

## Zielgruppe

Der Kurs richtet sich an Personen, die an der Planung und Auswertung von Studien mit Ereigniszeiten interessiert sind. Voraussetzung sind statistische Grundkenntnisse.

## Zeit

01. bis 03. Juli 2015

- Anreise am Mittwoch bis 14:30
- Abreise am Freitag ab 12:30

## Ort

Bundesinstitut für Erwachsenenbildung  
St. Wolfgang  
Bürglstein 1-7  
5360 Strobl, Österreich

## Anmeldung

Bitte richten Sie Ihre verbindliche Anmeldungen **bis zum 01. März 2015** per Email an:

Geraldine Rauch [rauch@imbi.uni-heidelberg.de](mailto:rauch@imbi.uni-heidelberg.de)

## Absage

Bei Absage ist eine Erstattung der Kosten nicht möglich. Es kann jedoch ein Ersatzteilnehmer benannt werden.

## Teilnahmegebühren

**Für die Teilnahme ist eine (studentische) Mitgliedschaft bei einer der Fachgesellschaften notwendig. Die Mitgliedschaft bei der IBS-DR oder ROeS ist für Studierende kostenlos.**

Universität / Industrie/ Student: 150 €/ 380 €/ 70 €

## Unterbringung/Verpflegung

Die Unterbringung und Verpflegung ist in den Teilnahmegebühren inbegriffen und erfolgt am Tagungsort.

## Anreise

Informationen zur Anreise finden Sie unter

<http://www.bifeb.at/index.php?id=944>

## Kontakt & Information

Bei Fragen zur Veranstaltung wenden Sie sich bitte an:

Geraldine Rauch

Institut für Medizinische Biometrie und Informatik  
Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg  
Tel. +49 (0)6221 56 1932, Fax 49 (0)6221 56 4195

[rauch@imbi.uni-heidelberg.de](mailto:rauch@imbi.uni-heidelberg.de)

Arne Bathke

Universität Salzburg

Hellbrunner Str. 34, 5020 Salzburg

Tel. +43 (0)662 8044 5311, Fax. +43 (0)662 8044 137

[Arne.Bathke@sbg.ac.at](mailto:Arne.Bathke@sbg.ac.at)



Sommerschule 2015

## Analyse von Ereigniszeiten

Grundlagen und  
neue Herausforderungen

Vom 01. bis 03. Juli 2015  
Strobl am Wolfgangsee, Österreich

## Dozenten

Kristin Ohneberg (Freiburg)

Jan Beyersmann (Ulm)

Helga Wagner (Linz)

Geraldine Rauch (Heidelberg)

## Grundlagen der Ereigniszeitanalyse (Kristin Ohneberg, Freiburg)

Bei der Analyse von Ereigniszeiten treten einige Besonderheiten auf, die bei der Betrachtung anderer Zielkriterien nicht berücksichtigt werden müssen. Insbesondere ist es von grundlegender Bedeutung die Ereigniszeit als Zeitdauer von einem definierten Anfangspunkt bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses zu bestimmen. Desweiteren können Ereigniszeiten oft nur unvollständig beobachtet werden. Das bedeutet, dass von einigen Patienten nur die Information vorliegt, dass sie zu einem gewissen Zeitpunkt noch leben und das Zielereignis noch nicht eingetreten ist. Anhand der Daten einer konkreten klinischen Studie werden grundlegende statistische Methoden der Ereigniszeitanalyse diskutiert. Ein weit verbreitetes Verfahren zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit, der Kaplan-Meier Schätzer, sowie ein Standardverfahren zum Vergleich zweier Überlebenszeitverteilungen, der Log-Rank Test, werden vorgestellt. Das zentrale Konzept der Hazardfunktion und die Modellierung von Ereigniszeiten im Rahmen des Proportionalen Hazard Regressionsmodells von Cox (1972) werden erläutert.

## Warum die Analyse von Ereigniszeiten auf Zählprozessen basiert (Jan Beyersmann, Ulm)

Die Analyse von Ereigniszeiten wird häufig auf die Schätzung von Überlebenswahrscheinlichkeiten reduziert. Wir werden besprechen, warum vielmehr Zählprozesse der Kern der Analyse von Ereigniszeiten sind und die Kaplan-Meier-Kurve ein wichtiges, letztlich aber doch spezielles Verfahren ist. Die praktischen Konsequenzen sind vielfältig und erlauben z.B. die Analyse von Krankheitsverläufen, die deutlich komplexer als einfache "Zeit-bis-Tod"-Betrachtungen sind. Die TeilnehmerInnen sollen kurz über die in ihrer biometrischen Praxis aufgetretenen Ereigniszeit-Probleme berichten. Nach diesem Kurs sollen die TeilnehmerInnen z.B. verstehen können, warum das Konzept latenter Zeiten (etwa: "Zeit bis Tod aus kardiovaskulären Gründen") überflüssig ist, dass das Andersen-Gill-Modell für rekurrente Ereignisse keine Unabhängigkeit der Ereignisse annimmt, in welchem Sinne Zensierung von der Vergangenheit abhängen darf oder warum verzögerte Studieneintrittszeiten (left-truncation) technisch kein Problem sind.

