

Verteilungsbasierte
kausale Inferenzmodelle
zur Schätzung von Therapieeffekten
in randomisierten kontrollierten klinischen Studien

Dissertation

an der Fakultät für Mathematik, Informatik und Statistik

der Ludwig-Maximilians-Universität München

zur Erlangung des Grades Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)



vorgelegt von:

Tibor Schuster

München, 18. September 2009

Tag des Rigorosums: 17. Dezember 2009

1. Berichtstatter: Prof. Dr. Kurt Ulm
2. Berichtstatter: Prof. Dr. Ludwig Fahrmeir
3. Prüfer: Prof. Dr. Helmut Küchenhoff
4. Prüfer: Prof. Dr. Torsten Hothorn

Horst Franz Dieter Schuster zu eigen

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand in den vergangenen drei Jahren während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

Herzlich bedanken möchte ich mich zuallererst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Kurt Ulm, der mir diese Forschungsarbeit ermöglicht hat und mir bei der Wahl und Ausgestaltung des Themas geholfen hat. Bei ihm möchte ich mich auch für die Freiheit bei der Ausarbeitung und das entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Für die Bereitstellung der Studiendaten, welche letztendlich Ausgangspunkt für die Themenstellung waren, bedanke ich mich herzlich bei Prof. Dr. Rudolf Maria Huber vom Klinikum Innenstadt der Universität München.

Besonderer Dank gilt meinem Kollegen Bernhard Haller für die vielen fruchtbaren Gespräche und Diskussionen sowie für wertvollen Rat in der Lösung von Implementierungsproblemen.

Schließlich möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern sowie meinen Geschwistern für die große Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit bedanken, ohne die eine Realisation dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zusammenfassung

In prospektiven randomisierten Studien können Unterschiede populationsbasierter Erwartungswertschätzungen unter Gültigkeit gewisser Regularitätsvoraussetzungen als Abbildungen mittlerer kausaler Expositions- bzw. Behandlungseffekte betrachtet werden. Allerdings können durch im Studienverlauf eintretende (Zwischen-) Ereignisse Situationen entstehen, welche zu verzerrten Schätzungen von Behandlungseffekten und damit zu falschen Schlüssen, z.B. hinsichtlich der Wirksamkeit einer innovativen Therapie, führen. Dies ist genau dann der Fall, wenn diese Zwischenereignisse zum einen nicht unabhängig von der Initialbehandlung sind, des Weiteren selbst einen Einfluss auf den primär interessierenden Studienendpunkt (z.B. Überleben) haben und zusätzlich noch Änderungen des weiteren Behandlungsverlaufes nach sich ziehen. Robins (1992) beschreibt dieses Phänomen, welches häufig in Beobachtungsstudien auftritt, als indikationsbedingte Behandlung („*treatment by indication*“) und zeigt, dass herkömmliche ereignisanalytische Verfahren wie das Cox-Regressionsmodell mit Berücksichtigung zeitabhängiger Confoundervariablen in diesen Situationen zu fehlerhaften Schätzungen führen.

In der vorliegenden Arbeit wird ein neuer Inferenzansatz für randomisierte Studien vorgestellt, welcher sich an dem für Beobachtungsstudien entwickelten „*G-Estimation-Prinzip*“ von Robins orientiert, sich jedoch maßgeblich die Besonderheiten prospektiver randomisierter Studien zu Nutze macht. Mittels dieses Ansatzes wird die erwartungstreue, konsistente Schätzung eines Effektparameters (bzw. Parametervektors) ermöglicht, welcher über eine reellwertige Funktion direkt auf den (bzw. die) Parameter der zugrundeliegenden Überlebenszeitverteilung wirkt. Die für einen kausalen Inferenzansatz notwendige modellbasierte Verknüpfung der individuellen beobachteten Ereigniszeiten mit latenten zugrundeliegenden Ereigniszeiten erfolgt dabei vollständig verteilungsbasiert über die parametrisierbare inverse Verteilungsfunktion der Ereigniszeiten im Referenzbehandlungsarm. Kausale Inferenz für den Behandlungseffekt kann somit, auch unter adäquater Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder, über die Likelihoodfunktion des Verteilungsmodells mit den korrespondierenden likelihood-basierten Teststatistiken vorgenommen werden.

Summary

In prospective randomized trials differences in population based means can be considered as estimates of mean causal exposure or treatment effects. Nevertheless, occurrence of intermediate events in the course of a trial may lead to biased estimates of treatment effects. Particularly this will be the case, if the probability of such an event is not independent of initial treatment allocation and the intermediate event is both a risk factor for the main outcome parameter (e.g. survival) and a predictor of subsequent treatment. This situation was referred as '*treatment by indication problem*' by Robins (1992) and is common in epidemiological trials. Robins demonstrated that the usual approach of an adjusted estimation of treatment effect using a time-dependent proportional hazards model may be biased in this situation, whether or not one further adjusts for past confounder history in the analysis. In this thesis a novel inference procedure for randomized trials is introduced which is based on the idea of Robin's *G-Estimation principle* but particularly considers specifics of randomized trials. The suggested procedure allows for an unbiased and consistent estimation of a treatment effect parameter (or parameter vector) which is connected by a real-valued function to the parameters of an underlying distribution of survival times. In fulfilment of the requirements of a causal individual-level based model, a link of a subject's observed and counterfactual survival time is directly achieved by the inverse distribution function of survival times in a reference treatment arm. In this term, causal inference is feasible based on the likelihood function and its corresponding test statistics, even under appropriate consideration of time-dependent confounders.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	ix
1 Kausale Inferenz und <i>kontrafaktische</i> Sichtweise	4
1.0.1 Experimentelle Studien und <i>Confounding</i> - kausale Konzepte	8
1.0.2 Lineare strukturelle Gleichungsmodelle (<i>Linear Structural Equation Models</i>)	9
1.0.3 Kontrafaktische (<i>counterfactual</i>) oder <i>potential outcomes</i> Analysen	11
1.1 Kausale Inferenz im Rahmen der Ereignisanalyse	13
1.1.1 Das AFT-Modell nach Cox & Oakes	15
1.1.2 Die Annahme vollständig beobachteter Confounder	17
1.1.3 Fehlerhafte Inferenz durch Cox-Regressionsansatz	19
1.2 Statistische Inferenz für den Kausalparameter ψ_0	21
1.2.1 Likelihood-basierte kausale Inferenz ohne Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder	22
1.2.2 Likelihood-basierte Inferenz unter Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder	26
2 Kausale Inferenz in randomisierten klinischen Studien	33
2.1 Notwendigkeit kausaler Inferenz in randomisierten Studien .	34
2.2 Fallbeispiel zwischenereignisbedingter Confoundereffekte	37
2.2.1 Simulation eines Beispieldatensatzes	39
3 Verteilungsbasierte kausale Inferenzmodelle	43

3.1	Datensituation und Voraussetzungen	45
3.2	Parametrische Inferenz in kausalen Verteilungsmodellen	47
3.2.1	Inferenz für ξ_0	49
3.2.2	Erweiterung auf mehrparametrische Verteilungen	54
3.2.3	Inferenz unter Berücksichtigung zensierter Beobachtungen	62
3.2.4	Inferenz unter Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder	66
4	Simulationsstudien	78
4.1	Vorgehen bei der Datensimulation	78
4.2	Ergebnisse Simulationsstudien	80
4.2.1	Exponentialverteilte Grundüberlebenszeiten - Modellansatz ohne zeitabhängige Confounder	80
4.2.2	Exponentialverteilungsmodell unter Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder	83
5	Anwendung auf reale Daten	87
6	Diskussion	91
6.1	Zusammenfassung und Ergebnisse	91
6.2	Schlussfolgerung	94
6.3	Ausblick	94
A	Ergebnisse Simulationsstudien	97
B	R-Implementierungen	99

Abbildungsverzeichnis

1.1	Beispiel eines einfachen strukturellen Gleichungsmodells mit Pfaddiagramm	10
2.1	Zwischenereignisbedingte Therapieänderung am Beispiel einer onkologischen Studie: Behandlungsschema vor und nach erneutem Tumorwachstum (Progress)	36
2.2	Verteilungsboxplots Beispieldatensatz: Exponentialverteilte ($\lambda_U = 0, 2$) Grundüberlebenszeiten U_i nach Behandlungsgruppe und Zwischenereignisstatus	41
3.1	Kausales Verteilungsmodell: Exemplarische Verteilungsfunktionen $F_{T A=0}$ und $F_{T A=1}$ für drei Individuen	48
3.2	Beispiel <i>G-Estimation</i> im Exponentialverteilungsmodell (n=200)	54
3.3	Survivorfunktionen weibullverteilter Überlebensdauern $T_{A=0} \sim Weib(1; 0, 5)$; $T_{A=1} \sim Weib(2; 1)$	59
3.4	Beispiel <i>G-Estimation</i> im Weibullverteilungsmodell (n=200)	60
3.5	Beispiel <i>G-Estimation</i> im Weibullverteilungsmodell (n=200) - marginale Likelihood-Quotienten-Statistiken und resultierende 95%-Vertrauensgrenzen	61
5.1	Geschätzte kumulative Hazardraten progressfreier Tod - NSCLC Datensatz;	89

Tabellenverzeichnis

1.1	Schematische Darstellung der Verteilung einer <i>potential outcomes</i> Variable $Y_x(i)$	13
4.1	Schätzung des Kausalparameters ξ_0 im Exponentialmodell. Deskriptive Statistiken der Parameterschätzungen aus dem <i>G-Estimation</i> -Ansatz (Verfahren A / B) und Cox-Modell (C) im Vergleich; 1000 Simulationsläufe; Gesamtfallzahl $n=200$	82
4.2	H_0 -Ablehnungswahrscheinlichkeiten der drei Verfahren im Vergleich; 1000 Simulationsläufe für verschiedene Gesamtfallzahlen und Effekte	82
4.3	mediane Rechenzeiten (in Sekunden) der drei Verfahren im Vergleich; 1000 Simulationsläufe für verschiedene Gesamtfallzahlen und Effekte	83
4.4	Schätzung des Kausalparameters ξ_0 im Exponentialmodell mit Zwischenereignis und ereignisbedingter Therapieänderung. Deskriptive Statistiken der Parameterschätzungen aus dem kausalen Verteilungsmodell (KV) und dem Cox-Modell mit zeitabhängigen Kovariablen (COX) im Vergleich; 1000 Simulationsläufe; Gesamtfallzahl $n=200$	85
4.5	H_0 -Ablehnungswahrscheinlichkeiten beider Verfahren (KV und COX) im Exponentialmodell mit Zwischenereignis und ereignisbedingter Therapieänderung; 1000 Simulationsläufe für verschiedene Gesamtfallzahlen und Effekte	86

A.1	Exponentialmodell ohne Zwischenereignis: Deskriptive Statistiken der Parameterschätzungen; 1000 Simulationsläufe für $n \in \{100, 300\}$	97
A.2	Schätzung des Kausalparameters ξ_0 im Exponentialmodell mit Zwischenereignis und ereignisbedingter Therapieänderung. Deskriptive Statistiken der Parameterschätzungen aus dem kausalen Verteilungsmodell (KV) und dem Cox-Modell mit zeitabhängigen Kovariablen (COX) im Vergleich; 1000 Simulationsläufe; Gesamtfallzahlen $n \in \{100, 300\}$	98

Einleitung

In epidemiologischen Beobachtungsstudien sowie in kontrollierten klinischen Studien ist man häufig daran interessiert, den Effekt einer Exposition bzw. Behandlung auf das Eintreten eines bestimmten Zielereignisses, wie z.B. Erkrankung oder Tod, zu untersuchen. Im prospektiven Studiendesign, speziell im Rahmen von Kohortenstudien, werden dazu Risikoverhältnisse (engl.: *Hazard Ratios*) geschätzt und Modellierungen der Eintrittswahrscheinlichkeiten bzw. Risikorateen über ereignisanalytische Ansätze wie z.B. dem *Cox-Modell für proportionale Risiken* vorgenommen. Bei retrospektiven Analysen, im Kontext von Fall-Kontrollstudien, können lediglich Chancenverhältnisse (engl.: *Odds Ratios*) als Näherung für relative Risiken bestimmt werden. Für die simultane Modellierung multipler Kovariableneinflüsse kommen unter anderem häufig logistische Regressionsmodelle zum Einsatz. Die mittels dieser Verfahren geschätzten Risiko- bzw. Chancenverhältnisse beschreiben dabei bedingte mittlere Populationsunterschiede hinsichtlich der Auftretenswahrscheinlichkeiten von interessierenden Ereignissen. Die Interpretation der resultierenden Expositions-/Behandlungseffekte ist jedoch insofern schwierig, da diese zumindest keine direkte Aussage über die zu erwartenden Unterschiede in den Ereigniszeiten in Abhängigkeit des individuellen Expositionsstatus zulassen. So genannte *AFT-Modelle* (*accelerated failure time models*) stellen diesbezüglich eine Alternative dar, da bei diesen der Effekt potentiell einflussnehmender Zufallsvariablen direkt auf die Ereigniszeit modelliert wird.

Kausale Interpretationen der Ergebnisse, d.h. direkte Rückschlüsse auf Expositions-Wirkungsbeziehungen sind, insbesondere im Rahmen von Beobachtungsstudien, nicht bzw. nur bedingt möglich. In prospektiven randomisierten

Studien können mittlere Populationsunterschiede unter Gültigkeit gewisser Regularitätsvoraussetzungen als Schätzung des mittleren kausalen Expositionseffektes betrachtet werden (Rubin 1974 [70], 1978 [71], Holland 1986 [23]). So wird durch die zufällige Zuteilung von Patienten in die Behandlungsarme gewährleistet, dass die Verteilung bekannter und unbekannter Störgrößen (*engl.: Confounder*) in den Therapiegruppen vergleichbar ist, so dass beobachtete Effekte, mit vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit, alleinig auf die Unterschiede in der Behandlung zurückführbar sind. Randomisierte Studien stellen daher eine der höchsten Evidenzstufen statistischer Inferenz in der empirischen Forschung dar. Dennoch können auch in randomisierten Studien Situationen eintreten, die zu verzerrten Schätzungen von Behandlungseffekten und damit zu falschen Schlüssen, z.B. hinsichtlich der Wirksamkeit eines neuen Medikamentes, führen können. So treten beispielsweise in randomisierten klinischen Krebsstudien mit Tumorprogressionen (fortschreitendes Tumorwachstum) unvermeidbare Ereignisse auf, welche unmittelbaren Einfluss auf den weiteren Therapieverlauf und damit auch auf den in der Regel primär interessierenden Endpunkt Überleben nehmen. Das kritische Ereignis einer Tumorprogression entspricht dabei einer zeitabhängigen Störvariable, da dieses sowohl mit der Initialbehandlung (unterschiedlich zu erwartende Progressraten in den Therapiearmen) als auch mit dem Endpunkt Überleben (anzunehmende schlechtere Prognose für progrediente Patienten) assoziiert ist. Ferner kann der weitere Behandlungsverlauf, d.h. die durch die Progression veranlasste Adaption der Initialtherapie (z.B. Therapiestopp, Dosismodifikation, zusätzliche Folgetherapie, Therapiewechsel), unterschiedlich in den Behandlungsarmen ausfallen, so dass auch der weitere Therapieverlauf durch dieses Zwischenereignis bedingt wird. Robins (1992 [58]) beschreibt dieses Phänomen, welches häufig in Beobachtungsstudien auftritt, als indikationsbedingte Behandlung („*treatment by indication*“) und zeigt, dass herkömmliche ereignisanalytische Verfahren wie das Cox-Regressionsmodell mit Berücksichtigung zeitabhängiger Confoundervariablen zu fehlerhaften Schätzungen führen, wenn

- (i) ein zeitabhängiger Einflussfaktor für das Zielereignis existiert, der gleichzeitig Prädiktor für die Exposition bzw. die Behandlung ist und

(ii) die Expositions- bzw. Behandlungsgeschichte subsequent das Risiko für diesen Einflussfaktor bestimmt.

Sind beide Bedingungen erfüllt, müssen alternative Schätzmodelle verwendet werden, um unverzerrte Schätzungen von Expositions- bzw. Therapieeffekten in Bezug auf das Sterberisiko zu erhalten. Eine Möglichkeit hierfür stellen so genannte *kausale Inferenzmodelle* dar, welche die Einführung einer *kontrafaktischen Sichtweise* notwendig machen. So bezieht sich Kausalität zunächst immer direkt auf die Beobachtungseinheit und unterstellt *Multiversalität*, welche fordert, dass ein Individuum (zumindest theoretisch) unter verschiedenen Bedingungen beobachtet werden kann. Da dies jedoch niemals praktisch sondern lediglich hypothetisch im Modellkontext möglich ist, impliziert das kausale Inferenzmodell die Betrachtung *kontrafaktischer* (nicht beobachteter bzw. nicht beobachtbarer) Situationen. Dies wiederum macht die Einführung *kontrafaktischer Zufallsvariablen* notwendig, ein Ansatz, welcher erstmals in den 1920er Jahren von *Jerzy Neyman* (1923 [44]) beschrieben wurde. Später wurde dieses, zunächst als *Randomisationsmodell* [7] bezeichnete, Konzept von Rubin (1974 [70]) aufgegriffen und nachfolgend unter dem Begriff *potential outcomes model* (Rubin 1978 [71]) für Beobachtungsstudien verallgemeinert. In der jüngeren Vergangenheit lieferten, neben vielen weiteren engagierten Wissenschaftlern, vor allem *James M. Robins* und Kollegen wesentliche Beiträge zur Entwicklung kausaler Inferenzmodelle mit zahlreichen Originalarbeiten und Veröffentlichungen zur theoretischen Grundlage und praktischen Anwendung, insbesondere im Kontext epidemiologischer Beobachtungsstudien [51, 52, 54, 55, 57, 58, 40, 66, 67].

Die Anwendung kausaler Inferenzmodelle in randomisierten klinischen Studien hat in der Vergangenheit vor allem in Bezug auf die Problematik so genannter *non-compliance* (nicht-protokollkonforme Behandlung bzw. Teilnahme von Studienteilnehmern) stattgefunden [41, 63, 62, 26, 31, 17]. Auch wenn es augenscheinlich Parallelen zwischen *non-compliance* und zwischenereignisbedingten Abweichungen vom Behandlungsprotokoll gibt, so bedürfen beide Phänomene doch einer gesonderten Betrachtung und letztendlich spezifischer Herangehensweisen bei der Problemlösung. Während *non-compliance* eine mehr oder weniger

bewusste Entscheidung des Studiensubjektes impliziert, die häufig a priori, als latente Individueneigenschaft bereits vor Studienbeginn feststehend, angenommen werden kann [26], ist dies für im Studienverlauf eintretende Zwischenereignisse nicht der Fall. Des Weiteren kann beispielsweise die für eine einfache Modellierung häufig getroffene Annahme so genannter *all- or non-compliance* [3, 4] aufgrund der Zeitabhängigkeit des therapiebedingenden Zwischenereignisses nicht verwendet werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zunächst die Problematik von therapie- und zielgrößenbedingenden Zwischenereignissen in randomisierten klinischen Studien darzulegen. Dabei wird gezeigt, dass auch nach Adjustierung für diese Zwischenereignisse (und mögliche Folgebehandlungen) mit herkömmlichen Methoden wie dem Cox-Regressionsansatz für zeitvariierende Kovariablen verzerrte Effektschätzungen resultieren, wenn *i*) die Eintrittswahrscheinlichkeit für das Zwischenereignis durch die Initialtherapie bedingt wird, wobei das Zwischenereignis selbst einen Prädiktor für den primär zu beurteilenden Studienendpunkt Überleben darstellt, und *ii*) der weitere individuelle Therapieverlauf nicht unabhängig vom Eintritt des Zwischenereignisses und der initialen Prognose des Individuums ist. Als alternativer Inferenzansatz wird ein neues kausales Schätzmodell für randomisierte klinische Studien vorgestellt, welches sich an dem für Beobachtungsstudien entwickelten *G-Estimation*-Ansatz nach Robins (Robins [51] [53] [58]) orientiert, sich jedoch maßgeblich die Besonderheiten prospektiver randomisierter Studien zu Nutze macht. Mit diesem Modell wird auch unter Vorliegen zeitabhängiger Störvariablen (Zwischenereignisse im Studienverlauf) die erwartungstreue, konsistente Schätzung eines Kausalparameters ξ_0 (bzw. Parametervektors ξ_0) ermöglicht, welcher über eine reellwertige positive Funktion h direkt auf den (bzw. im mehrdimensionalen Fall auf die) Parameter der zugrundeliegenden Überlebenszeitverteilung wirkt.

