

Auswertungsmöglichkeiten für das normal-verteilte Random-Effekt-Modell in R

Katharina Hirsch

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik

3.10.2009

Gliederung

- 1 Lebensdaueranalyse
- 2 Proportionales Hazardmodell
- 3 Random-Effekt-Modell
- 4 Simulationsdaten
- 5 Diskussion

Lebensdauerdaten

- hier: einmaliges Ereignis wird untersucht
 - Entlassung aus Krankenhaus
 - Bruch von Materialien
 - Eintritt ins Rentenalter
- Analyse der Ereigniszeit
- Schätzung der Wirkung von prognostischen Faktoren
- oft unvollständige (zensierte) Beobachtungen:
 - Ende der Studie
 - lost to follow-up
 - konkurrierende Risiken

Proportionales Hazardmodell (Cox 1972)



$$\mu(t | X) = \mu_0(t)e^{\beta'X}$$

- $\mu_0(t)$ Basishazardfunktion
- $\beta' = (\beta_1, \dots, \beta_k)$ Regressionskoeffizienten
- $X' = (X_1, \dots, X_k)$ Kovariablen
- Einfluss von Kovariablen auf die Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses (Regressionsmodell)
- Voraussetzungen:
 - Proportionale Hazards
 - voneinander unabhängige Lebensdauern
- semiparametrisches Modell

Random-Effekt-Modell (shared Frailty-Modell)

- geclusterte Daten
- Grundidee: erweitertes Cox-Modell
- Ereigniszeiten bedingt unabhängig
- W_i = unbeobachteter gruppenspezifischer zufälliger Effekt
- $Z_i = e^{W_i}$ Frailty

$$\mu(t \mid W_i, X_{ij}) = \mu_0(t) e^{\beta' X_{ij} + W_i}$$

normal-verteiltes Random-Effekt-Modell

$$W \sim N(0, \sigma^2)$$

- beliebteste Verteilung neben der Gamma-Verteilung
- lässt sich flexibel anpassen
- Festlegung $EW = 0$
- keine geschlossene Form der Likelihoodfunktion
- numerische Verfahren erforderlich

Auswertungsmöglichkeiten in R

Name	COXPH	COXME	PHMM
Library	Survival	Kinship	Phmm
Schätzprinzip	PPL-Algorithmus logN/reml	PPL-Algorithmus	EM-Algorithmus MCMC
Autor	T. Therneau, C. McGilchrist	T. Therneau	M. Donohue, R. Xu

Simulationsdaten

- 3 unterschiedliche Clustergrößen (10x100, 50x20, 100x10)
- 1000 Durchläufe
- 3 Kovariablen: x_1 (uniform), x_2 (normal), x_3 (binomial)
 - $\beta_1 = 1$
 - $\beta_2 = -1$
 - $\beta_3 = 0.5$
 - $\sigma^2 = 0.5$
- normal-verteilter Random-Effekt
- 3 unterschiedliche Lebensdauerverteilungen
 - Weibull-verteilt
 - Gompertz-verteilt
 - Exponential-verteilt

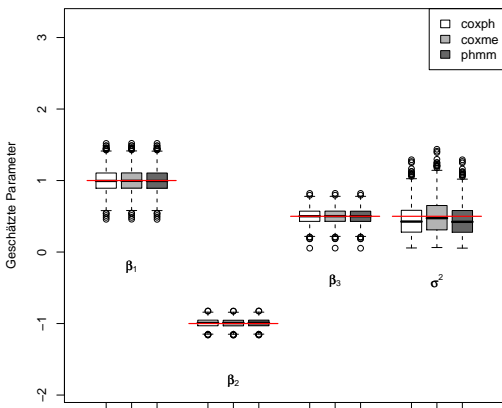
Auswertung Simulationsdaten

- Weibull-verteilte Hazard, 10 Cluster a 100 Patienten, 50% Zensierung

	Wert	COXPH	COXME	PHMM
x_1	1	0.999(0.028)	0.999(0.028)	0.992(0.022)
x_2	-1	-0.992(0.003)	-0.993(0.003)	-0.985(0.003)
x_3	0.5	0.498(0.011)	0.499(0.012)	0.496(0.010)
σ^2	0.5	0.448(0.047)	0.499(0.058)	0.474(0.062)