## Konkurrierende Risiken (Jan Beyersmann, Ulm)

Konkurrierende Risiken bezeichnen (je nach Betrachtungsweise) eine Verallgemeinerung oder ein Teilgebiet der Überlebenszeitanalyse, in der die Zeit bis zum Ereignis sowie (das sogenannte konkurrierende Risiko) der Ereignistyp betrachtet werden. Beispiele sind Zeit bis Tod und Todesursache, häufiger vielleicht sogar Zeit bis zu einem intermediären Krankheitsereignis (z.B. Progression) oder aber "direkter" Tod (z.B. Tod ohne vorherige Progression). Konkurrierende Risiken sind in medizinischen Ereigniszeiten omnipräsent, werden aber häufig nicht als solche erkannt oder adäquat ausgewertet. Wir werden besprechen, warum hazardbasierte Verfahren wie die Cox-Regression technisch sofort für konkurrierende Risiken funktionieren, in dem die anderen konkurrierenden Risiken zensiert werden. Für große Verwirrung in der Praxis sorgt, dass dieses Vorgehen nicht für die Schätzung von Wahrscheinlichkeiten verwendet werden darf - Kaplan-Meier-Kurven für z.B. "Zeit bis Tod aus kardiovaskulären Gründen" sind unsinnig. Nach diesem Kurs sollen die TeilnehmerInnen konkurrierende Risiken in der Praxis sicher erkennen und mittels hazardbasierter Verfahren analysieren können. Ferner sollen sie in der Lage sein, sinnvolle Wahrscheinlichkeitsschätzungen unter Vermeidung von Kaplan-Meier-Kurven zu erstellen. Grundkenntnisse des R-Pakets „survival“ sind hilfreich.

## Bemerkungen zu kombinierten Ereigniszeit-Endpunkten (Geraldine Rauch, Heidelberg)

Kombinierte Ereigniszeit-Endpunkte werden häufig in der Kardiologie oder Onkologie angewendet, wenn das eigentlich interessierende Zielereignis relativ selten auftritt. Durch die Kombination verschiedener Ereignistypen in einer „time-to-first-event“-Variablen wird die Anzahl der zu erwartenden Ereignisse erhöht und somit ein Powergewinn angestrebt. Allerdings ist die Interpretation des Effekts eines kombinierten Endpunktes oft schwierig, da dieser nicht unbedingt die Effekte in den einzelnen Komponenten widerspiegelt. Um ein klares Bild über die Wirkung der zu testenden Intervention zu bekommen, werden daher in der Regel die Komponenten auch einzeln betrachtet. Dies ergibt eine klassische Situation konkurrierender Risiken. In diesem Kursteil werden die Probleme kombinierter Ereigniszeitendpunkte erläutert und Lösungsansätze präsentiert.

## Bayesianische Regressionsmodelle für Ereigniszeitdaten (Helga Wagner, Linz)

Bayesianische Methoden haben sich als nützliche Alternative für die Datenanalyse etabliert. Bayesianische Inferenz beruht auf der sogenannten Posterior-Verteilung, die Vorabinformation („Prior“-Information) mit der Information aus den Daten kombiniert. Dieser Kursteil präsentiert die Analyse von Ereigniszeitdaten aus einer Bayesianischen Perspektive mit einem Fokus auf Bayesianischen Hazard Regressionsmodellen. Da Bayesianische Inferenz für komplexe Modelle üblicherweise auf Simulationen aus der Posterior-Verteilung beruht, wird im Kurs eine kurze Einführung in Markov Chain Monte Carlo (MCMC) Simulationstechniken gegeben. Die Bayesianische Analyse eines realen Datensatzes wird anhand der Software R illustriert.

## Fallzahlplanung für Studien mit Ereigniszeit-Endpunkten (Geraldine Rauch, Heidelberg)

Neben einer adäquaten Analysestrategie spielt in konfirmatorischen Studien vor allem die Berechnung der benötigten Fallzahl eine zentrale Rolle. Für Ereigniszeit-Variablen hängt die benötigte Fallzahl nicht allein von dem erwarteten Effekt, dem Signifikanzniveau und der Power ab, sondern auch von der Anzahl der zu erwartenden Ereignisse. In diesem Kursteil werden die Standardverfahren zur Fallzahlberechnung bei Ereigniszeit-Variablen vorgestellt. Darüber hinaus wird erläutert, wie eine Fallzahlplanung einfach mit der Software ADDPLAN durchgeführt werden kann.

## Übungen am Rechner

Die Vorträge der einzelnen Referenten werden durch Übungen am Rechner begleitet. Hierzu sollte jeder Teilnehmer einen Laptop mitbringen. Sie benötigen folgende Software, die Sie bitte im Voraus installieren:

- R mit dem Paket survival, Download möglich über <http://www.r-project.org/>
- ADDPLAN 6.0 BASE  
Die kostenfreie Lizenz muss bestellt werden unter <https://www.apivolutions.com/addplan-software/addplan-order-form/> Die Bearbeitung kann einige Tage dauern! Bitte rechtzeitig anfordern!