Die für einen kausalen Inferenzansatz notwendige modellbasierte Verknüpfung der individuellen beobachteten Ereigniszeiten mit latenten zugrundeliegenden Überlebenszeiten erfolgt dabei vollständig verteilungsbasiert. Mittels eines auf der Verteilungsfunktion beruhenden Inversionsverfahren wird somit eine direkte Über-

setzung der geschätzten individuenspezifischen Behandlungswirkung in übliche populationsbezogene Effektparameter, wie z.B. dem *Hazard Ratio*, ermöglicht.

In Kapitel 1 werden die notwendigen begrifflichen und formalen Grundlagen kausaler Inferenzmodelle eingeführt und das Prinzip des *G-Estimation*-Algorithmus nach Robins vorgestellt. Kapitel 2 zeigt die Problematik zeitabhängiger Confounder in randomisierten klinischen Studien auf und verweist auf Parallelen zum *treatment by indication*-Problem in Beobachtungsstudien, für welches der *G-Estimation*-Ansatz von Robins konzipiert wurde. In Kapitel 3 wird das neue verteilungsbasierte kausale Ereignismodell zur Schätzung von Therapieeffekten unter Berücksichtigung zeitabhängiger Störvariablen in randomisierten klinischen Studien vorgestellt und formal begründet. Die Eigenschaften des zu schätzenden Kausalparameters ξ_0 werden in Kapitel 4 anhand von Simulationsstudien untersucht. In Kapitel 5 wird die Anwendung des neuen Kausalmodells an realen Studiendaten von Patienten mit einem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom demonstriert. Die Arbeit schließt mit einer Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse in Kapitel 6.

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand in den vergangenen drei Jahren während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

Herzlich bedanken möchte ich mich zuallererst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Kurt Ulm, der mir diese Forschungsarbeit ermöglicht hat und mir bei der Wahl und Ausgestaltung des Themas geholfen hat. Bei ihm möchte ich mich auch für die Freiheit bei der Ausarbeitung und das entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Für die Bereitstellung der Studiendaten, welche letztendlich Ausgangspunkt für die Themenstellung waren, bedanke ich mich herzlich bei Prof. Dr. Rudolf Maria Huber vom Klinikum Innenstadt der Universität München.

Besonderer Dank gilt meinem Kollegen Bernhard Haller für die vielen fruchtbaren Gespräche und Diskussionen sowie für wertvollen Rat in der Lösung von Implementierungsproblemen.

Schließlich möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern sowie meinen Geschwistern für die große Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit bedanken, ohne die eine Realisation dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zusammenfassung

In prospektiven randomisierten Studien können Unterschiede populationsbasierter Erwartungswertschätzungen unter Gültigkeit gewisser Regularitätsvoraussetzungen als Abbildungen mittlerer kausaler Expositions- bzw. Behandlungseffekte betrachtet werden. Allerdings können durch im Studienverlauf eintretende (Zwischen-) Ereignisse Situationen entstehen, welche zu verzerrten Schätzungen von Behandlungseffekten und damit zu falschen Schlüssen, z.B. hinsichtlich der Wirksamkeit einer innovativen Therapie, führen. Dies ist genau dann der Fall, wenn diese Zwischenereignisse zum einen nicht unabhängig von der Initialbehandlung sind, des Weiteren selbst einen Einfluss auf den primär interessierenden Studienendpunkt (z.B. Überleben) haben und zusätzlich noch Änderungen des weiteren Behandlungsverlaufes nach sich ziehen. Robins (1992) beschreibt dieses Phänomen, welches häufig in Beobachtungsstudien auftritt, als indikationsbedingte Behandlung („*treatment by indication*“) und zeigt, dass herkömmliche ereignisanalytische Verfahren wie das Cox-Regressionsmodell mit Berücksichtigung zeitabhängiger Confoundervariablen in diesen Situationen zu fehlerhaften Schätzungen führen.

In der vorliegenden Arbeit wird ein neuer Inferenzansatz für randomisierte Studien vorgestellt, welcher sich an dem für Beobachtungsstudien entwickelten „*G-Estimation-Prinzip*“ von Robins orientiert, sich jedoch maßgeblich die Besonderheiten prospektiver randomisierter Studien zu Nutze macht. Mittels dieses Ansatzes wird die erwartungstreue, konsistente Schätzung eines Effektparameters (bzw. Parametervektors) ermöglicht, welcher über eine reellwertige Funktion direkt auf den (bzw. die) Parameter der zugrundeliegenden Überlebenszeitverteilung wirkt. Die für einen kausalen Inferenzansatz notwendige modellbasierte Verknüpfung der individuellen beobachteten Ereigniszeiten mit latenten zugrundeliegenden Ereigniszeiten erfolgt dabei vollständig verteilungsbasiert über die parametrisierbare inverse Verteilungsfunktion der Ereigniszeiten im Referenzbehandlungsarm. Kausale Inferenz für den Behandlungseffekt kann somit, auch unter adäquater Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder, über die Likelihoodfunktion des Verteilungsmodells mit den korrespondierenden likelihood-basierten Teststatistiken vorgenommen werden.

Summary

In prospective randomized trials differences in population based means can be considered as estimates of mean causal exposure or treatment effects. Nevertheless, occurrence of intermediate events in the course of a trial may lead to biased estimates of treatment effects. Particularly this will be the case, if the probability of such an event is not independent of initial treatment allocation and the intermediate event is both a risk factor for the main outcome parameter (e.g. survival) and a predictor of subsequent treatment. This situation was referred as '*treatment by indication problem*' by Robins (1992) and is common in epidemiological trials. Robins demonstrated that the usual approach of an adjusted estimation of treatment effect using a time-dependent proportional hazards model may be biased in this situation, whether or not one further adjusts for past confounder history in the analysis. In this thesis a novel inference procedure for randomized trials is introduced which is based on the idea of Robin's *G-Estimation principle* but particularly considers specifics of randomized trials. The suggested procedure allows for an unbiased and consistent estimation of a treatment effect parameter (or parameter vector) which is connected by a real-valued function to the parameters of an underlying distribution of survival times. In fulfilment of the requirements of a causal individual-level based model, a link of a subject's observed and counterfactual survival time is directly achieved by the inverse distribution function of survival times in a reference treatment arm. In this term, causal inference is feasible based on the likelihood function and its corresponding test statistics, even under appropriate consideration of time-dependent confounders.

Kapitel 1

Kausale Inferenz und *kontrafaktische* Sichtweise

In der Enzyklopädie statistischer Wissenschaften (Barnad 1982 [5], S. 387) lässt sich unter dem Begriff *Kausalität* (engl.: *Causation*) allem voran der Grundsatz

„...correlation is not causation..”

finden. Hierbei kann, bzw. streng genommen sogar *muss*, das Wort *correlation* als allgemein stellvertretend für jegliche Form statistischer Induktion betrachtet werden, welche sich, alleinig auf empirische Assoziations- bzw. Distanzmaße stützend, Schlüsse von Beobachtungen auf zugrundeliegende Zusammenhänge zu erlauben vermag. Holland (1986 [23], S.947) geht sogar einen Schritt weiter und trifft eine noch schärfere Aussage hinsichtlich der Interpretierbarkeit *nicht-kausaler*¹ Statistiken: *„...associational inference is simply descriptive statistics.”* So stellen nach Holland beispielsweise (bedingte) Wahrscheinlichkeiten letztendlich nichts anderes als (bedingte) Anteilswerte dar, und Erwartungswerte von Zufallsvariablen entsprechen mehr oder weniger den Mittelwerten dieser Veränderlichen in der

¹Der Begriff *associational*, wie er von Holland verwendet wird, lässt sich nicht angemessen ins Deutsche übersetzen. Allerdings kann nach Pearl (2002 [48]) kausale Inferenz nie alleinig auf Assoziationsstatistiken beruhen, so dass mit dem Begriff *nicht-kausal* an dieser Stelle Hollands begriffliche Bedeutung von *associational* impliziert ist.

Grundgesamtheit. In diesem Sinne können nach Holland somit die klassischen frequentistischen (und auch bayesianischen) Modellansätze als Populationsmodelle betrachtet werden. Die Wahrscheinlichkeitstheorie stellt dabei, vor allem mit den Sätzen zur bedingten Unabhängigkeit, ein mächtiges und übergreifendes Instrument für assoziationsbasierte statistische Inferenz dar (Dawid 1979 [11]).

Im allgemein kausalen Modellansatz stehen primär nicht populationsbezogene, sondern konkret individuenspezifische Effekte im Interesse der Untersuchung. So bezieht sich Kausalität direkt auf die Beobachtungseinheit und unterstellt, dass ein Individuum, je nach Bedingung, unterschiedliche potentielle Realisationen (einer bzw. mehrerer Zufallsvariablen) aufweist. Dieser als *potential outcomes framework* und später auch oft als *Rubin's model* bezeichnete Ansatz wurde, in Anlehnung an das bereits in den 1920er Jahren von Neyman (1923 [44]) vorgeschlagene Randomisationsmodell, erstmals von Rubin (1974 [72]) benutzt, um Kausalität zu untersuchen. Unterschiede zwischen den bedingungsabhängigen Fallausgängen (*potential outcomes*) können dabei unmittelbar als kausale Effekte interpretiert werden. Die Tatsache, dass jedoch jedes Individuum letztendlich nur unter exakt einer Bedingung beobachtet werden kann, wird als *Fundamentalproblem kausaler Inferenz* bezeichnet (Holland 1986 [23]), so dass kausale Inferenzmodelle stets die Betrachtung kontrafaktischer (nicht beobachtbarer) Situationen mit sich bringen. Im Rahmen der kausalen Ereignisanalyse macht dies z.B. die Einführung *kontrafaktischer* Ereigniszeiten notwendig.

Neben formalen Definitionen kausaler Effekte, wie sie z.B. das *potential outcomes model* nach Rubin impliziert, lassen sich in der Literatur auch allgemeinere, mitunter subjektive Kausalitätsbegriffe finden. So werden beispielsweise in der Epidemiologie die *Bradford Hill's Kriterien* (Graham 2000 [19]) häufig angewandt, um die Kausalität beobachteter Effekte einzuschätzen. Diese neun Kriterien sind: Stärke der Assoziation (*strength of association*), Konsistenz (*consistency*), Spezifität (*specificity of association*), zeitliche Folge (*temporality*), biologische Erklärbarkeit (*biological gradient*), Plausibilität (*plausibility*), Kohärenz (*coherence*), experimenteller Hintergrund (*experiment*) und Vergleich- bzw. Wiederholbarkeit (*analogy*).

Trotz jahrzehntelanger Forschung auf dem Gebiet der kausalen Inferenz und einer daraus resultierenden Vielzahl wissenschaftlicher Beiträge, erkenntnisgewinnender Anwendungen und teilweise enthusiastischer Diskussionen² scheint dem Thema *kausale Inferenz* in der breiten Fachöffentlichkeit, insbesondere aber auch in der akademischen Ausbildung, bislang nur verhältnismäßig wenig Beachtung zuzukommen. Mögliche Gründe für dieses offensichtliche Defizit mögen zum einen die Abstraktheit des kausalen Modells an sich und zum anderen die schwierige formale Übereinkunft mit der klassischen Notation der konventionellen Methodik statistischer Inferenz sein. Diese und weitere mögliche Ursachen werden in der Diskussion erörtert.

Um die in dieser Arbeit angewandten Instrumente und konzeptionellen Begriffe allgemeiner kausaler Inferenz in ihrer Anwendung zu verstehen und bzgl. ihrer Aussage richtig deuten zu können, wird in den nachfolgenden Unterkapiteln zunächst eine Einführung in die allgemeine Theorie und Begrifflichkeiten kausaler Inferenz gegeben. Dabei sollen vor allem die grundlegenden methodischen und inhaltlichen Aspekte verschiedener Konzepte kausaler Inferenz vorgestellt werden. Diese beinhalten die sogenannten *kontrafaktischen (counterfactual)* bzw. *potential outcome* Modelle (Rubin [70], Rosenbaum & Rubin 1983 [68], Robins 1986 [51], 1992 [58], Robins & Tsiatis 1992 [57], Angrist et al. 1996 [2] und Greenland et al. 1999 [21]), *grafische (Pfad-) Modelle* (Pearl 1988 [45], Lauritzen 1996 [33], Cowell et al. 1999 [8]) sowie *strukturelle Gleichungsmodelle (structural (nested) equation models*: Heckman and Smith 1998 [22], Robins 1998 [65]). Da es auch in der Literatur bzgl. kausaler Inferenz eine gewisse Bandbreite an Notationen und Sicht- bzw. Herangehensweisen gibt, wird sich nachfolgend maßgeblich auf die Ausführungen von Pearl (2000 [47], 2002 [48]) und Robins & Tsiatis (1992 [57, 58]) berufen.

Judea Pearl gibt in ihren Arbeiten einen konzeptionellen Überblick bzgl. kausaler Inferenz in den Gesundheitswissenschaften (*Health Sciences*) und zeigt die

²Als ein beeindruckendes Beispiel sei hier auf den Artikel von Maldonado und Greenland (2002 [38]) mit anschließenden Kommentaren und Diskussionen von Dawid [12], Kaufman J.S. & Kaufman S. [28], Elwert & Winship [13], Shafer [73] sowie Maldonado und Greenland [39] verwiesen.

Schwierigkeiten auf, die es zu bewältigen gilt, um eine Verbindung von der „traditionellen“ statistischen Herangehensweise zur kausalen Inferenz zu ermöglichen. Genau wie für eine adäquate Beurteilung von Ergebnissen aus Beobachtungsstudien hinreichende Kenntnisse bzw. Annahmen über die Datengrundlage erforderlich sind, so sind solche Annahmen gleichfalls unabdingbar, um kausale Inferenz zu ermöglichen. Nach Pearl besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen konventioneller probabilistischer statistischer Inferenz und kausaler Inferenz darin, dass nur mittels eines kausalen Analyseansatzes wirklich Änderungen erfasst und modelliert werden können, Zitat (Pearl 2002 [48], S.190):

„...causal analysis goes one step further, its aim is to infer aspects of the data generation process...one can deduce not only the likelihood of events under static conditions, but also the dynamics of events under changing conditions.”

Diese Änderungen können z.B. Effekte von Expositionen bzw. Medikationen auf den Gesundheitsstatus sein oder, ganz allgemein formuliert, jedwedes beobachtete Ereignis y , für welches sich die Frage formulieren ließe: „Wäre y auch ohne das (vorherige) Ereignis x eingetreten?“ (Notwendigkeitsbedingung) bzw.: „War das (vorherige) Ereignis x hinreichende Ursache für das Eintreten von Ereignis y ?“ (hinreichende Bedingung). Nach David Hume (1748 [24]) entspricht dies genau der Definition von Kausalität. Pearl verdeutlicht, dass klassische Assoziationsanalysen stets feste gegebene Bedingungen implizieren. So sage beispielsweise die gemeinsame Verteilung von Symptomen und Krankheiten nichts darüber aus, ob die Linderung des einen die Besserung des anderen nach sich zieht. Konkreter könne, aufgrund der wahrscheinlichkeitstheoretischen Eigenschaften von Verteilungen, keine Aussage darüber getroffen werden, wie sich eine Verteilungsfunktion ändern würde, wenn sich externe Bedingungen ändern. Eine Schlussfolgerung der Autorin ist, dass einer *konzeptionellen Assoziation* all jene Zusammenhänge entsprechen, die über eine gemeinsame Verteilung von beobachtbaren Variablen ausgedrückt werden können, während ein *kausales Konzept* jene Zusammenhänge einschließt, die nicht allein durch eine gemeinsame Verteilung beschrieben werden können. Kausale Zusammenhänge können also nicht (niemals) allein von statistischen Assoziationen abgeleitet bzw. gefolgert werden. Ein Prinzip, welches von Nancy Cartwright in ihrem Grundlagenbuch *„Natures Capacities and their Mea-*

surement” (1989 [6]) über die einfache Formulierung: „...no causes in, no causes out..” zum Ausdruck gebracht wurde.

1.0.1 Experimentelle Studien und *Confounding* - kausale Konzepte

Nach Pearl muss so genanntes *Confounding* (Diskrepanz³ zwischen einer beobachteten Assoziation im Rahmen einer Beobachtungsstudie und einer entsprechenden Beobachtung unter idealen experimentellen Bedingungen) als kausales Konzept aufgefasst werden, Zitat (Pearl 2002 [48], S.192):

„Associations prevailing under experimental conditions are causal quantities because they cannot be inferred from joint distribution alone. Therefore, confounding is a causal concept; its definition cannot be based on statistical associations alone, since these can be derived from the joint distribution.” .

Die in der frequentistischen Statistik verwendete assoziationsbasierte Definition eines *Confounders* (Störgröße) lautet dabei gemäß den Ausführungen Pearls (Pearl 2002 [48], S.192):

„C ist dann ein potentieller Confounder für die Beurteilung des Effektes der Einflussgröße X auf die Zielgröße Y, wenn sowohl C und X als auch C und Y nicht unabhängig sind.”

In einer früheren Arbeit zeigt die Autorin jedoch, dass beobachtete Assoziationen weder hinreichend noch notwendig für *Confounding* sind, da manche Confounder weder mit X noch mit Y assoziiert sind bzw. manche Nicht-Confounder sowohl mit X als auch mit Y assoziiert sind (Pearl, 2000 [47] S. 185-186). Dieselbe Argumentation kann für experimentelle Studien angeführt werden, welche im Allgemeinen nicht als kausale Konzepte aufgefasst werden. So wird insbesondere in randomisierten Studien implizit die Annahme getroffen, dass der „Quasi-Münzwurf“ (zufällige Patientenzuteilung) durch keine externe (messbare) Variable kausal be-

³Diese kommt durch die Vermengung von Einflüssen beteiligter (Stör-) Faktoren (*engl.: Confounder*) zu Stande, welche ausschließlich im experimentellen Studiendesign kontrolliert werden kann.

einflusst wird.

1.0.2 Lineare strukturelle Gleichungsmodelle (*Linear Structural Equation Models*)

Bereits im Jahre 1921 versuchte der Genetiker Sewall Wright den gerichteten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Erkrankung und einer entsprechend beobachteten Symptomatik mathematisch mit Hilfe von Formeln und bezugnehmenden Pfaddiagrammen zu beschreiben (Wright 1921 [83]). In einem einfachen Beispiel könnte nach Wright z.B. der Zusammenhang zwischen der Schwere eines lokalen Sonnenbrandes Y und der vorherigen Dauer der Sonnenaussetzung X durch eine einfache lineare Gleichung der Form

$$Y = X\beta + E \quad (1.1)$$

beschrieben werden. Die Variable E stehe dabei für alle weiteren äußeren und individuenspezifischen Faktoren, die neben der Dauer des „Sonnenbades“ einen Einfluss auf die Schwere des Sonnenbrandes haben (z.B. die genetische Komponente Hauttyp, die saisonalen und räumlichen Komponenten Tages-/Jahreszeit und Breitengrad, vorliegender Sonnenschutz usw.). Da Gleichungen symmetrische Objekte sind, folgt aus dieser funktionellen Abbildung jedoch nicht die vom Sachverhalt geforderte Richtungseindeutigkeit, so dass Gleichung (1.1) z.B. auch zu

$$X = (Y - E)/\beta$$

umgestellt werden kann, was hieße, dass die Dauer der Sonnenexposition unter anderem durch die Stärke des Sonnenbrandes bestimmt ist. Um solchen Missinterpretationen entgegenzutreten, stellte Wright diese Art von Gleichungen in Verbindung so genannter Pfaddiagramme dar. In diesen kennzeichnen Pfeile die Richtung des zugrundeliegenden (vermuteten) kausalen Effektes, das heißt von Ursache (Dauer der Sonneneinstrahlung) in Pfeilrichtung Wirkung (Stärke des Sonnenbrandes). In der Gleichung enthaltene Faktoren, denen ein direkter Einfluss auf die Zielgröße unterstellt wird, von denen also im Pfaddiagramm Pfeile

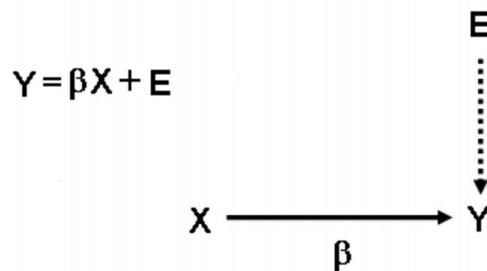


Abbildung 1.1: Beispiel eines einfachen strukturellen Gleichungsmodells mit Pfaddiagramm

in Richtung Y ausgehen, werden als *endogene* Variablen bezeichnet. Das zu Gleichung (1.1) korrespondierende Pfaddiagramm ist in Abbildung (1.1) dargestellt. Unterbrochene Pfeillinien kennzeichnen den Einfluss so genannter *exogener* Variablen. Diese Variablen können beobachtbare aber auch unbeobachtbare Faktoren repräsentieren, welche gleichfalls Einfluss auf die Zielgröße Y üben, aber im Modell nicht enthalten sind. Diese werden auch oft als *Stör-* oder *Fehlerterme* bezeichnet, da sie Relevanz für die Erklärung der Zielgröße haben, im Modell aber nicht berücksichtigt werden (können). Wichtig ist zu bemerken, und das ist eine grundlegende Besonderheit kausaler Modellierung, dass das Fehlen von Pfeilen bzw. formellen Verknüpfungen im Modell eine explizite Aussage über das Nichtvorhandensein etwaiger weiterer kausaler Beziehungen trifft. Ein kausales Modell stellt also stets die Anforderung an Vollständigkeit der erklärenden Komponenten und deren Beziehungen untereinander. Dieser Grundvoraussetzung, welche kausale Inferenz überhaupt erst möglich macht, kann letztendlich nur durch die Formulierung nicht verifizierbarer Annahmen (wie z.B. der *Annahme vollständig beobachteter Confounder*, Robins 1992 [58]) entsprochen werden. Gewisse Parallelen lassen sich daher auch zum *bayesianischen Inferenzansatz* erkennen, in welchem nicht prüfbare *a priori* Informationen (z.B. subjektive Expertenmeinungen) Eingang in die Schätzmodelle finden.

