

Statistische Methoden für komplexe Behandlungspfade illustriert anhand von Daten des Mainzer HCC-Registers

I. Schmidtman (1), A. Weinmann (2), H. Binder (1)

(1) Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik und

(2) I. Medizinische Klinik,

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einleitung: Im Gegensatz zu randomisierten klinischen Studien, in denen klar definierte Patientengruppen nach standardisierten Schemata behandelt werden, ist die Versorgungsrealität weit komplexer: Behandlungsstrategien werden im Zeitverlauf modifiziert, oft in Abhängigkeit von Gesundheitszustand und den Ergebnissen vorangegangener Interventionen. Klassische Methoden der Ereigniszeitanalyse können solche komplexen Abfolgen von Ereignissen nicht adäquat beschreiben, daher sind statistische Analysestrategien zu entwickeln, die auf Methoden für konkurrierende Risiken und zeitabhängige Kovariablen aufbauen. Dies wird an Daten des Mainzer HCC-Registers illustriert, das seit 1998 alle im Leberzentrum der Universitätsmedizin Mainz behandelten Patienten mit Leberzellkarzinom (HCC) dokumentiert. Die Therapie des HCC, beispielsweise transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder Sorafenibgabe, ist abhängig von Stadium und Leberfunktion sowie vom Ergebnis früherer Therapien. Es stellt sich die Frage, wie Tumorstadium, Laborparameter und weitere Einflussgrößen beeinflussen, wie lange ein Patient in einem Therapieschema verbleiben kann, welche weiteren Therapien danach angewandt werden und wie lange er letztlich überlebt.

Material und Methoden: Speziell wird hier die Fragestellung untersucht, wie lange Patienten nach Beginn von TACE oder einer systemischen Therapie überleben, ob und ggf. wie schnell zu einer Sorafenib-Therapie übergegangen wird und welche Faktoren Therapiesequenzen und Prognose beeinflussen. Tod und der Übergang zur Sorafenibgabe werden in der statistischen Analysestrategie als konkurrierende Risiken unter Einbeziehung von Kovariablen modelliert. Das Überleben nach TACE-Gabe insgesamt wird durch ein Cox-Regressionsmodell beschrieben, in das Sorafenibgabe und zeitlich veränderliche Laborparameter als zeitabhängige Kovariablen eingehen.

Ergebnisse: 644 im Mainzer HCC-Register mit Diagnose ab 2005 dokumentierte Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Der Übergang von TACE-Therapie zu Sorafenibgabe bzw. das Versterben ohne dass Sorafenib gegeben wurde, wird mittels kumulierter Inzidenzfunktion mit und ohne Berücksichtigung der Einflussgrößen beschrieben. Die kumulierte Inzidenzfunktion erweist sich als geeignetes Werkzeug, um Faktoren mit geringem und starkem Einfluss zu unterscheiden und den Zeitraum des Einflusses einzugrenzen. Cox-Modelle zeigen sich für die multivariate Analyse als nützlich, da sie erlauben, die Zusammenhänge zwischen verschiedenen potenziellen Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Die gemeinsame Interpretation der verschiedenen Cox-Modelle ist jedoch nicht ganz einfach.

Diskussion: Während traditionelle Überlebenszeitanalysen die Komplexität und Heterogenität realer Behandlungspfade nur unzureichend abbilden können, erlauben Multi-State-Modelle eine genauere Einsicht in den Behandlungsprozess, seine Determinanten und Ergebnisse. Weitere Anstrengungen sind nötig, um die Zusammenschau mehrerer Cox-Modelle zu objektivieren.

Zusammenfassung: Neuere Methoden der Ereigniszeit-Analyse erlauben genauere Einsicht in Behandlungsprozesse und deren Ergebnisse.

Irene Schmidtman

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

55101 Mainz

Tel.: 06131-40490, E-Mail: Irene.Schmidtman@unimedizin-mainz.de