Auswertung Simulationsdaten

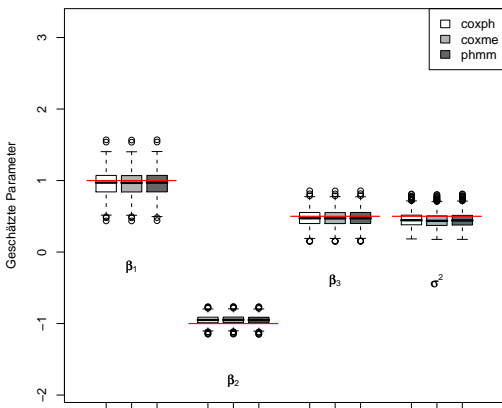
Boxplots der Schätzer des RE-Modells



Weibull-Lebensdauern, 10 Cluster a 100 Patienten, 50% Zensurung

Auswertung Simulationsdaten

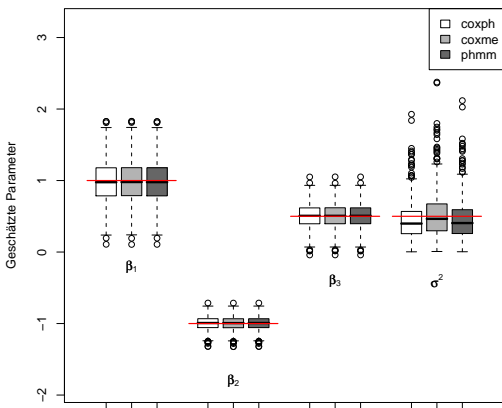
Boxplots der Schätzer des RE-Modells



Weibull-Lebensdauern, 100 Cluster a 10 Patienten, 50% Zensurung

Auswertung Simulationsdaten

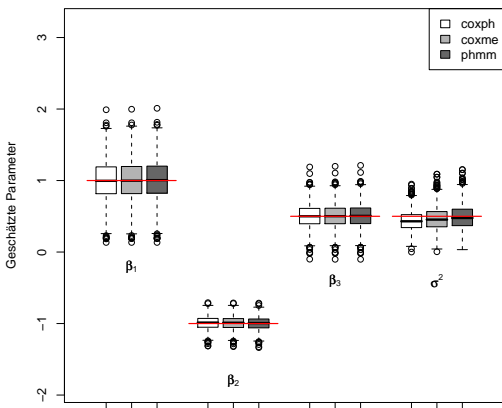
Boxplots der Schätzer des RE-Modells



Weibull-Lebensdauern, 10 Cluster a 100 Patienten, >80% Zensurung

Auswertung Simulationsdaten

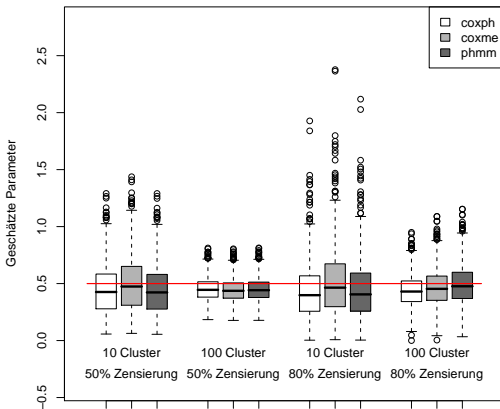
Boxplots der Schätzer des RE-Modells



Weibull-Lebensdauern, 100 Cluster a 10 Patienten, >80% Zensurung

Auswertung Simulationsdaten

Boxplots der Varianzen des RE-Modells



Diskussion

- Handhabung einfach
- alle Prozeduren für Analyse geeignet
- β ähnlich geschätzt
- keine Prozedur bietet Schätzung für den Standardfehler der RE-Varianz

Diskussion

COXPH	COXME	PHMM
drei Verteilungen	eine Verteilung	
Anzahl der Iterationen u. Genauigkeit selbst wählen		
geringe Laufzeit		lange Laufzeit
weniger geeignet	vorzuziehen	noch nicht ausgereift

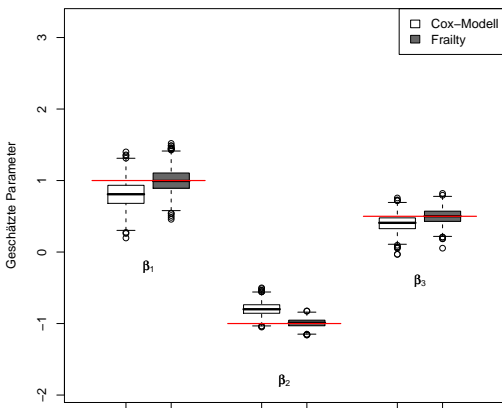
Literatur

- **Therneau, T., Grambsch, P.:** Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer-Verlag, 2000.
- **L. Duchateau, P. Janssen:** The Frailty Model. Springer New York, 2008.
- **H. T. V. Vu und M. W. Knuiman:** A hybrid ML-EM algorithm for calculation of maximum likelihood estimates in semiparametric shared frailty models. Comput. Stat. Computational Statistics & Data Analysis, 40(1), 173 – 187, 2002.
- **Vaida F., Xu R.:** Proportional hazards model with random effects. Statistics in Medicine, 19, 3309 – 3324, 2000.
- **R Development Core Team:** The R project for statistical computing. URL: <http://www.r-project.org>, 2008.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Anhang

Boxplot Vergleich Cox-Modell mit Frailty-Modell



Weibull-Lebensdauern, 10 Cluster a 100 Patienten, 50% Zensurierung