In Modell (1.1) ist mit β der so genannte *Pfadkoeffizient* angegeben, welcher entsprechend der linearen Funktionsgleichung den direkten (kausalen) Effekt von X auf Y quantifiziert. Im Zuge der Entwicklung kausaler struktureller Gleichungs-

modelle wurde der ursprünglich konzeptionelle lineare Gleichungsansatz auf nicht-lineare und auch nicht-parametrische Modellvarianten erweitert (Pearl 1995 [46], 2000 [47]). Die funktionelle Beziehung zwischen einer Zielvariable Y und beliebig verteilter unabhängiger Einflussvariablen X und E kann damit allgemein zu

$$Y = f_Y(X, E) \tag{1.2}$$

formuliert werden. Die Erklärungsvariablen können dabei wiederum selbst mit anderen Größen in Beziehung stehen. So bedeutet beispielsweise

$$X = f_X(V, Z), \tag{1.3}$$

dass die Variable X durch (und nur durch) V und Z direkt beeinflusst wird. Für die algebraischen Variablennotationen im Argument der Funktion gilt also das Gleiche wie für die Verwendung von Pfeilen im Pfaddiagramm: Das Nichtvorhandensein einer potentiellen Erklärungsvariable schließt einen direkten kausalen Zusammenhang zur Zielvariable aus. Nach Simon (1953 [75]) und Koopmans (1953 [30]) gilt genau dann die Definition des Prädikates *strukturell* (*structural*) als erfüllt, wenn für ein System solcher Gleichungen angenommen werden kann, dass jede Gleichung für sich autonom ist, d.h. invariant gegenüber allen Änderungen jedweder anderen im Gleichungssystem enthaltenen Funktion.

1.0.3 Kontrafaktische (*counterfactual*) oder *potential outcomes* Analysen

Wie bereits zu Beginn dieses Kapitels angeführt, wurde erstmals im Jahre 1923 von Jerzy Neyman (1923 [44]) ein formales Konzept zur Analyse kausaler Effekte vorgestellt, welches zunächst als Randomisationsmodell (*randomization model*) bezeichnet wurde [7]. Später wurde dieser Modellansatz von Rubin (1974 [70]) aufgegriffen, um unter dem Begriff *potential outcomes model*⁴ nachfolgend auch für die Anwendung in Beobachtungsstudien verallgemeinert zu werden (1978 [71]).

⁴In der Literatur wird dieses auch oft als *Rubin's model* bezeichnet, obwohl die Grundidee auf Neyman zurückzuführen ist.

Der *potential outcomes* Ansatz beinhaltet eine individuenbasierte Modellierung verschiedener möglicher, aber in der Realität letztendlich niemals gleichzeitig beobachtbarer Ergebnisse (*outcomes*) unter differenten (Ausgangs-) Bedingungen. Demnach bezeichne $y_x(i)$ den Wert einer interessierenden Zielgröße Y , den die Beobachtungseinheit i angenommen hätte, wenn die Einflussvariable X gleich der Ausprägung x gewesen wäre. Mit $Y_x(i)$ wird also eine *kontrafaktische*⁵ Zielvariable betrachtet. Da die Beobachtungseinheit i selbst einer Zufallsvariable entspricht, muss wiederum Y_x als eine solche aufgefasst werden, so dass im Rahmen der *potential outcomes* Analyse die beobachtete Verteilung $P(y_{x_1}, \dots, y_{x_k})$ mit $k > 0$ als Randverteilung einer zugrundeliegenden Wahrscheinlichkeitsverteilung P^* angesehen werden kann, welche sowohl über die beobachtbaren als auch kontrafaktischen Variablen definiert ist. Aufgrund der Betrachtung von Y_x als herkömmliche Zufallsvariable können die Regeln der Wahrscheinlichkeitstheorie mit ihren Gesetzen und Axiomen zur (bedingten) Unabhängigkeit (Dawid 1979 [11]) als weiterhin gültig angenommen werden, so dass Fragestellungen bzgl. kausaler Effekte über die Randverteilung $P^*(Y_x = y)$ formuliert werden können. Beispielsweise ergibt sich der kausale Effekt bzgl. der Zielgröße Y für die Bedingung x_1 im Vergleich zu Bedingung x_2 als *average causal effect (ACE)* zu $ACE = y_{x_1} - y_{x_2}$ bzw. als *relative causal effect (RCE)* zu $RCE = y_{x_1}/y_{x_2}$. Die Statistiken ACE und RCE stellen dabei zunächst so genannte populationsbezogene kausale Effekte (*population level causal effects*) dar (Angrist et al. 1996 [2], Imbens & Rubin 1997 [26]). In Tabelle 1.1 ist die Verteilung der kontrafaktischen Zielvariable $Y_x(i)$ schematisch für Realisationen $X = x_1, \dots, x_k$, $i = 1, \dots, n$ und der resultierenden Randverteilung $Y_x = y_{x_1}, \dots, y_{x_k}$ wiedergegeben. Zu beachten ist, dass aufgrund der unterstellten Kausalität die Randverteilung Y_x gewissen Konsistenzrestriktionen unterliegt. Demnach muss gefordert werden, dass der Wert der *potential outcomes* Variable $Y_x(i)$ unter einer festen Bedingung $X = x$ für jede Beobachtungseinheit i der gleiche ist, egal ob die Zuweisung der Bedingung (z.B. die Gabe einer Therapie) über das Studiendesign oder vom Individuum selbst bestimmt wurde.

⁵Für jedes i kann $Y_x(i)$ nur für exakt eine Realisation x von X beobachtet werden.

i	1	2	...	n	
X					Y_x
x_1	$y_{x_1}(1)$	$y_{x_1}(2)$...	$y_{x_1}(n)$	y_{x_1}
x_2	$y_{x_2}(1)$	$Y_{x_2}(2)$...	$y_{x_2}(n)$	y_{x_2}
.
.
.
x_k	$y_{x_k}(1)$	$y_{x_k}(2)$...	$y_{x_k}(n)$	y_{x_k}

Tabelle 1.1: Schematische Darstellung der Verteilung einer potential outcomes Variable $Y_x(i)$

1.1 Kausale Inferenz im Rahmen der Ereignisanalyse

In vielen naturwissenschaftlichen Anwendungen, insbesondere im Bereich der Medizin, steht häufig die Zeit T bis zum Eintritt eines spezifischen Zielereignisses Y im Interesse der Untersuchungen. Modellierungsansätze, in welchen die Verteilung von T als direkte Abbildung auf dem Kovariablenraum aufgefasst wird, werden dabei als so genannte *AFT-Modelle* (engl.: *accelerated failure time models*) bezeichnet. Änderungen der Kovariablenwerte führen in diesen Modellen zu einer Veränderung der interessierenden Ereigniszeit, was den Begriff *accelerated* (englische Übersetzung für *beschleunigt*) begründet, da die Zeit bis zum Ereigniseintritt je nach Kovariablenausprägung kürzer oder länger ausfällt.

Im Folgenden werden $i = 1, \dots, n$ exponierte⁶ Individuen und ihre beobachteten (kontinuierlichen) Ereigniszeiten T_i betrachtet. Die zentrale Annahme kausaler Inferenz besteht darin, dass für jedes exponierte Individuum i eine nicht beobachtbare, in der Literatur daher oft als *kontrafaktisch* bezeichnete, Überlebenszeit U_i existiert, welche der Überlebenszeit des Individuums entsprechen würde, wenn

⁶Der eher in der Epidemiologie gebräuchliche Begriff *Exposition* soll nachfolgend auch kontrollierte Aussetzungen wie z.B. Therapiebehandlungen im Rahmen klinischer Studien einschließen.

dieses nicht exponiert gewesen wäre (Rubin 1978 [71], Cox & Oakes 1984 [10], Robins 1986 [51]). Unter der *kausalen Nullhypothese*, dass eine interessierende Exposition E keinen Einfluss auf die individuelle Überlebenszeit T_i hat, gilt dann:

$$H_0 : T_i = U_i \tag{1.4}$$

Im Allgemeinen können sowohl die individuelle Exposition E_i als auch erhobene Kovariablen $(\mathbf{X}_i = X_{i1}, \dots, X_{ip})^T$ von der Zeit t abhängen, so dass $E_i = E_i(t)$ und $\mathbf{X}_i = \mathbf{X}_i(t)$ gilt. Existieren Kovariablen, die gleichzeitig mit der Exposition und der Zielgröße Y_i assoziiert sind, so werden diese als *Störgrößen* (engl.: *Confounder*) bezeichnet (Pearl 2002 [48]).

Inferenz für einen zugrundeliegenden kausalen Expositionseffekt kann, auch unter simultaner Berücksichtigung von (zeitabhängigen) Confoundervariablen, über Verallgemeinerungen des von Cox & Oakes (1984 [10]) vorgeschlagenen *AFT*-Modells vorgenommen werden (Robins & Tsiatis 1992 [57], Robins 1992 [58]). Dabei wird die Tatsache genutzt, dass die individuelle kontrafaktische Überlebenszeit U_i bei richtiger Spezifizierung des Ereigniszeit-Expositionsmodells (bedingt⁷) unabhängig von der Exposition sein muss, da zwar die beobachtete Überlebenszeit T_i , aber nicht die unterstellte latente Überlebensdauer U_i , durch die Exposition beeinflusst werden kann.

In den folgenden Abschnitten wird der grundlegende Modellansatz von Cox & Oakes vorgestellt sowie dessen Verallgemeinerungen (maßgeblich nach Robins und Kollegen) näher erläutert. Diese Ansätze bilden die theoretische Grundlage für die im Rahmen der vorliegenden Dissertation erarbeitete Novation eines verteilungsbasierten kausalen Inferenzansatzes für randomisierte Studien, welcher eine likelihood-basierte Schätzung von kausalen Therapieeffekten unter Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder ermöglicht.

⁷bei Vorliegen von (zeitabhängigen) Confoundervariablen

1.1.1 Das AFT-Modell nach Cox & Oakes

Bezeichne $E_i(t)$ die Exposition eines Individuums i zum Zeitpunkt t und T_i die entsprechend subjektbezogene Überlebenszeit. Die individuelle *kontrafaktische* Überlebenszeit U_i kann dann nach Cox & Oakes (1984 [10] S. 67), in Beziehung zur individuellen kumulativen Exposition, über folgende Modellgleichung ausgedrückt werden:

$$U_i(\psi_0) = \int_0^{T_i} \exp(\psi_0 \cdot E_i(t)) dt \quad (1.5)$$

Mit ψ_0 geht in $U_i(\psi_0) = U_i$ der zu schätzende *Kausalparameter* ein, welcher für die Beurteilung von kausalen Expositions-Wirkungseffekten folgende günstige Eigenschaften besitzt:

$$\psi_0 = 0 \Leftrightarrow U_i = T_i \quad (1.6)$$

$$\psi_0 > 0 \Leftrightarrow U_i > T_i \quad (1.7)$$

$$\psi_0 < 0 \Leftrightarrow U_i < T_i \quad (1.8)$$

Interpretation des Kausalparameters ψ_0

Sei mit $E_i(t)$ in (1.5) nun der einfache Fall einer Indikatorvariable gegeben, welche den Wert Eins annimmt, wenn zum Zeitpunkt t die interessierende Exposition vorliegt und Null sonst. Für ein Individuum, welches die gesamte Beobachtungszeit exponiert gewesen ist, ergibt sich dann Modellgleichung (1.5) zu:

$$U_i \cdot \exp(-\psi_0) = T_i \quad (1.9)$$

Der Term $\exp(-\psi_0)$ gibt also den Faktor an, um welchen sich die Überlebenszeit eines nicht-exponierten Individuums i verringern oder erhöhen würde, wenn es über den gesamten Beobachtungszeitraum exponiert gewesen wäre. Die latente individuenspezifische Überlebenszeit U_i ist in diesem Modell also direkt über die beobachtbaren Variablen T_i und $\mathbf{E}_i^-(T_i)$ sowie den interessierenden Kausalparameter ψ_0 definiert. Mit $\mathbf{E}_i^-(T_i)$ ist dabei die individuelle Expositions Historie bis unmittelbar kurz vor dem Eintritt des interessierenden Ereignisses bezeichnet:

$$\mathbf{E}_i^-(T_i) = \{E_i(t); 0 \leq t < T_i\}$$

Gleichung (1.5) kann somit als *kontrafaktisches Modell* aufgefasst werden, da es eine beobachtbare Zufallsvariable (T_i) mit einer latenten, letztendlich nicht in jedem Fall beobachtbaren Veränderlichen (U_i) verknüpft. Die kausale Nullhypothese (1.4) ist dabei, unter Gültigkeit von Modell (1.5), äquivalent zur Nullhypothese

$$H_0 : \psi_0 = 0,$$

so dass ein Niveau- α -Test für $\psi_0 = 0$ einem Niveau- α -Test für $U_i = T_i$ entspricht (Robins 1992 [58]).

Nach Cox & Oakes können die Realisationen $U_i = u_i$ und $T_i = t_i$ als verschiedene Zeitskalen aufgefasst werden. Die Referenz- oder Nullzeitskala (keine Exposition bzw. Behandlung) ist dabei mit u_i und die tatsächlich beobachtete Zeitskala (nach einer gewissen Exposition bzw. Behandlung) mit t_i gegeben.

Die Skalierung der individuellen *kontrafaktischen* Überlebenszeit U_i im Modell (1.5), bedingt durch die Exposition und den Parameter ψ_0 , impliziert ferner eine Transformation der hypothetisch zugrundeliegenden *Survivorfunktion* $S_U(u) = P(U > u)$. Unter Modell (1.9) ergibt sich somit folgende Beziehung zur expositionsbedingten *beobachteten* Überlebenszeitverteilung $S_{T|E} = S(t|E)$:

$$S(t|E) = P(T > t|E) = P(U \cdot \exp(-\psi_0) > t|E) \quad (1.10)$$

$$= P(U > \exp(\psi_0) \cdot t|E) \quad (1.11)$$

$$= S_U(\exp(\psi_0) \cdot t) \quad (1.12)$$

Die beobachtete Überlebenszeitverteilung jener Individuen, die zu keinem Zeitpunkt exponiert waren bzw. keine Behandlung erfahren haben, entspricht damit der latenten Überlebenszeitverteilung S_U . Zu beachten ist, dass Gleichungsschritt (1.11) \rightarrow (1.12) auf der grundlegenden Annahme beruht, dass die Exposition unabhängig von der latenten Überlebenszeitverteilung erfolgte:

$$U_i \perp E_i \quad (1.13)$$

Diese Annahme bedeutet, dass Individuen mit prognostisch schlechterem Ausgangsstatus (z.B. Ältere oder schwerer Erkrankte) die gleiche Expositionsverteilung aufweisen wie Individuen mit initial besserer Prognose.

1.1.2 Die Annahme vollständig beobachteter Confounder

Hängt die Art bzw. auch das Ausmaß der Exposition vom Ausgangsstatus des Individuums ab, z.B. falls Patienten mit vornherein schlechterer Prognose (kürzere latente Überlebenszeiten U_i) eine andere Exposition (z.B. dosisintensivierte Therapie) erhalten, ist die Annahme der Unabhängigkeit zwischen U_i und E_i nicht erfüllt und eine kausale Modellbildung nur unter zusätzlichen Konditionierungen möglich. Situationen, in denen die Unabhängigkeitsannahme von U_i und E_i bereits zu Beobachtungsbeginn verletzt ist, bzw. nur durch zu Studienbeginn feststehende Kovariablen bedingt ist, werden von Robins (1989 [52], S. 680) als „*causal confounding in point exposure studies*“ bezeichnet. Konzepte für die Lösung dieser Problemstellung, insbesondere im Rahmen epidemiologischer Studien, wurden dabei bereits in den frühen 1980er Jahren diskutiert (Miettinen 1981 [43], Robins & Morgenstern 1983 [50]). Für eine weiterführende Übersicht und Zusammenfassung der ersten entwickelten Ansätze sei an dieser Stelle auf die Ausführungen von Robins (1989 [52], S. 680-681) verwiesen.

Wird vorausgesetzt, dass zumindest zum Studien- bzw. Beobachtungsbeginn die Patienten in den Behandlungsgruppen einen vergleichbaren Ausgangsstatus besitzen (gleiche Verteilung von U in den Expositionsgruppen) und dass erst ein oder mehrere mit dem Überleben assoziierte Ereignisse im Beobachtungsverlauf eintreten, welche gleichzeitig die weitere Exposition bzw. Behandlung beeinflussen, so kann kausale Inferenz auch unter Berücksichtigung dieser zeitabhängigen Confoundereffekte vorgenommen werden. Die wesentliche Voraussetzung für die Schätzung von kausalen Expositionseffekten unter Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder ist dann nach Robins (1992 [58]) die so genannte *Annahme vollständig beobachteter Confounder*, bei der gefordert wird, dass alle relevanten zeitabhängigen Störvariablen, die einen Einfluss auf die weitere Exposition (bzw. Therapie) und gleichzeitig direkt auf das Zielereignis haben, im Studienverlauf erfasst wurden. Unter Gültigkeit dieser Annahme, welche von Robins als *Fundamentalannahme* bezeichnet wird, ist die kontrafaktische Überlebenszeit U_i dann bedingt unabhängig von der Exposition E_i , so dass Inferenz bezüglich in-

teressierender *kausaler Expositionseffekte* auch in Gegenwart von zeitabhängigen Störvariablen möglich ist.

Sei, wie bereits in Abschnitt 1.1 eingeführt, T_i die (kontinuierliche) Überlebenszeit eines Individuums i . Weiter bezeichne $E_i(t)$ die Exposition des betrachteten Individuums zum Zeitpunkt t und der Vektor $\mathbf{X}_i(t)$ verschiedene individuenspezifische zeitabhängige sowie zeitunabhängige Kovariablen. Für jede zeitabhängige Zufallsvariable $Z_i(t)$ sei zudem die Z-Vergangenheit, d.h. der Z-Prozess bis unmittelbar kurz vor den Zeitpunkt t mit

$$\mathbf{Z}_i^-(t) = \{Z_i(u); 0 \leq u < t\}$$

notiert. Zunächst soll vom einfachen Fall nicht-zensierter Beobachtungen ausgegangen werden, so dass die Variablen $\{T_i, \mathbf{E}_i^-(T_i), \mathbf{X}_i^-(T_i)\}$ beobachtet werden, welche, bezogen auf die Individuen, jeweils als unabhängig und identisch verteilt angenommen werden. Nach Robins [58] ist genau dann die *Annahme vollständig beobachteter Confounder* erfüllt, wenn gilt:

$$U_i \perp E_i(t) | \mathbf{X}_i^-(t), \mathbf{E}_i^-(t), T_i > t. \quad (1.14)$$

Die kontrafaktische Überlebenszeit U_i ist also genau dann bedingt unabhängig von der Exposition bzw. Behandlung $E_i(t)$, wenn die Vergangenheit (sowohl bezogen auf Kovariablen $\mathbf{X}_i^-(t)$ als auch auf Therapie $\mathbf{E}_i^-(t)$) die Gabe der Therapie bzw. die Expositionsmenge bestimmt.

