebenszeiten

Ulrike Held
Horten-Zentrum, UniversitätsSpital, Zürich

Ulrike Held

Die Autorin erklärt, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

Im vorangegangenen Artikel haben wir bereits verschiedene Methoden zur graphischen Darstellung von Überlebensdaten (Kaplan-Meier-Kurve) und zum Vergleich von Überlebenskurven (Log-rank-Test) kennen gelernt. Was wir bisher noch nicht ausführlich besprochen haben, ist die sog. Cox-Regression, oder Cox-Proportional-Hazards-Regression, mit der man ähnlich wie bei der linearen oder logistischen Regression den Effekt von einer oder mehreren Einflussgrössen messen kann.

Wir betrachten wieder unseren bereits vorgestellten Datensatz mit 44 chronischen Hepatitis Patienten, von denen die eine Hälfte Prednisolon, die andere Hälfte Plazebo erhalten hat. Die Verläufe ihrer Überlebensdaten sind in Abbildung 1 nochmals als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Wie man sieht, verläuft die Überlebenskurve der Prednisolon-Patienten über den gesamten Zeitraum oberhalb derer der Plazebo-Patienten, was auf eine höhere Überlebensrate und somit auf ein tieferes Todesfallrisiko der Prednisolon-Patienten schliessen lässt *(Hazard-Rate)*. Verwendet man zum Vergleich der Überlebenskurven den Log-rank-Test, so erhält man das Ergebnis, dass die beiden Kurven sich signifikant unterscheiden ($p = 0{,}031$), allerdings ist eine Schätzung des Ausmasses der Wirkung von Prednisolon im Vergleich zu Plazebo nicht möglich.

Für die Quantifizierung der Effektgrösse verwendet man die Ausfallraten oder Hazard-Raten der beiden Gruppen, für die wir eine einfache Beziehung suchen. Dabei wird eine wesentliche Annahme getroffen, nämlich, dass das Verhältnis der Ausfallraten konstant über die Zeit ist, woraus auch die Bezeichnung «proportional hazards» resultiert. Wir möchten nun den Faktor schätzen, um den sich die Hazardrate in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe verringert.

Zurück zu unseren konkreten Überlebensdaten und dem Vergleich der Hazard-Raten der Prednisolon- bzw. Plazebo-Gruppe: Die Ergebnisse der statistischen Analyse mit Hilfe des Cox-Modells sind in Tabelle 1 dargestellt (sog. *Hazard Ratio*).

Wenn wir nun wissen möchten, was das Hazard Ratio der Prednisolon-Patienten im Vergleich zu den Plazebo-Patienten ist, dann lesen wir, dass das Sterberisiko für die Plazebo-Patienten um den Faktor 1/0,436 = 2,294 höher als in der Vergleichsgruppe ist. Falls das Hazard Ratio eins ist, so kann eben kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. In unserem Beispiel war der einzige Einflussfaktor im Cox-Modell die Behandlung (Prednisolon oder Plazebo). Analog zur multiplen linearen Regression kann aber auch der Effekt mehrerer Einflussgrössen in einem multiplen Cox-Modell gemeinsam geschätzt werden.

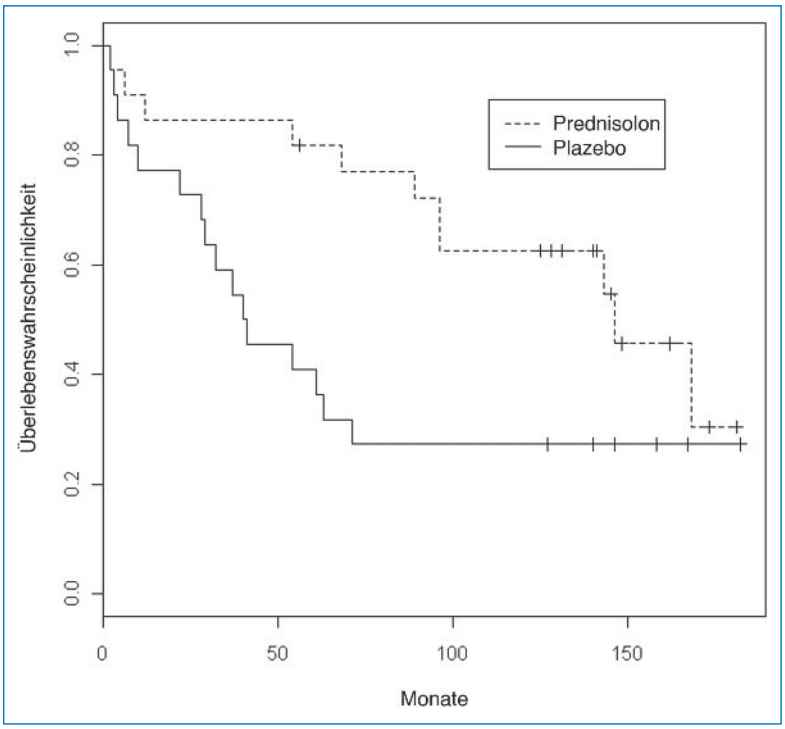

Abbildung 1
Verläufe der Überlebenskurven in der Prednisolon- und in der Plazebo-Gruppe bei chronisch aktiver Hepatitis.

Tabelle 1. Effektschätzung für Prednisolon im Vergleich zu Plazebo.

	Hazard Ratio	95%-Konfidenz-intervall	p-Wert
Prednisolon vs. Plazebo	0,436	[0,20; 0,95]	0,037

Glossar

Hazard-Rate

Die Hazard-Rate (Ausfallrate) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass zu einem festen Zeitpunkt ein definiertes Ereignis stattfindet. Dieses Ereignis kann z.B. Tod, Diagnose einer Krankheit oder aber auch Besserung von Symptomen sein.

Hazard Ratio (HR)

Das Hazard Ratio setzt zwei Hazard-Raten in Beziehung, man bildet also den Quotienten von Hazard-Raten, z.B. Bildung eines Rezidivs mit oder ohne Behandlung.

Korrespondenz:
Dr. rer. nat. Ulrike Held
Horten-Zentrum
UniversitätsSpital Zürich
Postfach Nord
CH-8091 Zürich
ulrike.held@usz.ch

Weiterführende Literatur

– Altman D, Bland M. Statistics Notes: Time to event (survival) data. BMJ. 1998;317:468–9.
– Bland M, Altman D. Statistics Notes: Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). BMJ. 1998;317:1572.
– Bland M, Altman D. Statistics Notes: The logrank test. BMJ. 2004; 328:1073.
– Held L, Rufibach C, Seifert B. Einführung in die Biostatistik. 4. Auflage. Zürich: Abteilung Biostatistik, Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich; Juli 2009. http://www.biostat.uzh.ch.
– Hüsler J, Zimmermann H. Statistische Prinzipien für medizinische Projekte. 4. Auflage. Bern: Huber-Verlag; 2006.
– Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. Gut. 1980;21:78–83.
– Kreienbrock L, Schach S. Epidemiologische Methoden. 4. Auflage. München: Elsevier-Verlag; 2005.
– R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2008. ISBN 3–900051–07–0; URL http://www.R-project.org.