Wird die Zeit als diskrete Zufallsvariable aufgefasst, dann kann die so genannte *Fundamentalannahme* nach Robins [58] wie folgt umformuliert werden:

$$U_i \perp E_{k,i} | \mathbf{X}_{k,i}^-, \mathbf{E}_{k-1,i}^-, T_i > t_k. \quad (1.15)$$

Die Erhebung zeitabhängiger Kovariablen erfolgt in diesem Fall an $k = 0, 1, 2, \dots$ diskreten Zeitpunkten t_k . Dabei bezeichne $X_{k,i}$ den Kovariablenvektor des Individuums i zum Zeitpunkt t_k , welcher alle zeitabhängigen Veränderlichen enthält. In $X_{0,i}$ sind zusätzlich alle zeitunabhängigen Kovariablen inbegriffen. Unter der Annahme, dass die Expositionsmenge in jedem Intervall $(t_k, t_{k+1}]$ konstant ist,

kann die Expositionsvergangenheit als $\mathbf{E}_{k-1,i}^- = (E_{-1,i}, \dots, E_{k,i})$ geschrieben werden, wobei $E_{-1,i}$ als Zufallsvariable definiert ist, die mit Wahrscheinlichkeit Eins den Wert Null annimmt.

1.1.3 Fehlerhafte Inferenz durch Cox-Regressionsansatz

Robins (1992 [58]) zeigt, dass herkömmliche ereignisanalytische Verfahren, wie das erweiterte Cox-Regressionsmodell für zeitvariierende Kovariablen, zu verzerrten Schätzungen führen, wenn

- (i) ein zeitabhängiger Einflussfaktor für das Zielereignis existiert, der gleichzeitig Prädiktor für die Exposition bzw. Behandlung ist, und
- (ii) die Expositions- bzw. Behandlungsgeschichte subsequent das Risiko für diesen Einflussfaktor bestimmt.

Eine Adjustierung für zeitabhängige Confounder lässt sich demnach nicht über den häufig in der Ereignisanalyse verwendeten erweiterten Cox-Regressionsansatz vornehmen. Nach Robins lässt sich die unter den Gegebenheiten (i) und (ii) resultierende fehlerhafte Schätzung des Therapieeffektes mittels Standardverfahren (Cox-Modelle mit zeitabhängigen Kovariablen) wie folgt beweisen:

Unter Gültigkeit der kausalen Nullhypothese:

$$T_i = U_i \tag{1.16}$$

folgt unmittelbar aus Gleichung (1.15)

$$T_i \perp E_{k,i} | \mathbf{X}_{k,i}^-, \mathbf{E}_{k-1,i}^-, T_i > t_k, \tag{1.17}$$

so dass unter (1.14) ein Niveau- α -Test für (1.17) einem Niveau- α -Test für (1.16) entspricht. Der herkömmliche Ansatz, in diesem Fall auf einen kausalen Effekt der Exposition bzw. Therapie bzgl. des Überlebens zu prüfen, wäre ein Test auf $\theta = 0$ in einem Cox-Modell für zeitabhängige Kovariablen:

$$\lambda(t | \mathbf{E}_i^-(t)) = \lambda_0(t) \exp(\theta f[\mathbf{E}_i^-(t)]), \tag{1.18}$$

wobei $f : \mathbf{E}_i^-(t) \rightarrow \mathfrak{R}_0^+$ eine positive reellwertige Abbildung der Expositionsvergangenheit des Individuums i ist. Unter Annahme m vorhandener Störvariablen in $\mathbf{X}_i^-(t)$ muss $\theta = 0$ in einem entsprechend korrekt spezifizierten Modell geprüft werden:

$$\lambda(t|\mathbf{E}_i^-(t), \mathbf{X}_i^-(t)) = \lambda_0(t) \exp(\theta f[\mathbf{E}_i^-(t)] + \gamma g[\mathbf{X}_i^-(t)]), \quad (1.19)$$

mit $g : \mathbf{X}_i^-(t) \rightarrow \mathfrak{R}^m$ einer reellwertigen Funktion auf dem Confoundervariablenraum und $\gamma \in \mathfrak{R}^m$ einem unbekanntem Parametervektor.

Da die Annahme vollständig beobachteter Confounder (1.14 bzw. 1.15) jedoch weder

$$\lambda(t|\mathbf{E}_i^-(t)) = \lambda(t) \quad (1.20)$$

noch

$$\lambda(t|\mathbf{E}_i^-(t), \mathbf{X}_i^-(t)) = \lambda(t|\mathbf{X}_i^-(t)) \quad (1.21)$$

impliziert, kann die kausale Nullhypothese $U_i = T_i$ nur dann über (1.18) oder (1.19) getestet werden, wenn entweder

$$\lambda(t|\mathbf{E}_i^-(t), \mathbf{X}_i^-(t)) = \lambda(t|\mathbf{E}_i^-(t)) \quad (1.22)$$

oder

$$f(E_{k,i}|\mathbf{E}_{k-1,i}^-, \mathbf{X}_{k,i}^-, T_i \geq t_k) = f(E_{k,i}|\mathbf{E}_{k-1,i}^-, T_i \geq t_k) \quad (1.23)$$

gilt (Theorem (A.2) und Korollar (A.2) Robins 1989 [52] [53], Theorem (6.1) Robins 1986 [51]). Wenn (1.22) gilt, dann stellt die Kovariablenvergangenheit \mathbf{X}^- keinen unabhängigen Risikofaktor für das Ereignis Tod dar. Die Gültigkeit von (1.23) wiederum impliziert, dass \mathbf{X}^- keinen Vorhersagegehalt bezüglich der Exposition bzw. Behandlung besitzt. Wenn also keine der beiden Bedingungen (1.22 und 1.23) erfüllt ist, dann ist die X -Vergangenheit ein (zeitabhängiger) Confounder für den kausalen Effekt der Behandlungsgeschichte auf das Überleben (Robins, 1986 [51], 1989 [52]). Weiter gilt (Robins 1992 [51]), falls die Behandlungsvergangenheit \mathbf{E}^- keinen Vorhersagegehalt bzgl. der Kovariablenausprägungen besitzt, nämlich wenn

$$f(X_{k,i}|\mathbf{E}_{k-1,i}^-, \mathbf{X}_{k-1,i}^-, T_i \geq t_k) = f(X_{k,i}|\mathbf{X}_{k-1,i}^-, T_i \geq t_k) \quad (1.24)$$

gilt, Kondition (1.21) zwar Gleichung (1.17) impliziert, jedoch nicht umgekehrt. Dies hat zur Folge, dass sogar wenn (1.24) wahr ist, (1.21) kein Niveau- α -Test für (1.17) ist. Zusammenfassend kann damit postuliert werden (Robins 1992 [58]), dass Inferenz bezüglich der kausalen Nullhypothese $U_i = T_i$ (1.16), unter Gültigkeit der Annahme *vollständig beobachteter Confounder* (1.14), nicht über die Risiko-Modelle (1.18) und (1.19) vorgenommen werden kann. Inferenz für den zugrundeliegenden Effektparameter θ kann dann, wie nachfolgend gezeigt wird, über einen kausalen Modellansatz basierend auf dem AFT-Modell von Cox & Oakes [9] erfolgen. Dieses Modell bildet die Grundlage für Robins *G-Estimation*-Ansatz, welcher für die Schätzung von Expositionseffekten im Rahmen nicht-randomisierter Beobachtungsstudien entwickelt wurde. Die nachfolgend vorgestellten Inferenzansätze dienen als Ausgangspunkt für ein neues, im Rahmen dieser Arbeit entwickeltes verteilungsbasiertes kausales Schätzmodell für den Spezialfall randomisierter Studien, in denen zeitabhängige Confounder ebenso bei der Schätzung von Behandlungseffekten Berücksichtigung finden müssen.

1.2 Statistische Inferenz für den Kausalparameter ψ_0

Basierend auf dem AFT-Modell von Cox & Oakes (Abschnitt 1.1.1) wurden in der Vergangenheit verschiedene Ansätze entwickelt, um erwartungstreue, konsistente Schätzungen für den *Kausalparameter* ψ_0 zu erreichen [58, 57, 65, 31]. Im folgenden Kapitel soll zunächst auf Grundlage der Arbeiten von Robins (1992 [58]) und Robins & Tsiatis (1992 [57]) das Prinzip des so genannten *G-Estimation*-Algorithmus (bzw. *G-Tests*) vorgestellt werden. Hierbei werden insbesondere die notwendigen formalen Grundlagen sowie die methodische Herangehensweise erläutert, welche kausale Inferenz beruhend auf *kontrafaktischen Ereigniszeitmodellen* ermöglichen. Die Grundidee der nachfolgend vorgestellten kausalen Inferenzansätze dient dabei als Basis für ein neues verteilungsbasiertes kausales Inferenzmodell (Kapitel 3), dessen methodische Entwicklung die primäre Zielstellung

der vorliegenden Arbeit war.

1.2.1 Likelihood-basierte kausale Inferenz ohne Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder

Ein kausaler Inferenzansatz zur Schätzung kausaler Kovariableneffekte auf Grundlage des AFT-Modells von Cox & Oakes (Abschnitt 1.1.1) wurde von Robins und Tsiatis (1992 [57]) vorgeschlagen. In ihrem Modell wird zunächst der Einfluss verschiedener zeitunabhängiger Kovariablen⁸ $\mathbf{E}_i = (E_{i1}, \dots, E_{ip})^T$ auf die Überlebenszeitverteilung $P(U > u) = S_U(u)$ allgemein über eine positive reellwertige Funktion $h(\mathbf{E}_i, \boldsymbol{\psi}_0)$ formuliert:

$$S(t|\mathbf{E}_i) = S_U(h(\mathbf{E}_i, \boldsymbol{\psi}_0)t) \quad (1.25)$$

Hierbei entspricht $\boldsymbol{\psi}_0$ den zu schätzenden Einflussparametern $\boldsymbol{\psi}_0 = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$. Die in Abschnitt (1.1.1) hergeleitete Beziehung (1.12) kann demnach als ein Spezialfall⁹ von (1.25) angesehen werden, für welchen $h(E_i, \psi_0) = \exp(\psi_0 E_i)$ ist und E_i eine Indikatorvariable für die individuelle Exposition oder Behandlung darstellt. Werden statt zeitunabhängigen Kovariablen auch zeitabhängige Einflussgrößen, wie z.B. die Expositionsgeschichte, betrachtet, resultiert mit

$$U_i = \int_0^{T_i} h(\mathbf{E}_i^-(s), \boldsymbol{\psi}_0) ds = H \{ \mathbf{E}_i^-(s), \boldsymbol{\psi}_0 \} \quad (1.26)$$

eine Verallgemeinerung des von Cox & Oakes vorgeschlagenen AFT-Modells (1.5). Die *Linkfunktion* (1.26), welche die individuelle beobachtete Ereigniszeit T_i über die Kovariableninformation mit der kontrafaktischen Überlebenszeit U_i

⁸Robins und Tsiatis verzichten zunächst auf einen Individuenindex i bzw. wechseln zwischen Notationen mit und ohne diesen. Für eine konsistente Darstellung, welche letztendlich im Einklang mit der kausalen (individuenspezifischen) Modellierung steht, wird nachfolgend ein solcher Index, sofern zulässig, verwendet.

⁹konkret für den eindimensionalen Fall $\psi_0 \in \mathfrak{R}$

verknüpft, wird mit H notiert, so dass unter der Voraussetzung, dass die Kovariablengeschichte \mathbf{E}_i^- unabhängig von U_i ist, die Beziehung zur Grundsurvivorfunktion $S_U(u)$ wie folgt beschrieben werden kann:

$$P(H \{ \mathbf{E}_i^-(T_i), \boldsymbol{\psi}_0 \} > u | \mathbf{E}_i^-) = S_U(u). \quad (1.27)$$

Mit $\boldsymbol{\psi}_0$ wird dabei die Existenz eines zugrundeliegenden Parametervektors aus dem Parameterraum $\boldsymbol{\Psi} = \{ \boldsymbol{\psi}; \boldsymbol{\psi} \in \mathbb{R}^p \}$ unterstellt, mit welchem Modell (1.26) richtig spezifiziert ist. Ferner kann mit $U_i(\boldsymbol{\psi})$ die Transformation von T_i bei gegebenem $H \{ \mathbf{E}_i^-(T_i), \boldsymbol{\psi} \}$ notiert werden, so dass für $U_i(\boldsymbol{\psi}_0)$ die wahre zugrundeliegende¹⁰ Überlebenszeit U_i , nämlich für die kontrafaktische Kovariablenrealisation $\mathbf{E}_i^-(T_i) = \mathbf{0}$, resultiert. Da Beziehung (1.27) die Existenz von Werten $\mathbf{E}_i^-(u)$ auch für $u > T_i$ impliziert, diese aber im Allgemeinen nicht mehr gemessen werden können, da das Individuum nicht länger unter Beobachtung steht, empfehlen Robins und Tsiatis alternativ die *Risiko-* bzw. *Intensitätsrate* (engl.: *hazard rate*) zu betrachten. Diese entspricht dem Grenzwert der bedingten Ereigniswahrscheinlichkeit, bei gegebenem Kovariablenprozess im Intervall $[u; u + h)$ zu versterben, wenn u erreicht wurde und h gegen 0 konvergiert:

$$\lambda(u, \boldsymbol{\psi}_0) = \frac{P(u \leq U_i < u + h | U_i \geq u, \mathbf{E}_i^-(H^{-1} \{ \mathbf{E}_i^-(u), \boldsymbol{\psi}_0 \}))}{h} \quad (1.28)$$

Mit $H^{-1} \{ \mathbf{E}_i^-(u), \boldsymbol{\psi}_0 \}$ ist dabei die für $\boldsymbol{\psi}_0$ resultierende Inverstransformation von u nach t bezeichnet. Da $U_i \geq u$ auch $H^{-1} \{ \mathbf{E}_i^-(u), \boldsymbol{\psi}_0 \} < T_i$ impliziert und $\boldsymbol{\psi}_0$ lediglich die beobachtete Zeitskala hinsichtlich einer Referenzzeitskala transformiert, folgt, dass Modell (1.28) über die gemeinsame Verteilung der beobachtbaren Zufallsvariablen $\{ T_i, \mathbf{E}_i^-(T_i) \}$ formuliert werden kann. Dies ist entscheidend, um überhaupt Inferenz hinsichtlich der interessierenden Kovariableneffekte auf die nicht-beobachtbare kontrafaktische Überlebenszeitverteilung zu ermöglichen. Um Modell (1.28) auch für die in der Ereignisanalyse häufig auftretenden zensierten Beobachtungen zu verallgemeinern, muss zusätzlich ein Zensierungsindikator

¹⁰im englischen Terminus auch oft als *baseline survival time* bezeichnet

$\delta_i = I(T_i < C_i)$ als Zufallsvariable berücksichtigt werden. Dieser nimmt den Wert 1 an, wenn die Ereigniszeit eines Individuums kürzer ist als die Realisierung der gleichfalls als Zufallsvariable aufzufassenden (potentiellen) Zensierungszeit C_i . Kann ein Individuum nicht bis zum interessierenden Ereignis beobachtet werden, nimmt der Zensierungsindikator den Wert 0 an. Weiter wird jedem Individuum die Zufallsvariable $T_i^c = \min\{T_i, C_i\}$ zugeordnet, so dass je nach Zensierungsstatus entweder die Ereigniszeit oder die Dauer bis zur letzten Beobachtung ohne Ereignis berücksichtigt wird. Es wird also zur Verallgemeinerung für zensierte Beobachtungsdauern statt dem Tupel $\{T_i, \mathbf{E}_i^-(T_i)\}$ das Tripel $\{T_i^c, \delta_i, \mathbf{E}_i^-(T_i^c)\}$ betrachtet. Robins und Tsiatis unterstellen weiter *nicht-informative Zensierung* (Cox & Oakes 1984 [9], Tsiatis 1990 [76]), so dass Modell (1.28) zu

$$\lambda(u, \boldsymbol{\psi}_0) = \frac{P(u \leq U_i^c < u + h, \delta = 1 | U^c \geq u, \mathbf{E}_i^-(H^{-1}\{\mathbf{E}_i^-(u), \boldsymbol{\psi}_0\}))}{h} \quad (1.29)$$

erweitert werden kann. Mit U^c ist, genau wie im unzensierten Fall, die *kontrafaktische* Überlebenszeit notiert. Die gesonderte Auszeichnung (^c) soll dabei nachfolgend lediglich die Unterscheidung zwischen dem Risikomodell mit und ohne Berücksichtigung zensierter Beobachtungen gewährleisten. Im Zähler geht zusätzlich nun noch der Zensierungsindikator ein, so dass auch dieses Modell auf Basis ausschließlich beobachtbarer Zufallsvariablen formuliert ist.

Robins und Tsiatis schlagen eine Schätzung von $\boldsymbol{\psi}_0$ für Modell (1.29) vor, welche als *semiparametrisch* bezeichnet werden kann, da diese unabhängig von der zugrundeliegenden *kontrafaktischen* Überlebenszeitverteilung $S_U(u)$ konsistente und asymptotisch normalverteilte Schätzwerte liefert. Die Schätzungen $\hat{\boldsymbol{\psi}}$ für $\boldsymbol{\psi}_0$ entsprechen dabei Lösungen von Schätzgleichungen der Gestalt $s(\boldsymbol{\psi}) = 0$, welche die Form eines *gewichteten log-Rang Tests* annehmen (Robins 1989 [53], Tsiatis 1990 [76]), so dass $s(\boldsymbol{\psi}_0)$ einem nicht-parametrischen Test für $\boldsymbol{\psi} = \boldsymbol{\psi}_0$ entspricht.

Im Folgenden soll auf den einfachen Fall eines zu schätzenden eindimensionalen Parameters $\psi_0 \in \mathfrak{R}$ eingegangen werden, um das Schätzprinzip zu erläutern. Die Verallgemeinerung auf den mehrdimensionalen Fall kann unmittelbar erfolgen,

soll jedoch an dieser Stelle nicht näher erläutert werden. Für eine ausführliche Beschreibung der Verallgemeinerbarkeit auf den Fall $\psi_0 \in \mathfrak{R}^p$ sei auf die Literatur verwiesen (Robins & Tsiatis 1992 [57]).

Wird der richtige Schätzwert $\psi^* = \psi_0$, $\psi^* \in \{\psi; \psi \in \mathfrak{R}\}$ in $U_i^c(\psi) = H\{\mathbf{E}_i^-(T_i^c), \psi\}$ eingesetzt, so dass $U_i^c = U_i^c(\psi_0)$, dann ist die Risikofunktion (1.29) für jedes u unabhängig von der korrespondierenden Kovariablen- bzw. Expositionsvergangenheit $\mathbf{E}_i^-(u)$. Robins und Tsiatis schlagen daher die Einführung einer reellwertigen *Bewertungsfunktion*¹¹

$$B_i(u, \psi) = b[\mathbf{E}_i^-(H^{-1}\{\mathbf{E}_i^-(u), \psi\})] \quad (1.30)$$

vor.

Für jedes Individuum wird nun der Wert der Variablentransformation (1.26) für ψ_0 , $U_i^c(\psi_0) = H\{\mathbf{E}_i^-(T_i^c), \psi_0\}$ bestimmt. Dieser Wert wird dann in die Bewertungsfunktion eingesetzt und die Teststatistik

$$s(\psi_0) = \sum_{i=1}^n \delta_i [B_i(U_i^c(\psi_0), \psi_0) - \bar{B}(U_i^c(\psi_0), \psi_0)] \quad (1.31)$$

berechnet, welche einem *gewichteten Log-Rang Test* entspricht. Mit $\bar{B}(U_i^c(\psi_0), \psi_0)$ geht der Wert der mittleren Bewertungsfunktion aller Individuen zum jeweiligen Zeitpunkt $U_i^c(\psi_0)$ ein, welche zu diesem Zeitpunkt (und damit bezogen auf die Referenzzeitskala u) noch unter Risiko stehen. Die Testgröße $s(\psi_0)$ entspricht somit der Summe der Differenzen aus den beobachteten und erwarteten Bewertungsfunktionen über alle Ereigniszeitpunkte.

Da die Summanden $\varsigma_i(\psi_0) = [B_i(U_i^c(\psi_0), \psi_0) - \bar{B}(U_i^c(\psi_0), \psi_0)]$ der Teststatistik (1.31) ausschließlich Funktionen der Kovariablenvergangenheit sind und die Risikorate aus Modell (1.29) für $U_i^c(\psi_0)$ nicht von dieser Vergangenheit abhängt, folgt, dass die Statistik $\varsigma_i(\psi_0)$ den Erwartungswert 0 besitzt. So haben unter Modell (1.29) alle Individuen die gleiche Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt $U_i^c(\psi_0)$ zu versterben, wenn gewährleistet ist, dass a) nur auf die Kovariablenvergangen-

¹¹ von Robins und Tsiatis als *scoring function* bezeichnet

heit bis zum Zeitpunkt $U_i^c(\psi_0)$ bedingt wird und b) ein Individuum zu diesem Zeitpunkt verstirbt.

Nach Robins und Tsiatis kann ferner die Varianz von $s(\psi_0)$ konsistent durch $V(\psi_0)/n$ geschätzt werden, mit

$$V(\psi_0) = \sum_{i=1}^n \delta_i \frac{\left[\sum_{j=1}^n [B_j(U_i^c(\psi_0), \psi_0) - \bar{B}(U_i^c(\psi_0), \psi_0)]^2 \cdot Y_j(U_i^c(\psi_0), \psi_0) \right]}{\sum_{j=1}^n Y_j(U_i^c(\psi_0), \psi_0)}. \quad (1.32)$$

Hierbei wird mit $Y_i(u, \psi_0)$ eine Indikatorvariable bezeichnet, welche angibt, ob das Individuum i zum Zeitpunkt u noch unter Risiko steht oder nicht, so dass $Y_i(u, \psi_0) = 1$ wenn $U_i^c(\psi_0) \geq u$ und 0 sonst. Die Teststatistik $s(\psi_0)/\sqrt{V(\psi_0)}$ konvergiert damit gegen die Standardnormalverteilung (Tsiatis 1990 [76]), und unter (1.29) ist $s(\psi_0)$ ein *Martingal-Prozess*, für welchen wiederum, nach dem *zentralen Grenzwertsatz*, asymptotische Normalverteilung folgt (Gill 1980 [15], Andersen et al. 1982 [1]). Ein asymptotischer 95%-Vertrauensbereich für ψ_0 entspricht damit der Menge aller ψ , für welche $|s(\psi)/\sqrt{V(\psi)}| < 1,96$ gilt. Die Punktschätzung ψ^* für ψ_0 ist dann durch den Wert ψ gegeben, für welchen $s(\psi) = 0$ ist, da $s(\psi_0)$ den Erwartungswert 0 hat. Da allerdings $s(\psi)$ eine Treppenfunktion ist, schlagen Robins und Tsiatis $\psi^* \in \{\psi\}$ als Schätzwert für ψ_0 vor, für welchen die Funktion $s(\psi)$ das Vorzeichen wechselt. Tsiatis (1990 [76]) zeigt weiter, dass auch bei nicht Differenzierbarkeit von $s(\psi)$ asymptotisch normalverteilte Schätzungen mit konsistenten Ableitungen der Varianz erreicht werden können und auch diese Schätzwerte als *semiparametrisch* klassifiziert werden können, da sie nicht von der zugrundeliegenden Referenzrisikorate (1.29) abhängen.

1.2.2 Likelihood-basierte Inferenz unter Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder

Zeitabhängiges AFT-Modell nach Robins

Der im vorhergehenden Abschnitt vorgestellte semi-parametrische Inferenzansatz zur Schätzung des Kausalparameters ψ_0 für das *kontrafaktische Expositions-Über-*

lebenszeitmodell (1.5) bzw. (1.26) sieht keine Berücksichtigung zeitabhängiger Störvariablen (*Confounder*) vor. Unter Gültigkeit der kausalen Nullhypothese (1.4) konnte daher die Unabhängigkeit der *kontrafaktischen* Überlebenszeit U_i von der Exposition/Behandlung $E_i(t)$ bzw. einem beliebigen Kovariablenvektor $\mathbf{E}_i^-(t)$ postuliert werden. Existieren zeitabhängige Confoundervariablen, so müssen diese nach Robins (1992 [58]) vollständig erhoben worden sein (*Annahme vollständig beobachteter Confounder*, Abschnitt 1.1.2), um Inferenz hinsichtlich des interessierenden Parameters ψ_0 über das Kausalmodell (1.5) vornehmen zu können. Der likelihood-basierte Schätzansatz für ψ_0 muss dann entsprechend diese Confoundervariablen berücksichtigen. Nachfolgend bezeichne weiterhin $E(t)$ die zeitabhängige Exposition und $X(t)$ eine zunächst eindimensionale Confoundervariable, also eine Veränderliche, die sowohl mit der Exposition als auch mit der Überlebenszeit assoziiert ist.

Parametrischer Inferenzansatz nach Robins

Robins (1992 [58]) schlägt zunächst einen parametrischen Ansatz zur Schätzung des Kausalparameters ψ_0 aus Modell (1.5), unter Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder, vor. Gemäß des verallgemeinerten kausalen Modells (1.26) lässt sich für den einfachen Fall einer zeitabhängigen Expositionsvariable $E(t)$ mit $H\{\mathbf{E}_i^-(t), \psi\} = H_i(\psi)$ eine Abbildung auf dem Raum der beobachtbaren Variablen $\{T_i, \mathbf{E}_i^-(T_i)\}$ definieren, für welche $U_i = H_i(\psi_0)$ gilt. Dieser Raum kann auf $\{T_i, \mathbf{E}_i^-(T_i), \mathbf{X}_i^-(T_i)\}$ erweitert werden, so dass über das Differential $\frac{\partial H_i(\psi)}{\partial T_i} = \exp(\psi \cdot E_i(t))$, nach Robins, folgende Verknüpfung der Dichtefunktionen f von T und $H(\psi)$ resultiert:

$$f_{\{T, E^-(T), X^-(T)\}} = \frac{\partial H_i(\psi)}{\partial T_i} f_{\{H(\psi), E^-(T), X^-(T)\}}. \quad (1.33)$$

Für $\psi = \psi_0$ folgt somit unmittelbar

$$f_{\{T, E^-(T), X^-(T)\}} = \frac{\partial H_i(\psi_0)}{\partial T_i} f_{\{U, E^-(T), X^-(T)\}}, \quad (1.34)$$

so dass die Verteilung von U über die Verteilung der beobachtbaren Überlebenszeiten T abgebildet wird.

Der über ψ parametrisierte Teil von Gleichung (1.33) lässt sich dann wie folgt in ein Produkt von bedingten Wahrscheinlichkeiten zerlegen:

$$\frac{\partial H_i(\psi)}{\partial T_i} f(H_i(\psi)) \prod_{m=0}^{int(T_i)} f(X_{m,i} | \mathbf{X}_{m-1,i}^-, \mathbf{E}_{m-1,i}^-, H_i(\psi)) \prod_{m=0}^{int(T_i)} f(E_{m,i} | \mathbf{X}_{m-1,i}^-, \mathbf{E}_{m-1,i}^-, H_i(\psi)) \quad (1.35)$$

Mit $int(t)$ geht dabei die größte ganze Zahl kleiner t ein. Da unter der richtigen Spezifizierung $\psi = \psi_0$ nur noch die Verteilung der Confoundervariable von $H_i(\psi_0)$ abhängt und bei Gültigkeit der Fundamentalannahme (1.15) für Modell (1.5) die Expositions- und Kovariablenvergangenheit den Momentanwert der Exposition bestimmt, so dass

$$f(E_{m,i} | X_{m,i}^-, \mathbf{E}_{m-1,i}^-, H_i(\psi_0)) = f(E_{m,i} | X_{m,i}^-, \mathbf{E}_{m-1,i}^-) \quad (1.36)$$

gilt, ergibt sich aus Gleichung (1.35) für $\psi = \psi_0$

$$\frac{\partial H_i(\psi_0)}{\partial T_i} f(H_i(\psi_0)) \prod_{m=0}^{int(T_i)} f(X_{m,i} | \mathbf{X}_{m-1,i}^-, \mathbf{E}_{m-1,i}^-, H_i(\psi_0)) \prod_{m=0}^{int(T_i)} f(E_{m,i} | \mathbf{X}_{m-1,i}^-, \mathbf{E}_{m-1,i}^-). \quad (1.37)$$

Gleichung (1.36) entspricht dabei der einzigen Restriktion für die gemeinsame Verteilung der beobachtbaren Variablen, welche durch (1.5) und (1.15) impliziert wird.

Die in (1.37) enthaltenen Dichtekomponenten können, unter der Annahme parametrisierbarer Verteilungen, auf einem Parameterraum $\Theta = \{\boldsymbol{\theta}_0, \boldsymbol{\phi}_0, \boldsymbol{\vartheta}_0\}$ mit $f(H_i(\psi_0); \boldsymbol{\theta}_0)$, $f(X_{m,i} | \mathbf{X}_{m-1,i}^-, \mathbf{E}_{m-1,i}^-, H_i(\psi_0); \boldsymbol{\phi}_0)$ und $f(E_{m,i} | \mathbf{X}_{m-1,i}^-, \mathbf{E}_{m-1,i}^-; \boldsymbol{\vartheta}_0)$ spezifiziert werden. Da der interessierende Kausalparameter ψ_0 nur in den ersten beiden Produkttermen in (1.37) enthalten ist, kann die Likelihood-Funktion zu

$$L(\psi, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\phi}) = \prod_{i=1}^n \frac{\partial H_i(\psi)}{\partial T_i} f(H_i(\psi), \boldsymbol{\theta}) \prod_{m=0}^{int(T_i)} f(X_{m,i} | \mathbf{X}_{m-1,i}^-, \mathbf{E}_{m-1,i}^-, H_i(\psi); \boldsymbol{\phi}) \quad (1.38)$$

reduziert werden. Die Parameter(-vektoren) ψ^* , θ^* und ϕ^* , welche den Wert von L maximieren, entsprechen somit den *Maximum-Likelihood-Schätzwerten* für ψ_0 , θ_0 und ϕ_0 .

Während die likelihood-basierte Inferenz für ψ_0 vollkommen unabhängig von Fehlspezifizierungen für die bedingte Expositionsverteilung $f(E_{m,i}|\mathbf{X}^-_{m-1,i}, \mathbf{E}^-_{m-1,i})$ ist, haben Fehlspezifikationen von $f(H_i(\psi_0))$ und $f(X_{m,i}|\mathbf{X}^-_{m-1,i}, \mathbf{E}^-_{m-1,i}, H_i(\psi_0))$ unmittelbaren Einfluss auf die Schätzung von ψ_0 . Da in Beobachtungsstudien die tatsächliche Verteilung von $H_i(\psi_0)$ letztendlich nicht beobachtet werden kann, ist es nahezu unmöglich, die Verteilungen $f(H_i(\psi_0))$ und $f(X_{m,i}|\mathbf{X}^-_{m-1,i}, \mathbf{E}^-_{m-1,i}, H_i(\psi_0))$ richtig zu spezifizieren. Robins schlägt daher weiter einen *semiparametrischen* Inferenzansatz vor, in dem diese Dichten völlig unspezifiziert bleiben können, solange das Modell für die Dichtefunktion $f(E_{m,i}|\mathbf{X}^-_{m-1,i}, \mathbf{E}^-_{m-1,i})$ richtig spezifiziert wurde. Für diese Herangehensweise spricht, dass im Allgemeinen ein besseres Verständnis für die momentane Expositions- bzw. Behandlungssituation in Abhängigkeit der Expositions- und Patientengeschichte erwartet werden kann, als für die Verteilung der zugrundeliegenden nicht-beobachtbaren (*kontrafaktischen*) Überlebenszeiten.

G-Estimation-Ansatz nach Robins

Unter den Stichworten *G-(Null)Test*, *G-Computation-* bzw. *G-Estimation-Algorithmus* wurde Ende der 1980er Anfang der 1990er Jahre von James Robins (1986-1992 [52, 53, 59, 60, 51]) und Robins & Greenland (1992 [56]) ein neues Prinzip zur Schätzung kausaler Effekte von zeitabhängigen Behandlungs- bzw. Expositionsvariablen auf das Überleben¹² begründet. Dieser maßgeblich für Beobachtungsstudien konzipierte Schätzansatz ermöglicht dabei die Berücksichtigung von zeitabhängigen Veränderlichen, welche gleichzeitig Zwischenereignisse und Confoundervariablen darstellen. Da herkömmliche ereignisanalytische Verfahren in diesen Situationen zu verzerrten Effektschätzungen führen können (Robins 1992 [58], Robins et. al 1992 [61]; vgl. Abschnitt 1.1 dieser Arbeit), stellt der *G-Estimation-Ansatz* eine echte Alternative dar. Für eine übergreifende Zu-

¹²bzw. allgemein für Ereignisdaten

sammenfassung der auf dem *G-Estimation*-Prinzip beruhenden Schätzverfahren mit ihren theoretischen Erwägungen und formalen Begründbarkeiten sei an dieser Stelle auf den Appendix 2 der Arbeit von Robins et al. (1992 [61]) verwiesen. Im Folgenden wird die Grundidee des *G-Estimation*-Ansatzes am Beispiel eines semi-parametrischen Inferenzmodells nach Robins (1992 [58]) dargelegt. Dieses Prinzip wird dann in Kapitel 3, im Rahmen der methodischen Weiterentwicklung dieser Arbeit, als Ausgangspunkt für ein neues verteilungsbasiertes Inferenzmodell für randomisierte Studien verwendet.

Nach Robins (1992 [58]) kann ein *Niveau- α -Test* für Schätzwerte von ψ_0 aus Modell (1.5) über ein korrekt spezifiziertes logistisches Regressionsmodell

$$f(E_{m,i} = 1 | \mathbf{X}^-_{m-1,i}, \mathbf{E}^-_{m-1,i}) = \frac{\exp(\boldsymbol{\vartheta}_0' \mathbf{W}_{m,i})}{1 + \exp(\boldsymbol{\vartheta}_0' \mathbf{W}_{m,i})}; \quad m = 1, 2, \dots \quad (1.39)$$

konstruiert werden. Mit $\mathbf{W}_{m,i}$ geht hierbei eine zwei-dimensionale¹³ reellwertige Funktion der Confounder- und Expositionsvergangenheit $(\mathbf{X}^-_{m-1,i}, \mathbf{E}^-_{m-1,i})$, ein und $\boldsymbol{\vartheta}_0 \in \mathbb{R}^2$ entspricht einem unbekanntem Parametervektor, welcher den Zusammenhang zwischen Expositions- bzw. Behandlungsstatus und der Abbildung der Individuenvergangenheit parametrisiert. Da unter Gültigkeit der Voraussetzung (1.36) und für den wahren Wert des Kausalparameters $\psi^* = \psi_0$ der Expositionsstatus unabhängig von $H_i(\psi^*)$ ist, kann für Individuen mit $T_i > m$ Gleichung (1.39) als Wahrscheinlichkeitsmodell

$$P_{m,i}(\boldsymbol{\vartheta}, \theta) = \frac{\exp(\boldsymbol{\vartheta}' \mathbf{W}_{m,i} + \theta H_i(\psi^*))}{1 + \exp(\boldsymbol{\vartheta}' \mathbf{W}_{m,i} + \theta H_i(\psi^*))} \quad (1.40)$$

formuliert werden. Dieses entspricht dann dem korrekt spezifizierten logistischen Regressionsmodell für $f(E_{m,i} = 1 | \mathbf{X}^-_{m-1,i}, \mathbf{E}^-_{m-1,i}, H_i(\psi^*))$, wenn $\boldsymbol{\vartheta}$ dem Wert $\boldsymbol{\vartheta}_0$ aus (1.39) entspricht und der wahre Wert θ_0 für θ gleich 0 ist, da Gleichung (1.36) $\theta_0 = 0$ impliziert. Robins zeigt so, da $\psi^* = \psi_0$ unmittelbar $\theta_0 = 0$ impliziert, dass für jeden Zeitpunkt m ein asymptotischer *Niveau- α -Test* für $\psi^* = \psi_0$

¹³Zu Beginn des Abschnitts wurde zur Vereinfachung festgelegt, dass lediglich eine Confoundervariable $X(t)$ und eine Expositionsvariable $E(t)$ betrachtet werden. Im allgemeinen Fall von p Expositions- und/oder Confoundervariablen stellt $\mathbf{W}_{m,i}$ eine p -dimensionale Abbildung mit $\boldsymbol{\vartheta}_0 \in \mathbb{R}^p$ dar.

einem α -Score-Test auf $\theta_0 = 0$ für die feste Einflussgröße $H_i(\psi^*)$ im *logit*-Modell (1.40) entspricht. Somit kann insbesondere die kausale Nullhypothese $U_i = T_i$ durch Einsetzen von $H_i(\psi^* = 0) = T_i$ in (1.40) geprüft werden. Die korrespondierende *Likelihood-Funktion* für das auf alle im longitudinalen Beobachtungsverlauf relevanten¹⁴ Zeitpunkte m erweiterte logistische Regressionsmodell lautet

$$L(\boldsymbol{\vartheta}, \theta) = \prod_{i=1}^n \prod_{m=0}^{\text{int}(T_i)} L_{m,i}(\boldsymbol{\vartheta}, \theta) \quad (1.41)$$

mit

$$L_{m,i}(\boldsymbol{\vartheta}, \theta) = [P_{m,i}(\boldsymbol{\vartheta}, \theta)]^{E_{m,i}} [1 - P_{m,i}(\boldsymbol{\vartheta}, \theta)]^{1-E_{m,i}}, \quad (1.42)$$

so dass entsprechend der *Likelihood-Quotiententest*

$$-2\ln[L(\tilde{\boldsymbol{\vartheta}}, 0)/L(\hat{\boldsymbol{\vartheta}}, \hat{\theta})] \quad (1.43)$$

und der Scoretest

$$\Gamma^2 = s_{\theta}^2(\tilde{\boldsymbol{\vartheta}}, 0) \hat{I}^{\theta, \theta} \quad (1.44)$$

für die Hypothese $\theta_0 = 0$ resultieren. Mit $\tilde{\boldsymbol{\vartheta}}$ ist hierbei der Wert für $\boldsymbol{\vartheta}$ gegeben, welcher die Likelihood-Funktion (1.41) maximiert, wenn θ auf 0 gesetzt wird und $\hat{\boldsymbol{\vartheta}}, \hat{\theta}$ den Maximum-Likelihood Schätzwerten entsprechen. Die Scorefunktion s_{θ} ist durch die partielle Ableitung der log-Likelihood $\partial \ln L(\boldsymbol{\vartheta}, \theta) / \partial \theta$ und die Fisher-Informationsmatrix $\hat{I}^{\theta, \theta}$ durch $(\hat{I}_{\theta, \theta} - \hat{I}_{\boldsymbol{\vartheta}, \theta} \hat{I}_{\boldsymbol{\vartheta}, \boldsymbol{\vartheta}}^{-1} \hat{I}_{\boldsymbol{\vartheta}, \theta})^{-1}$ mit $\hat{I}_{a,b} = -\partial^2 \ln(L(\tilde{\boldsymbol{\vartheta}}, 0)) / \partial a \partial b$ gegeben. Beide Teststatistiken (1.43) und (1.44) sind dann unter $\psi^* = \psi_0$ χ^2 -verteilt mit einem Freiheitsgrad. Damit entspricht jener Parameterwert ψ^* aus $\{\psi; \psi \in \mathfrak{R}\}$ einer Punktschätzung für ψ_0 , für welchen $\Gamma^2(\psi^*) = 0$ gilt. In Analogie ist ein asymptotisches $(1 - \alpha)$ -Vertrauensintervall für ψ_0 durch die Menge der Parameter ψ^c gegeben, für welche $\Gamma^2(\psi^c)$ kleiner als das $(1 - \alpha)$ -Quantil der χ^2 -Verteilung mit einem Freiheitsgrad ist. Die Eigenschaften von ψ^* , Verallgemeinerungen für den Fall einer kontinuierlichen, ordinalen oder diskreten Expositionsvariable $E_{m,i}$ sowie Erweiterungen auf mehrdimensionale Effektparameter $\boldsymbol{\psi}_0 \in \mathfrak{R}^q; q > 1$ werden eingehend von Robins(1992 [58])

¹⁴Zeitpunkte, an denen sich berücksichtigte Kovariablen ändern.

diskutiert. Des Weiteren ist eine Verallgemeinerung dieses Schätzprinzips auch auf den häufig vorliegenden Fall zensierter Beobachtungen möglich, auf welchen ausführlich in Kapitel 3 eingegangen wird.

Kapitel 2

Kausale Inferenz in randomisierten klinischen Studien

Im Kontext randomisierter Studien wurden kausale Inferenzmodelle bisher vor allem zur Berücksichtigung mangelnder Therapieakzeptanz (engl.: *non-compliance*) entwickelt. Neben strukturellen Gleichungsmodellen (Robins & Tsiatis 1991 [55], Robins 1994 [62]) kamen hierbei in der jüngeren Vergangenheit auch vermehrt AFT-Modelle zur Anwendung. Einer der ersten Ansätze basierend auf einem AFT-Modell stammt dabei von Mark und Robins (1993 [40, 41]), welche den Effekt von Raucherentwöhnung auf das Überleben im Rahmen einer randomisierten Studie zur Analyse multipler Risikofaktoren untersuchten. Robins und Greenland (1994 [63]) schlugen erstmals ein zwei-parametrisches AFT-Modell vor, um den zusätzlichen Einfluss einer postinterventionellen Prophylaxebehandlung auf das Überleben AIDS-erkrankter Patienten zu untersuchen, welche initial (via Randomisation) einer AZT-Behandlung zugewiesen wurden. Dieser Ansatz wurde später von White und Goetghebeur (1998 [80], 1999 [81]) aufgegriffen, um den Einfluss von Therapieänderungen bei der Schätzung interessierender Behandlungseffekte zu berücksichtigen. Schließlich schlägt Korhonen (2000 [31]) einen Score-Test basierend auf einem AFT-Modell unter der Annahme (*working assumption*) propor-

tionaler Hazardraten vor, um eine Schätzung des kausalen Behandlungseffektes unter Berücksichtigung unterschiedlicher Therapieakzeptanz (*non-compliance*) in den Behandlungsarmen zu ermöglichen.

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels soll die Problematik von therapie- und zielgrößenrelevanten Zwischenereignissen in randomisierten Studien dargelegt werden. Eine zwischenereignisbedingte Änderung der Behandlung, wie sie häufig z.B. in Tumortherapiestudien nach Eintritt erneuter Tumorprogression der Fall ist, kann dabei im weiteren Sinne als *non-compliance*-Problem aufgefasst werden. Diese Parallelität soll zunächst die Notwendigkeit alternativer Analysemethoden zur Berücksichtigung von Zwischenereignissen in randomisierten Studien motivieren und die Grundlage für die (Weiter-)Entwicklung eines neuen verteilungsbasierten Inferenzkonzeptes zur Schätzung von kausalen Therapieeffekten auf das Überleben bilden.

2.1 Notwendigkeit kausaler Inferenz in randomisierten Studien

In randomisierten Studien ist die zentrale Annahme der vollständig beobachteten Störgrößen (vgl. Abschnitt 1.1.2) bereits durch das Studiendesign, der zufälligen Zuteilung der Patienten in die Expositions- bzw. Therapiegruppen, gewährleistet (Rubin (1978) [72], Holland (1986) [23], Robins (1986) [51]). Ziel der Randomisation ist es eben, eine „Vorhersagbarkeit“ der Therapie durch zufällige Gruppenzuteilung nicht zu ermöglichen, so dass die Verteilung der latenten Überlebenszeitvariable U als vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen angenommen werden kann¹, bzw. sich in diesen nur zufällig unterscheidet. Während eine Vergleichbarkeit der Therapiearme hinsichtlich der Verteilung potentieller Störgrößen (*engl.: Confounder*) zu Beginn der Studie durch die Randomisation gewährlei-

¹Im weitesten Sinne kann U als eine Abbildung auf dem gesamten beobachtbaren und nicht beobachtbaren Kovariablenraum aufgefasst werden, so dass durch Randomisation Unabhängigkeit von U und der Behandlung folgen muss.

stet ist, können dennoch Ereignisse im Studienverlauf eintreten, welche zur Folge haben, dass der randomisierte Charakter der Studie verloren geht. Dies ist genau dann der Fall, wenn diese Zwischenereignisse zum einen nicht unabhängig von der Initialbehandlung sind, des Weiteren selbst einen Einfluss auf den primär interessierenden Studienendpunkt (z.B. Überleben) haben und dabei zusätzlich noch Änderungen des weiteren Therapieverlaufs (Behandlungsplan) nach sich ziehen.

In randomisierten onkologischen Studien stellt z.B. das Auftreten einer Tumorprogression ein solches Zwischenereignis dar. So muss das Ereignis einer Tumorprogression im Allgemeinen als Therapieversagen gewertet werden². Das Auftreten eines Tumorrezidives führt in solchen Studien daher häufig dazu, dass Änderungen der Therapie wie z.B. Dosismodifikationen oder die Anwendung einer Folgetherapie vorgenommen werden, um den weiteren Tumorprogress irgendsmöglich zu stoppen. Robins (1992 [58], S. 321) beschreibt dieses Phänomen, welches häufig auch in Beobachtungsstudien auftritt, als „*treatment by indication*“. Treten bedingt durch die Behandlung in einem Arm häufiger (bzw. früher) Progressereignisse auf, so werden entsprechende Folgeinterventionen im betroffenen Behandlungsregime auch häufiger angewandt. Unterschiede hinsichtlich des Überlebens zwischen den Therapien können damit nicht mehr eindeutig auf die Initialtherapie zurückgeführt werden. Zudem kann von einem starken Zusammenhang zwischen fortschreitendem Tumorwachstum und dem Mortalitätsrisiko ausgegangen werden. Das Progressereignis stellt somit einen zeitabhängigen Confounder für den Therapieeffekt bzgl. des Sterberisikos dar, da jeder Therapiearm (sofern dieser indikationsbezogene Wirksamkeit besitzt) spezifischen Einfluss auf die Progresswahrscheinlichkeit hat und die Progression wiederum mit dem Patientenüberleben und der Form der Weiterbehandlung assoziiert ist.

²Für die Therapiebewertung sind neben der Progresshäufigkeit auch die Zeit bis zum Ereigniseintritt sowie die Intensität (Ausmaß und Schnelligkeit des erneuten Tumorwachstums) wichtige Beurteilungskriterien, auf welche in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden soll. Gleichfalls bleiben weitere wesentliche Faktoren wie Therapieverträglichkeit, behandlungsbedingte Toxizitäten, unerwünschte Ereignisse und Beeinträchtigungen der Lebensqualität sowie gesundheitsökonomische Aspekte in diesen und nachfolgenden Ausführungen ohne Beschränkung der Allgemeinheit unberücksichtigt.

In Abbildung 2.1 ist schematisch der Verlauf einer zweiarmigen randomisierten Studie in der Onkologie mit dem Zwischenereignis *Progress* dargestellt. Wie in der

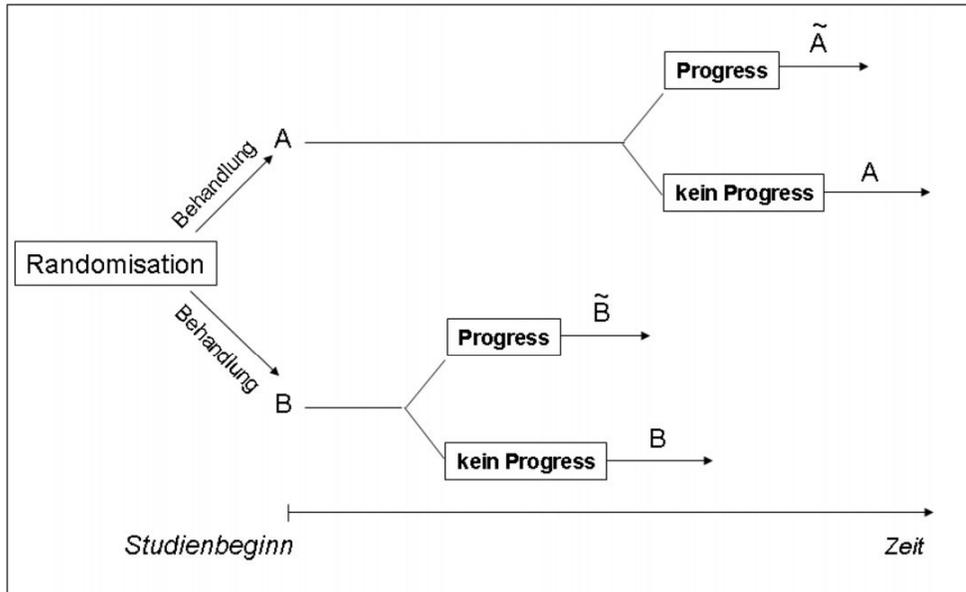


Abbildung 2.1: Zwischenereignisbedingte Therapieänderung am Beispiel einer onkologischen Studie: Behandlungsschema vor und nach erneutem Tumorwachstum (*Progress*).

Abbildung skizziert, kann also nach Auftreten von Tumorprogression eine Änderung der Therapie erfolgen. Im einfachsten Fall kann angenommen werden, dass alle progredienten Patienten (egal welcher Ausgangstherapie: A oder B) dieselbe Folgebehandlung ($\tilde{A} = \tilde{B}$) erhalten. Jedoch geht bereits hier der randomisierte Charakter der Studie verloren. Sobald sich die Progressraten in den Therapiearmen unterscheiden, werden entsprechend ungleich verteilt Folgebehandlungen in den Gruppen angewandt. Der naive Therapievergleich der n_A vs. n_B Patienten hinsichtlich der primär interessierenden Sterberisiken zu einem festen Zeitpunkt t entspricht dann einem Vergleich von

$$n_A \cdot (1 - prog_A(t)) + n_{\tilde{A}}(t) \text{ vs. } n_B \cdot (1 - prog_B(t)) + n_{\tilde{B}}(t) \text{ Patienten,}$$

wobei $prog_k(t)$ der relativen Häufigkeit an Progressereignissen bis zum Zeitpunkt t im Behandlungsarm k entspricht und $n_{\tilde{k}}(t) = n_k \cdot prog_k(t)$ der Anzahl progredienter Patienten, welche eine Folgetherapie erhalten. Es resultiert also ei-

ne Vermischung von Behandlungseffekten, ein Problem welches potentiell jede *intention-to-treat*-Analyse birgt [35, 14].

Im Allgemeinen kann die Art der Folgebehandlung von der Primärtherapie abhängen, so dass $\tilde{A} \neq \tilde{B}$ gilt und Heterogenitäten der Initialbehandlungsarme nicht nur auf die unterschiedliche Menge an Folgeinterventionen (bedingt durch unterschiedliche Progressraten), sondern gleichfalls auf die Verschiedenheit der reaktiven Behandlungen zurückzuführen sind. Des Weiteren kann die Entscheidung der Weiterbehandlung von weiteren individuenspezifischen Faktoren, die mit dem Überleben assoziiert sind, abhängen.

Um den Effekt der Initialtherapie auf den kritischen Endpunkt Überleben zu untersuchen, muss daher eine Adjustierung für im Behandlungsverlauf eintretende Zwischenereignisse und entsprechende Folgetherapien vorgenommen werden.

Wie in Abschnitt 1.1.1 gezeigt wurde, können jedoch herkömmliche ereignisanalytische Verfahren wie das Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung zeitvariierender Confoundervariablen zu verzerrten Schätzungen der Therapieeffekte führen. Dies ist dann der Fall, wenn das Zwischenereignis einem zeitabhängigen Einflussfaktor für das Zielereignis entspricht, das Risiko für dieses Zwischenereignis nicht unabhängig von der Behandlungsgeschichte (bzw. Initialbehandlung) ist und das Zwischenereignis selbst ein Prädiktor für die weitere Behandlung darstellt.

2.2 Fallbeispiel zwischenereignisbedingter Confoundereffekte

Nachfolgend soll das beschriebene Problem zeitabhängiger Confoundervariablen an einem einfachen Beispiel einer randomisierten Studie illustriert und genauer erläutert werden: Ausgegangen wird von einem parallelarmigen Studiendesign, in dem zwei Behandlungsgruppen $A \in \{0, 1\}$ hinsichtlich ihrer (therapiebedingten) Überlebenszeiten untersucht werden sollen. Die Behandlungszuteilung er-

folgt via Randomisation, so dass Unabhängigkeit der unterstellten zugrundeliegenden latenten Überlebenszeiten U_i vom Behandlungsschema gewährleistet ist. Der Einfachheit halber wird angenommen, dass Patienten bis zum Ende ihrer Beobachtung, d.h. bis zum Eintritt des Zielereignisses (Tod) behandelt werden, sofern kein spezifisches Zwischenereignis Z eintritt. Tritt ein solches Zwischenereignis ein, wird die Initialbehandlung gestoppt und bei einem bestimmten Anteil³ von Patienten mit einer Alternativbehandlung \tilde{A} die Therapie fortgesetzt. Es wird ferner unterstellt, dass das Zwischenereignis selbst einen zusätzlichen Risikofaktor für den Eintritt des Ereignisses Tod darstellt. Das Zwischenereignis entspricht somit per Definition einer zeitabhängigen Confoundervariable, für welche keine der beiden kritischen Bedingungen (1.22) und (1.23) erfüllt ist, so dass statistische Inferenz für den interessierenden Behandlungseffekt über den konventionellen Regressionsansatz von Cox (Cox-Hazard-Modell mit Berücksichtigung zeitabhängiger Kovariablen) potentiell zu verzerrten Schätzungen führt (Robins 1992 [58], siehe Abschnitt 1.1.2). Zur Vereinfachung wird weiter in diesem Beispiel davon ausgegangen, dass alle Individuen bis zu ihrem Ereigniseintritt beobachtet werden können, so dass also zunächst zensierte Beobachtungen keine besondere Berücksichtigung finden müssen.

In Anlehnung an das AFT-Modell von Cox & Oakes (1984 [9], siehe Abschnitt 1.1.1) wird für den beschriebenen Sachverhalt das kontrafaktische Überlebenszeitmodell

$$U_i = \int_0^{T_i} \exp(A_i(t)\xi_0 + Z_i(t)\xi_1 + \tilde{A}_i(t)\xi_2) dt \quad (2.1)$$

zugrundegelegt, welches unter den getroffenen Annahmen bzgl. Behandlungsdauer, Zwischenereignis und Folgetherapie wie folgt vereinfacht werden kann:

$$U_i = \int_0^{T_{Z_i}} \exp(A_i\xi_0) + \int_{T_{Z_i}}^{T_i} \exp(\xi_1 + \tilde{A}_i\xi_2) dt \quad (2.2)$$

$$U_i = T_{Z_i} \exp(A_i\xi_0) + (T_i - T_{Z_i}) \exp(\xi_1 + \tilde{A}_i\xi_2) \quad (2.3)$$

³Zum Beispiel bekommen möglicherweise jüngere Patienten mit höherer Belastungstoleranz eher eine aggressivere Folgetherapie angeboten als alte schwächere Patienten. Die Folgebehandlung kann also neben der Initialbehandlung von festen Kovariablen abhängen, welche mit der latenten Überlebenszeit U_i assoziiert sind.

Mit T_{Z_i} geht hierbei die individuelle Zeit bis zum Zwischenereignis ein, welche aus Gründen formaler Vereinfachung dann mit T_i gleichgesetzt wird, wenn bis zum Zeitpunkt T_i noch kein Zwischenereignis eingetreten ist: $T_{Z_i} > T_i \Rightarrow T_{Z_i} := T_i$. Während im vorliegenden Modell über ξ_0 der Effekt der Initialtherapie auf U_i bis zum Zwischenereigniszeitpunkt T_{Z_i} beschrieben wird, liefert der Faktor $\exp(\xi_1 + \tilde{A}_i \xi_2)$ den Änderungsbeitrag bzgl. der ursprünglich zugrundeliegenden Überlebenszeit U_i bedingt durch das Zwischenereignis Z_i , je nachdem ob eine Folgetherapie vorliegt ($\tilde{A}_i = 1$) oder nicht ($\tilde{A}_i = 0$). Somit wird mit ξ_1 und ξ_2 die Existenz je eines latenten Kausalparameters angenommen, welcher den Effekt des Zwischenereignisses bzw. der sich anschließenden Folgebehandlung auf das Sterberisiko abbildet. Falls alle progredienten Individuen eine Folgebehandlung erfahren, vereinfacht sich Modell (2.3) zu

$$U_i = T_{Z_i} \exp(A_i \xi_0) + (T_i - T_{Z_i}) \exp(\xi_1 + \xi_2) \quad (2.4)$$

$$U_i = T_{Z_i} \exp(A_i \xi_0) + (T_i - T_{Z_i}) \exp(\xi_{Z, \tilde{A}}). \quad (2.5)$$

2.2.1 Simulation eines Beispieldatensatzes

Zur Simulation der beschriebenen Datensituation wird nun wie folgt vorgegangen: Es werden zunächst $n = 200$ exponentialverteilte Überlebensdauern U_i mit Parameter $\lambda_U = 0,2$ erzeugt⁴. Anschließend erfolgt eine zufällige Aufteilung der generierten Überlebenszeiten in die zwei Behandlungsgruppen $A \in \{0, 1\}$ je 100 Beobachtungen (Randomisation), so dass eine 200×2 Datenmatrix mit den Spaltenvariablen U und A resultiert. Nun wird, um einen kausalen d.h. individuen-spezifischen Therapieeffekt zu simulieren, eine weitere Variable T mit $T_i = U_i \cdot \exp(-\xi_0 A_i)$ erzeugt, wobei $\xi_0 = -\ln(2)$ angenommen wird. Es wird also simuliert, dass die Behandlung $A = 1$ die zugrundeliegende individuen-spezifische Lebensdauer U_i verdoppelt, sofern kein Zwischenereignis bis zum Beobachtungsende T_i eintritt. Weiterhin wird nun angenommen, dass in den Behandlungsar-

⁴Für die Simulation der Ereigniszeiten und die statistische Analyse wird das Programm R (Version 2.7.1 [77]) unter Zuhilfenahme der Funktion `rexp()` bzw. dem R-Paket `survival` [78] verwendet.

men unterschiedliche Zwischenereignisraten zu verzeichnen sind. Bezeichne $T_{Z,A}$ dabei die Zufallsvariable, welche die Zeit bis zum Eintritt eines Zwischenereignisses Z im Behandlungsarm A indiziert. Im vorliegenden Beispiel seien dann mit $T_{Z,0} \sim \text{Exp}(0,8)$ und $T_{Z,1} \sim \text{Exp}(0,4)$ exponentialverteilte Zwischenereignisvariablen gewählt. Gilt $T_{Z_i} < T_i$, d.h. erfolgt ein Zwischenereignis, wird die Behandlung nicht fortgeführt, so dass die verbleibende Zeit bis zum Ereigniseintritt nur noch durch das Zwischenereignis Z bzw. einer darauf bedingten Folgetherapie \tilde{A}_i beeinflusst wird. Für diese wird ein Kausalparameter von $\xi_2 = -\ln(1,5)$ unterstellt, so dass die zwischenereignisbedingte „Restüberlebenszeit“ durch die Folgetherapie noch etwas verlängert wird. Um die Definition einer Confoundervariable zu erfüllen, habe der Eintritt eines Zwischenereignisses eine Skalierung der (je nach Therapie noch verbleibenden) individuellen Grundüberlebenszeit um den Faktor $\exp(\xi_1) = 4$ zur Folge, so dass nach (2.3) folgende Beziehung zwischen der letztendlich beobachteten individuellen Überlebenszeit T_i und der latenten Grundüberlebenszeit U_i resultiert:

$$T_i = \begin{cases} [U_i - T_{Z_i} e^{(\xi_0 A_i)}] e^{(-\xi_1 + \xi_2 \tilde{A}_i)} + T_{Z_i}, & \text{falls } T_{Z_i} \leq e^{(-\xi_0 A_i)} U_i \\ e^{(-\xi_0 A_i)} U_i, & \text{falls } T_{Z_i} > e^{(-\xi_0 A_i)} U_i \end{cases} \quad (2.6)$$

mit $\xi_0 = -\ln(2)$, $\xi_1 = \ln(4)$ und $\xi_2 = -\ln(1,5)$.

In Abbildung 2.2 ist für einen erzeugten Beispieldatensatz die Verteilung der kontrafaktischen Überlebenszeiten U_i nach den Initialbehandlungsgruppen und dem Zwischenereignisstatus wiedergegeben. Da zunächst vom einfachen Fall nicht-zensierter Beobachtungen ausgegangen wird, werden zur besseren Übersichtlichkeit Quartil-Darstellungen (*Boxplots*) statt Kaplan-Meier-Kurven für die Illustration verwendet.

Wie aus der Abbildung hervorgeht, resultieren aufgrund der zufälligen Behandlungszuteilung ähnlich verteilte latente Überlebenszeiten U_i für beide Therapiegruppen (Abbildung 2.2 links). Gleichfalls wird aus dieser Abbildung das Problem zeitabhängiger Confoundervariablen ersichtlich, welches als so genannter *healthy worker effect* insbesondere aus epidemiologischen Beobachtungsstudien bekannt ist (Robins 1986 [51]). So weisen Individuen, welche ein für das Überleben prinzipiell ungünstiges Zwischenereignis zu verzeichnen haben, im Vergleich

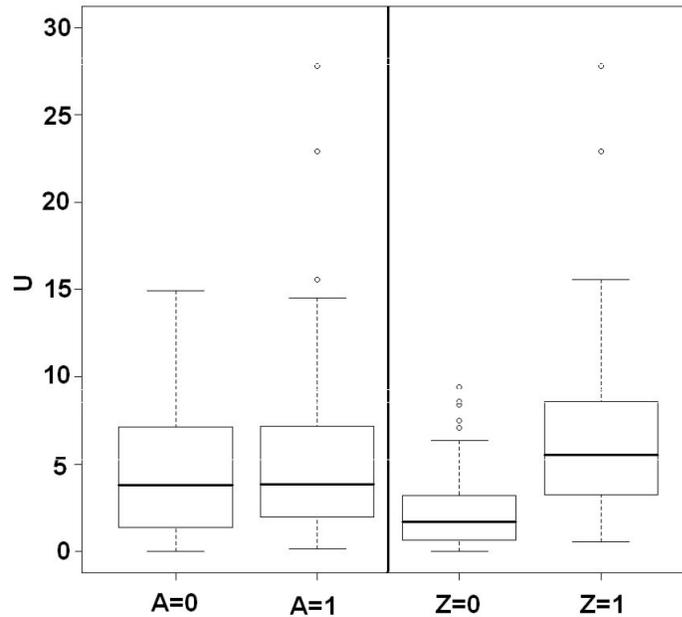


Abbildung 2.2: Verteilungsboxplots Beispieldatensatz: Exponentialverteilte ($\lambda_U = 0,2$) Grundüberlebenszeiten U_i nach Behandlungsgruppe und Zwischenereignisstatus

zu Individuen ohne Zwischenereignis die längeren latenten Überlebenszeiten auf (Abbildung 2.2 rechts). Dies ist unmittelbar dadurch zu erklären, dass früh verstorbene Individuen im Prinzip gar nicht lange genug gelebt haben, um ein Zwischenereignis zu erfahren. Erfolgt nun aufgrund des Zwischenereignisses eine Änderung der Therapie, wie z.B. ein Therapiewechsel oder die Gabe einer zusätzlichen Therapie, so ist die anfängliche Unabhängigkeit von Behandlung und latenter Überlebenszeit nicht mehr gewährleistet, da sich die zwischenereignisbedingte Verteilungsheterogenität auf die Therapiegruppen überträgt. In der Praxis wird die Wahl der Folgetherapie häufig nicht vollkommen unabhängig vom initialen Patientenstatus erfolgen. So ist es möglich, dass beispielsweise nur Patienten mit besserem Ausgangsstatus (z.B. jüngere Patienten) eine Folgetherapie erhalten, so dass für gegebenes u die Ungleichung

$$P(U > u | \tilde{A} = 1) > P(U > u | \tilde{A} = 0) \tag{2.7}$$

gilt. Diese Datensituation kann dadurch erreicht werden, dass die Folgetherapie \tilde{A} nur jenen Individuen zugeordnet wird, welche ein Zwischenereignis zu verzeichnen

haben und für welche gleichzeitig U_i größer als ein vorgegebener Wert u_c ist. In den Simulationsstudien (Kapitel 4) werden die Konsequenzen solcher Confoundereffekte auf die Schätzungen der Therapieeffekte mittels konventioneller und innovativer Inferenzmodelle untersucht.

Kapitel 3

Verteilungsbasierte kausale Inferenzmodelle

Ein neuer Inferenzansatz zur Schätzung von Therapieeffekten in randomisierten Studien

Die im vorangegangenen Kapitel 1 vorgestellten kausalen Inferenzmodelle von Robins und Tsiatis basieren maßgeblich auf dem Grundmodell von Cox & Oakes, in welchem die kontrafaktische Überlebenszeit U_i eines Individuums über eine Funktion $H(\psi_0) = H(\psi_0, A_i, T_i)$ mit dessen beobachtbarer Ereigniszeit T_i und einer (zeitabhängigen) Exposition $A_i(t)$ verknüpft ist. Über den Parameter ψ_0 erfolgt eine Skalierung der individuellen (kontrafaktischen) Ereigniszeit U_i , welche charakteristisch für so genannte AFT-Modelle (*accelerated failure time models*) ist. Es wurde gezeigt, dass sowohl nicht-parametrische als auch likelihood-basierte Modelle für die Schätzung von ψ_0 über den *G-Estimation*-Ansatz herangezogen werden können. Voraussetzung für erwartungstreue, konsistente Schätzungen dieses so genannten Kausalparameters ist dabei die Gültigkeit der *Annahme vollständig beobachteter Confounder*, welche besagt, dass die Expositions- bzw. Therapiezuweisung (bedingt) unabhängig von der zugrundeliegenden (latenten) Ereigniszeitverteilung f_U sein muss. Nach Robins ist diese Annahme genau dann erfüllt, wenn alle zu Beginn der Studie vorhandenen und im Beobachtungsverlauf

eintretenden Prädiktorvariablen von U_i , die gleichzeitig den Behandlungsverlauf bestimmen, erfasst sind. Ferner zeigt Robins, dass unter Gültigkeit dieser *Fundamentalannahme* statistische Inferenz für den Behandlungseffekt mittels konventioneller Regressionsansätze potentiell zu verzerrten Schätzungen führt.

In Kapitel 2 wurde gezeigt, dass in randomisierten Studien die prinzipiell durch das Studiendesign als erfüllt anzusehende Unabhängigkeit von Behandlung und U_i aufgrund von (Zwischen-)Ereignissen im Therapieverlauf verloren gehen kann. Dieser Sachverhalt, welcher von Robins als *treatment by indication*-Problem bezeichnet wird, kann im weiteren Sinne als Problem so genannter *non-ignorable non-compliance* aufgefasst werden, für welches Korhonen (2000 [31]) bereits einen Inferenzansatz für randomisierte Studien vorgeschlagen hat. Die Gültigkeit der Annahme vollständig beobachteter Confounder ist in randomisierten Studien durch das Studiendesign begünstigt, da aufgrund der initialen Randomisation letztendlich nur das Zwischenereignis (und damit verbundene Interventionen) als Confounder in Betracht kommen können.

Ein wesentliches Defizit aller vorgestellten AFT-Modellansätze betrifft zum einen die richtige Spezifizierung des Kausalmodells $H(\psi_0)$ und zum anderen die Interpretation des Kausalparameters ψ_0 oder vielmehr dessen Übersetzung in die konventionelle Parametrik der klassischen Ereignisanalyse. So kann das Modell $H(\psi_0)$ zwar so definiert werden, dass dieses konsistente Eigenschaften besitzt, um Aussagen über Richtung und Stärke zugrundeliegender Therapie- bzw. Expositionseffekte treffen zu können (Robins 1992 [58]), dennoch kann die Richtigkeit der funktionellen Verknüpfung von U_i und T_i letztendlich nicht verifiziert werden, so dass Fehlspezifikationen von $H(\psi_0)$ und damit Fehlschätzungen von ψ_0 resultieren können. Dahingegen sind die in der klassischen Theorie der Ereignisanalyse häufig zu treffenden Annahmen über die Verteilung der Ereigniszeiten und Parametrisierbarkeit von Risikoverhältnissen (z.B. die Annahme proportionaler Hazardraten) zumindest empirisch verifizierbar, da sie populationsbezogen und nicht kausal individualspezifisch sind.

Auch wenn das Modell $H(\psi_0)$ richtig spezifiziert ist und konsistente Schätzungen

von ψ_0 erreicht werden können, so bleibt die Interpretation des Therapieeffektes gemäß der kausalen Modellierung individuenpezifisch und kann nicht unmittelbar¹ auf die in der Ereignisanalyse üblichen populationsbezogenen Vergleichsmaße wie dem *Hazard Ratio* oder allgemein auf Parameterunterschiede zugrundeliegender Ereigniszeitverteilungen übertragen werden. Dies ist jedoch insofern notwendig, um die Ergebnisse kausaler Modellrechnungen, d.h. die geschätzten Kausalparameter, in die resultierenden Populationseffekte zu übersetzen.

Nachfolgend soll ein neuer kausaler Inferenzansatz für die Schätzung von Therapieeffekten in randomisierten Studien vorgestellt werden, in welchem $H(\psi_0)$ unspezifiziert bleiben kann. Statistische Inferenz basiert dabei ausschließlich auf der Verteilung f_U der kontrafaktischen Überlebenszeiten U_i und der therapiebedingten Beziehung zur Verteilung f_T der beobachteten Ereigniszeiten T_i . Die Schätzung eines Parameters ξ_0 für den kausalen Behandlungseffekt, auch unter Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder, kann dann likelihood-basiert mittels eines *G-Estimation*-Ansatzes vorgenommen werden. Der Schätzwert $\hat{\xi}$ für ξ_0 wirkt dabei über eine positive reellwertige Funktion h direkt auf den (bzw. die) Parameter θ der Verteilung $f_{T;\theta}$, so dass für den wahren Wert ξ_0 Gleichheit der Verteilungen: $f_{T;h(\theta,\xi_0)} = f_U$ resultiert. Gemäß der zugrundeliegenden ereignisanalytischen Konzeption kann der vorgestellte Inferenzansatz gleichfalls bei Vorliegen (rechts-) zensierter Beobachtungen angewandt werden.

3.1 Datensituation und Voraussetzungen

Ausgegangen wird zunächst vom einfachen Fall einer zweiarmigen, randomisierten Studie, in der die Zeit T bis zum Eintritt eines bestimmten Ereignisses (nachfolgend das Ereignis Tod) die primär interessierende Größe darstellt. Bezeichne A_i die dichotome Therapievariable und T_i die beobachtete Überlebenszeit eines Individuums i zunächst unter der Annahme, dass jedes Individuum bis zum in-

¹Eine Ausnahme stellt die Exponentialverteilung dar: Das Verhältnis der Ereigniszeitskalen u und t entspricht in diesem Fall dem Verhältnis der (zeitkonstanten) Risikoraten unter Referenzbedingungen (keine Exposition) und einer entsprechenden Alternative (Exposition vorhanden).

teressierenden Ereigniseintritt beobachtet wird (keine Zensierungen). Wie bereits in Abschnitt 1.1 eingeführt, wird die Existenz einer latenten Überlebenszeit U_i unterstellt, welche der Überlebensdauer des Individuums i unter der Therapierealisation $A_i = 0$ entspricht, so dass für alle Individuen mit $A_i = 0$ die Beziehung $T_i = U_i$ resultiert, für Individuen mit $A_i = 1$ jedoch U_i nicht beobachtet werden kann und U damit eine kontrafaktische Zufallsvariable darstellt.

Unter der kausalen Nullhypothese, dass die Behandlung A keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Individuen hat, gilt dann Gleichung (1.4):

$$T_i = U_i$$

Diese kann unmittelbar auf die Beziehung

$$P(T_i \leq u) = P(U_i \leq u) \tag{3.1}$$

und, unter der Annahme unabhängig und identisch verteilter Ereigniszeiten (i.i.d.), auf

$$P(T \leq u) = P(U \leq u) \tag{3.2}$$

$$F_T(u) = F_U(u) \tag{3.3}$$

verallgemeinert werden. Unter Gültigkeit der Nullhypothese (1.4) müssen also gleiche Verteilungen der Ereigniszeiten resultieren, wenn (theoretisch) alle Individuen einmal mit $A = 0$ und einmal unter den exakt gleichen Voraussetzungen mit $A = 1$ behandelt werden würden.

Da durch die zufällige Therapiezuweisung (Randomisation) gewährleistet ist, dass sowohl bekannte als auch unbekannte Störvariablen in den Behandlungsarmen vergleichbare Verteilungen aufweisen und sich somit auch das Risikoprofil der Patienten in den Behandlungsgruppen nur zufällig unterscheidet, kann Unabhängigkeit (\perp) von U_i und A_i und damit auch

$$F_U(u) \perp A \tag{3.4}$$

gefolgert werden.

3.2 Parametrische Inferenz in kausalen Verteilungsmodellen

Sei nun die Verteilung der kontrafaktischen Überlebenszeiten U_i durch eine Dichtefunktion $f_{U;\theta}$ (bzw. der korrespondierenden Verteilungsfunktion $F_{U;\theta}$) gegeben, die zunächst über einen eindimensionalen Parameter θ parametrisiert ist. Dann kann mit Hilfe einer positiven reellwertigen Funktion $h_\theta(\xi_0; A)$ die Beziehung zwischen $F_{U;\theta}$ und F_T über die beobachtbaren Variablen T und A allgemein wie folgt formuliert werden:

$$\begin{aligned}
 F_{T|A=0;h_\theta(\xi_0;A)} &= F_{T|A=1;h_\theta(\xi_0;A)} & (3.5) \\
 F_{T|A=0;\theta} &= F_{T|A=1;h_\theta(\xi_0;A)} \\
 F_{U;\theta} &= F_{T;h_\theta(\xi_0;A)}.
 \end{aligned}$$

Gleichung (3.5) entspricht dabei einem *kontrafaktischen Modell*, da es nicht-beobachtbare Situationen impliziert, nämlich dass die Ereigniszeitverteilung der Individuen einmal unter Therapie $A = 0$ und einmal unter Therapie $A = 1$ beobachtet werden kann. Da $F_{T|A=0;\theta} = F_{U;\theta}$ gilt, muss für $A = 0$ sowie unter Gültigkeit der Nullhypothese (1.4) für $A = 1$ die Beziehung $h_\theta(\xi_0; A) = \theta$ folgen. Dies ist z.B. über die Parametrisierung

$$h_\theta(\xi_0; A) = \theta \cdot \exp(\xi_0 A) \quad (3.6)$$

gewährleistet. Modell (3.5) unterstellt also, dass die therapiebedingte Änderungen der individuellen Ereigniszeiten direkt durch die Änderung des Verteilungsparameters θ beschrieben werden kann. Die Form dieser therapiebedingten Änderung wird dabei durch die Funktion h_θ und das Ausmaß durch den Effektparameter ξ_0 bestimmt. Für den Fall *exponentialverteilter* Ereigniszeiten $U \sim \text{Exp}(\theta = \lambda)$ resultiert unter der Parametrisierung (3.6) ein *proportional Hazard-Modell*, in welchem $h = \exp(\xi_0)$ dem Verhältnis der Risikorateen der beiden Behandlungsmöglichkeiten (*Hazard Ratio*: $\lambda_{A=1}/\lambda_{A=0}$) entspricht. Die Grundidee von Modell (3.5) beinhaltet also, dass der Verteilungstyp von U und T

identisch ist, und dass bei Nichtzutreffen der Nullhypothese lediglich eine Änderung (z.B. eine Skalierung wie in (3.6)) des Verteilungsparameters stattfindet. Obwohl dieses Modell auf den populationsbezogenen Verteilungsparametern beruht, liegt dennoch die Annahme einer kausalen Beziehung zwischen Behandlung A und den beobachteten Ereigniszeiten T_i zugrunde, so dass die Bezeichnung als *kausales Verteilungsmodell* gerechtfertigt ist. Diese zugrundeliegende Annahme soll anhand der nachfolgenden Abbildung illustriert und erläutert werden.

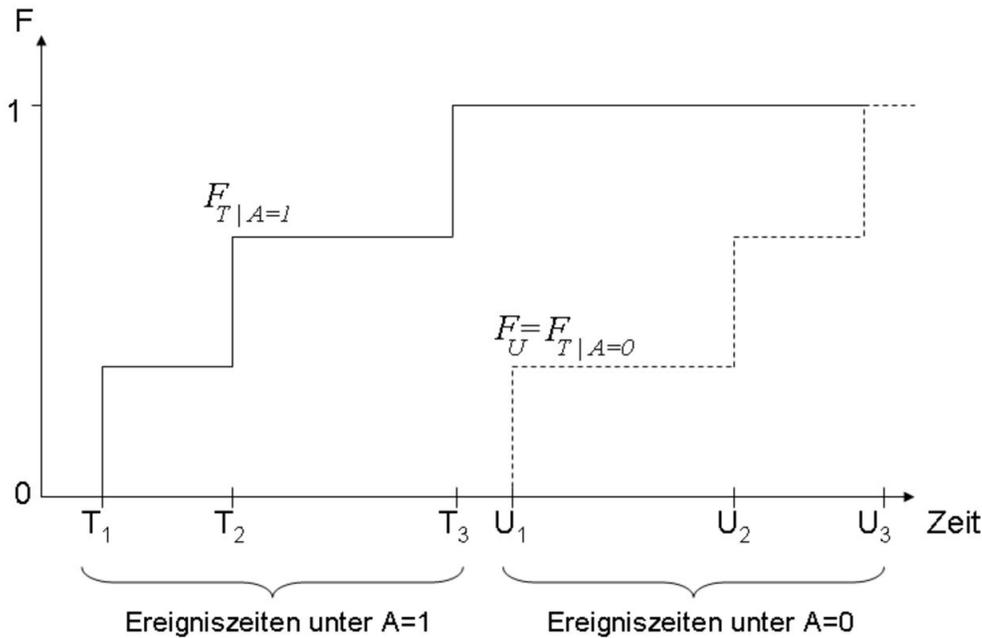


Abbildung 3.1: Kausales Verteilungsmodell: Exemplarische Verteilungsfunktionen $F_{T|A=0}$ und $F_{T|A=1}$ für drei Individuen

Betrachtet werden drei Individuen mit latenten Grundüberlebenszeiten U_1, U_2, U_3 , für welche die resultierende Verteilungsfunktion in Abbildung 3.1 (unterbrochene Linie) abgetragen ist. Im vorgeschlagenen kausalen Verteilungsmodell wird nun unterstellt, dass sich diese Verteilungsfunktion therapiebedingt ändert (von $F_U = F_{T|A=0}$ zu $F_{T|A=1}$; Abbildung 3.1). Der Wert der Verteilungsfunktion bleibt dabei jedoch für jedes Individuum derselbe, da sich aufgrund der angenommenen Kausalität zwar die individuellen Ereigniszeiten ändern, aber die Sterbereihenfolge der Individuen die gleiche bleiben muss². Es wird also unter-

²Diese Annahme wird von Robins und Tsiatis (1991 [55]) als *rank-preserving* bezeichnet.

stellt, dass der kausale Effekt der Behandlung bzgl. der Änderung der individuellen latenten Überlebenszeit nicht für alle i gleich sein muss, sondern von U_i abhängen kann. Dass es sich dennoch um einen kausalen Effekt handelt, ist darin begründet, dass unter weiteren Voraussetzungen für Individuen mit gleichen latenten Überlebenszeiten auch dieselben kontrafaktischen Ereigniszeiten resultieren. So muss gefordert werden, dass für jeden Funktionswert von $F_{T|A=0}$ und $F_{T|A=1}$ nur exakt ein entsprechendes Funktionsargument F^{-1} existiert, d.h. dass die Verteilungsfunktionen stetig, streng monoton und damit bijektiv sind. Für die Verteilungsfunktionen in Abbildung 3.1 (und auch für jede andere empirische Verteilungsfunktion) sind diese Voraussetzungen jedoch nicht erfüllt, da aufgrund der Treppengestalt mehrere Argumente zu einem gegebenen Funktionswert existieren. Kann die Verteilung der latenten Überlebenszeiten U_i als stetig angenommen und zudem über einen (bzw. später auch mehrere) Parameter suffizient parametrisiert werden, so kann Modell (3.5) als Basis für statistische Inferenz bzgl. eines zugrundeliegenden kausalen Behandlungseffektes herangezogen werden. Dies ist genau dann möglich, wenn die therapiebedingte Änderung der Ereigniszeitverteilung durch die Änderung des (bzw. später mehrerer) Verteilungsparameters vollständig abgebildet werden kann. Es wird also der gleiche Verteilungstyp für $F_{T|A=1}$ und $F_{T|A=0}$ gefordert, mit der Annahme, dass sich lediglich die Verteilungsparameter entsprechend des zugrundeliegenden Behandlungseffektes ändern.

3.2.1 Inferenz für ξ_0

Die Schätzung des Effektparameters ξ_0 kann über das Prinzip des *G-Estimation*-Algorithmus nach Robins [58, 52, 53] vorgenommen werden. Unter der Modellannahme (3.5) muss dabei zunächst die individuelle kontrafaktische Ereigniszeit U_i über die beobachtbare Variable T_i ausgedrückt werden. Hierzu kann, und das ist Teil der neuen Grundidee, wenn F_θ als stetig und bijektiv angenommen wird, die inverse Verteilungsfunktion von U herangezogen werden:

$$H_i(\xi_0) = H_\theta(T_i, \xi_0, A_i) = U_i = F_\theta^{-1}[F_{h_\theta(\xi_0; A_i)}(T_i)] \quad (3.7)$$

Per Definition muss für die Verteilungsfunktion der Referenzbehandlungsgruppe die Identität $F_{h_\theta(\xi_0; A=0)} = F_\theta$ gelten. Da sich die Rangfolge der Funktionswerte von $F_{h_\theta(\hat{\xi}, A)}(T_i)$ für keinen Schätzwert $\hat{\xi}$ bzw. keinen Funktionswert h_θ ändert und der Verteilungstyp von U und T als gleich vorausgesetzt wird, lassen sich für $\hat{\xi} = \xi_0$ die beobachteten Überlebenszeiten T_i über (3.7) auf die latente Skala der U_i „zurück transformieren“. Es muss also für den richtigen Schätzwert $\hat{\xi} = \xi_0$ die Identität $h_\theta(\xi_0, A) = \theta$ folgen und damit Gleichheit der Verteilungsfunktionen von $H_\theta(T, \xi_0, A)$ in den Behandlungsgruppen resultieren, so dass

$$F(H_\theta(T, \xi_0, A)|A = 0) = F(H_\theta(T, \xi_0, A)|A = 1) \quad (3.8)$$

und damit auch

$$S(H_\theta(T, \xi_0, A)|A = 0) = S(H_\theta(T, \xi_0, A)|A = 1) \quad (3.9)$$

gilt. Wobei mit $S(u|A) = 1 - F(u|A)$ die therapiebedingte *Survivorfunktion* bezeichnet sei. Korrespondierend dazu ist dann die log-Rang Teststatistik zum Vergleich der Überlebenskurven oder auch der Schätzwert $\hat{\beta}$ für den Behandlungseffekt β in einem Cox-Modell für proportionale Risiken

$$\lambda(H_\theta(T, \hat{\xi}, A)|A = a) = \lambda(H_\theta(T, \hat{\xi}, A = 0)) \exp(a \cdot \hat{\beta}) \quad (3.10)$$

gleich Null. Aus (3.8) und (3.9) folgt also unmittelbar³ $\hat{\beta} = 0 \Leftrightarrow \hat{\xi} = \xi_0$, so dass die $\chi^2_{(FG=1)}$ -verteilte Wald- bzw. (partielle) Likelihood-Quotienten-Statistik LQ für $\hat{\beta}$ in (3.10) unter $\hat{\xi} = \xi_0$ den Wert 0 annimmt. Ein Schätzwert $\hat{\xi}$ für den wahren zugrundeliegenden Effektparameter ξ_0 kann damit durch eine Gittersuche, d.h. durch sukzessives Einsetzen von Werten $\hat{\xi}_{min}, \dots, \hat{\xi}_{max}$ in (3.10), erlangt werden:

$$\hat{\xi} = \arg \min_{\xi} (LQ_{H_\theta(T, \xi, A)}[\beta])$$

Dieses Vorgehen bei der Schätzung des kausalen Behandlungs- bzw. Expositionseffektes entspricht dann dem ursprünglich von Robins et al. [58, 52, 53] initiierten Prinzip des *G-Estimation*-Algorithmus.

Zu beachten ist, dass mit $\lambda(H_\theta(T, \hat{\xi}, A = 0))$ in (3.10) die Risikofunktion von U

³ $\lambda(u) = \frac{dF(u)}{du} / S(u)$

d.h. von Patienten ohne die interessierende Exposition bzw. mit der Referenzbehandlung ($A=0$) eingeht. Während in dem für Beobachtungsstudien konzipierten Modellansatz nach Robins eine Spezifizierung der kontrafaktischen Ereigniszeitverteilung f_U bzw. $f_{H(\psi_0)}$ (vgl. Abschnitt 1.2.2) im Allgemeinen nicht möglich ist, kann aufgrund der zufälligen Zuteilung der Behandlungsgruppen in randomisierten Studien die Verteilung von U als bekannt angesehen werden. Im Vergleich zu Robins Inferenzansatz für Beobachtungsstudien stellt die Kenntnis der Verteilung von U im Rahmen randomisierter Studien den wesentlichen Unterschied dar, welcher sich für die Schätzung des kausalen Therapieeffektes ξ_0 zu Nutze gemacht werden kann. Korhonen (2000 [31]) hat dies bereits für die Schätzung eines AFT-modellbasierten Kausalparameters ψ_0 in randomisierten Studien ausgenutzt. Dieses Schätzprinzip wird hiermit nun auf parametrische Verteilungsmodelle verallgemeinert, in welchen keine expliziten Annahmen über die funktionelle Verknüpfung der kontrafaktischen und tatsächlich beobachtbaren individuellen Ereigniszeiten getroffen werden müssen. Einzige Voraussetzung ist die Annahme gleicher zugrundeliegender Verteilungstypen sowie die Parametrisierbarkeit der Verteilungsunterschiede über eine reellwertige positive Funktion h_θ auf dem entsprechenden Verteilungsparameter θ .

Unter der Annahme exponentialverteilter Grundüberlebenszeiten ist die *proportional hazard*-Annahme für das zugrundegelegte Schätzmodell (3.10) erfüllt. Im Allgemeinen kann für jede getroffene Verteilungsannahme von U Inferenz über die resultierende Likelihoodfunktion und damit insbesondere über die entsprechende Wald-, Score- oder Likelihood-Quotienten-Statistik eines interessierenden Therapieeffektes vorgenommen werden.

Im folgenden Abschnitt soll das konkrete Vorgehen bei der Schätzung am Beispiel *exponentiaverteilter* Ereigniszeiten $U \sim Exp(\lambda)$ nochmals veranschaulicht werden. Anschließend wird das beschriebene Inferenzmodell auf Verteilungen mit mehr als einem Parameter verallgemeinert und eine Erweiterung für im Studienverlauf eintretende Zwischenereignisse (zeitabhängige Confounder) sowie zur Berücksichtigung zensierter Beobachtungen vorgenommen.

Beispiel Exponentialverteilung

Im Falle, dass die Verteilung der kontrafaktischen Überlebenszeiten U einer Exponentialverteilung ($U \sim \text{Exp}(\lambda)$) folgt, so dass der Verteilungsparameter θ der konstanten Hazardrate λ entspricht, ergibt sich die Verteilungsfunktion von U zu

$$F_{U;\lambda} = 1 - \exp(-\lambda u). \quad (3.11)$$

Wird nun die modellspezifische Parametertransformation h_λ gemäß (3.6) definiert, ergibt sich Beziehung (3.5) zu

$$F_{T|A=0;\lambda} = F_{T|A=1;\lambda \cdot \exp(\xi_0 A)}, \quad (3.12)$$

so dass, wie bereits erläutert, ein proportionales Hazardmodell mit dem Risikoverhältnis (*Hazard Ratio*) $\exp(\xi_0) = \lambda_{A=1}/\lambda_{A=0}$ resultiert. Die inverse Verteilungsfunktion F_λ^{-1} ergibt sich dann nach einfacher Umformung von (3.11) zu

$$U = F_\lambda^{-1} = F_\lambda^{-1}(F_{U;\lambda}) = -\frac{\ln(1 - F_{U;\lambda})}{\lambda}. \quad (3.13)$$

Als Argument wird nun statt $F_{U;\lambda}$ der Wert der Verteilungsfunktion $F_{T_i;\lambda \exp(\xi_0 A_i)} = 1 - e^{(-\lambda \exp(\xi_0 A_i) \cdot T_i)}$ übergeben, so dass nach (3.7)

$$H_i(\xi_0) = H_\lambda(T_i, \xi_0, A_i) = F_\lambda^{-1}(F_{T_i;\lambda \exp(\xi_0 A_i)}) = -\frac{\ln(1 - [1 - e^{-\lambda \exp(\xi_0 A_i) \cdot T_i}])}{\lambda} \quad (3.14)$$

$$= -\frac{\ln(e^{-\lambda \exp(\xi_0 A_i) \cdot T_i})}{\lambda} \quad (3.15)$$

$$= \exp(\xi_0 A_i) \cdot T_i \quad (3.16)$$

und damit also

$$U_i = \exp(\xi_0 A_i) \cdot T_i$$

resultiert. Diese Beziehung zwischen U_i und T_i entspricht dem von Cox & Oakes (1984 [9], siehe Abschnitt 1.1.1) vorgeschlagenen AFT-Ansatz zur Modellierung der Überlebenszeit in Abhängigkeit zeitvariierender Einflussgrößen für den Spezialfall einer über den gesamten Beobachtungszeitraum T_i andauernden Exposition bzw. Behandlung A_i .

Simulation und Analyse eines Beispieldatensatzes mit exponentialverteilten Grundüberlebenszeiten U

Um die Schätzung des Effektparameters ξ_0 anhand des *G-Estimation*-Algorithmus zu demonstrieren, wurde ein Datensatz mit $n=200$ Individuen (100 je Behandlungsarm $A=0$ / $A=1$) simuliert. Für die Individuen in Arm $A=0$ wurden exponentialverteilte Überlebenszeiten mit $\lambda_A = 0,2$ erzeugt und für Individuen in Arm $A=1$ gleichfalls exponentialverteilte Überlebensdauern, allerdings mit einer konstanten Hazardrate von $\lambda_B = 0,4$, so dass ein *Hazard Ratio* von 2,0 resultiert. Es wurde zunächst von nicht-zensierten Beobachtungen ausgegangen, d.h. es wurde angenommen, dass alle Individuen bis zu ihrem Ereigniseintritt nachbeobachtet werden konnten.

Im Cox-Modell ergab sich ein geschätztes *Hazard Ratio* von 2,06 (95% Konfidenzintervall: 1,54 - 2,76). Die geschätzten Hazardraten in den Behandlungsarmen betragen $\hat{\lambda}_{A=0} = 0,201$ und $\hat{\lambda}_{A=1} = 0,407$. Als erwartungstreuer Schätzer für λ_A wurde dabei $n_A / \sum_{i=1}^{n_A} T_i$ verwendet. Für die Schätzung von ξ_0 bzw. $\exp(\xi_0)$ nach dem in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen *G-Estimation*-Ansatz wurden für $\hat{\xi}$ Werte von 0,1 bis 1,5 in 0,01-er Schritten in das Cox-Modell (3.10) eingesetzt. Dazu wurde für jeden Wert $\hat{\xi}$ über (3.7) bzw. (3.16) eine neue Überlebenszeitverteilung für den Datensatz berechnet und dem Modell übergeben. Für den Parameter $\theta = \lambda = \lambda_{A=0}$ wurde die datenbasierte Schätzung $\hat{\lambda}_{A=0}$ verwendet. Das Minimum der Likelihood-Quotienten-Statistik ergab sich bei $\exp(\hat{\xi})=1,97$. Nach Robins & Tsiatis [57] entspricht das korrespondierende 95% Konfidenzintervall für ξ_0 der Wertemenge $\hat{\xi}$, für welche der Wert der chi-quadratverteilten Wald- bzw. Likelihood-Quotienten-Teststatistik $\leq 3,84$ ist (0,95-Quantil der χ^2 -Verteilung). Das 95% Konfidenzintervall für $\exp(\xi_0)$ ergab sich entsprechend für den erzeugten Datensatz zu [1,49 - 2,64] und fiel somit für dieses Beispiel etwas enger aus als die Cox-Modell-basierte Schätzung. In der nachfolgenden Abbildung 3.2 sind die aus dem *G-Estimation*-Algorithmus resultierenden Werte der Wald-Teststatistik für $\hat{\beta}$ in Abhängigkeit der verwendeten Gitterpunkte für $\hat{\xi}$ dargestellt. Wie aus der Abbildung hervorgeht, resultiert eine konkave Funk-

tion der χ^2 -Teststatistiken mit Minimalwerten um die Stelle des vorgegebenen Therapieeffektes von $\exp(\xi_0) = 2$. Mit Pfeilen sind neben dem resultierenden Schätzwert für $\exp(\xi_0)$ auch die korrespondierenden 95%-Vertrauensgrenzen abgetragen. Ausführliche Untersuchungen hinsichtlich der Erwartungstreue und Präzision des über den *G-Estimation*-Algorithmus erlangten Schätzwertes werden mit Hilfe von Simulationsstudien in Kapitel 4 vorgenommen. Die Beurteilung der Güte der Schätzung soll dabei u.a. über einen Vergleich zur konventionellen Schätzung des *Hazard Ratios* mittels des Cox-PH-Modells vorgenommen werden. Im Zuge dieser Analysen werden dann auch zusätzlich zensierte Beobachtungen Berücksichtigung finden.

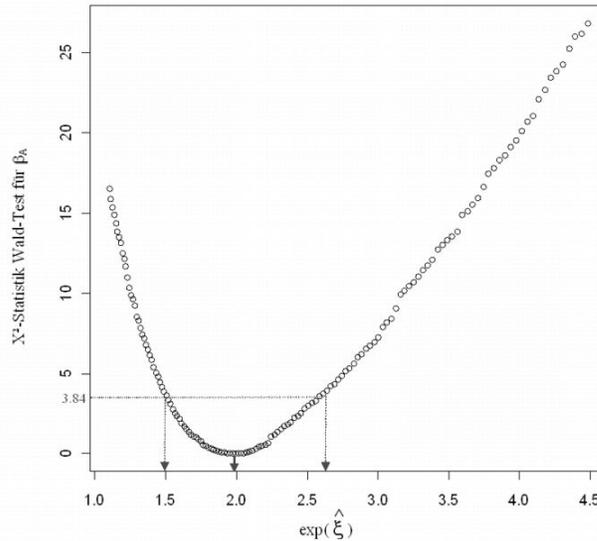


Abbildung 3.2: Beispiel *G-Estimation* im Exponentialverteilungsmodell ($n=200$)

3.2.2 Erweiterung auf mehrparametrische Verteilungen

Das in Abschnitt 3.2 vorgestellte kausale verteilungsbasierte Inferenzprinzip lässt sich ohne Weiteres auf mehrparametrische Verteilungen übertragen. Beschreibe $F_{U;\theta}$ weiter die Verteilungsfunktion der kontrafaktischen Ereigniszeiten, wobei nun $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_p)^T$ ein reellwertiger Parametervektor ist, durch welchen die Verteilung von U vollständig parametrisiert wird. Dann kann in Analogie zu Gleichung (3.5) die Beziehung von F_U und F_T nun über einen Vektor posi-

tiv reellwertiger Funktionen $h_{\boldsymbol{\theta}}(\boldsymbol{\xi}_0; A) = (h_{\theta_1}(\xi_{01}; A), \dots, h_{\theta_p}(\xi_{0p}; A))^T$ beschrieben werden:

$$F_{T|A=0;\boldsymbol{\theta}} = F_{T|A=1;h_{\boldsymbol{\theta}}(\boldsymbol{\xi}_0;A)} \quad (3.17)$$

$$F_{U;\boldsymbol{\theta}} = F_{T;h_{\boldsymbol{\theta}}(\boldsymbol{\xi}_0;A)}.$$

Inferenz für $\boldsymbol{\xi}_0$ wird dann wieder über die parametergesteuerte Transformation der beobachteten Ereigniszeiten T_i gemäß (3.7) ermöglicht.

Ist im einparametrischen Fall, speziell unter Annahme exponentialverteilter Grundüberlebensdauern U_i , Inferenz für ξ_0 basierend auf der Wald-Statistik für den Therapieparameter β (z.B. in einem *Cox-PH Modell*) mittels des *G-Estimation*-Algorithmus möglich, so ist im mehrparametrischen Fall besser die Likelihood-Quotienten-Statistik als Maß für die Gesamtübereinstimmung der Verteilungen heranzuziehen. Unter richtiger Spezifizierung des Verteilungstyps und der damit verbundenen Parametrisierung des Verteilungsunterschiedes über $h_{\boldsymbol{\theta}}(\boldsymbol{\xi}, A)$ bzw. $H_{\boldsymbol{\theta}}(T_i, \boldsymbol{\xi}, A)$ muss dann für die richtigen Schätzwerte $\hat{\boldsymbol{\xi}} = \boldsymbol{\xi}_0$ Gleichheit der Likelihoodfunktionswerte resultieren, so dass die Likelihood-Quotienten-Statistik den Wert 0 annimmt. Die likelihood-basierte Inferenz für $\boldsymbol{\xi}_0$ mittels des *G-Estimation*-Ansatzes soll nachfolgend ausführlich am Beispiel der *Weibullverteilung* erläutert werden.

Beispiel Weibullverteilung

Eine häufig in der Überlebensdauer- und Ereignisanalyse betrachtete Verteilung ist die *Weibullverteilung*, welche durch die Dichtefunktion

$$f_{U;\lambda,\alpha}(u) = \lambda\alpha u^{(\alpha-1)} e^{-(\lambda u)^\alpha} \quad (3.18)$$

und die Survivorfunktion

$$S_{U;\lambda,\alpha}(u) = e^{-(\lambda u)^\alpha} \quad (3.19)$$

charakterisiert ist. Die Gestalt der Verteilung wird dabei durch einen Skalenparameter $\lambda > 0$ und einen Formparameter $\alpha > 0$ bestimmt, wobei für den Spezialfall $\alpha = 1$ wieder eine Exponentialverteilung mit zeitkonstanter Hazardrate λ resultiert. Wird für U eine solche Verteilung angenommen, ergibt sich unter einem

proportionalen Parametermodell, d.h. wenn $h_{\lambda,\alpha}$ z.B. gemäß (3.6) definiert wird, folgende Beziehung der Verteilungsfunktionen F_U und F_T :

$$F_{T|A=0;\lambda,\alpha} = F_{T|A=1;\lambda \cdot \exp(\xi_{01}A), \alpha \cdot \exp(\xi_{02}A)} \quad (3.20)$$

Die Verteilungsfunktion der weibullverteilten Zufallsgröße U ist mit

$$F_{U;\lambda,\alpha} = 1 - \exp(-(\lambda u)^\alpha)$$

gegeben, so dass nach Umformung

$$F_{U;\lambda,\alpha}^{-1}(F_{U;\lambda,\alpha}) = -\frac{\ln(1 - F_{U;\lambda,\alpha})^{1/\alpha}}{\lambda} \quad (3.21)$$

für die Transformationsgleichung (3.7) resultiert. Nach Einsetzen von $F_{T_i;\lambda \cdot \exp(\xi_{01}A_i), \alpha \cdot \exp(\xi_{02}A_i)}$ für $F_{U;\lambda,\alpha}$ ergibt sich nach einigen Umformungsschritten die verteilungsbedingte Verknüpfung von U_i und T_i zu:

$$H_i(\xi_{01}, \xi_{02}) = H_{\lambda,\alpha}(T_i, \xi_{01}, \xi_{02}, A_i) = U_i = \lambda^{\exp(\xi_{02}A_i)-1} \exp(\xi_{01}A_i)^{\exp(\xi_{02}A_i)} T_i^{\exp(\xi_{02}A_i)}, \quad (3.22)$$

so dass unter Gültigkeit der Nullhypothese (1.4), d.h. für $\xi_{01} = 0$ und $\xi_{02} = 0$ sowie unter $A_i = 0$, die Beziehung $U_i = T_i$ resultiert. Die Likelihoodfunktion für Modell (3.20) ist dann unter Substitution entsprechender Therapieeffektparameter β_1 und β_2 durch

$$\begin{aligned} L_{H(\xi_1, \xi_2)}(\lambda, \alpha, \beta_1, \beta_2) &= \prod_{i=1}^n f_T(H_i(\xi_1, \xi_2) | A_i) & (3.23) \\ &= \prod_{i=1}^n \lambda h'_1 \alpha h'_2 H_i(\xi_1, \xi_2)^{(\alpha h'_2 - 1)} e^{-\lambda h'_1 H_i(\xi_1, \xi_2)^{\alpha h'_2}} & (3.24) \end{aligned}$$

mit $h'_j = \exp(\beta_j A_i), \quad j \in \{1, 2\}$

gegeben. Die log-Likelihood $\ln[L_{H(\xi_1, \xi_2)}(\lambda, \alpha, \beta_1, \beta_2)] = l_{H(\xi_1, \xi_2)}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})$ ergibt sich dann zu

$$l_{H(\xi_1, \xi_2)}(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^n \ln(\lambda h'_1 \alpha h'_2) + (\alpha h'_2 - 1) \sum_{i=1}^n \ln(H_i(\xi_1, \xi_2)) - \lambda h'_1 \sum_{i=1}^n H_i(\xi_1, \xi_2)^{\alpha h'_2} \quad (3.25)$$

und die korrespondierenden partiellen Ableitungen können nach einigen algebraischen Schritten zu

$$\frac{\partial l(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})}{\partial \lambda} = \frac{n}{\lambda} - h'_1 \sum_{i=1}^n H_i(\xi_1, \xi_2)^{\alpha h'_2} \quad (3.26)$$

$$\frac{\partial l(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})}{\partial \alpha} = \frac{n}{\alpha} + h'_2 \sum_{i=1}^n \ln(H_i(\xi_1, \xi_2)) - \lambda h'_1 \sum_{i=1}^n H_i(\xi_1, \xi_2)^{\alpha h'_2} h'_2 \ln(H_i(\xi_1, \xi_2)) \quad (3.27)$$

$$\frac{\partial l(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1} = \frac{\sum_{i=1}^n A_i}{\lambda} - A_i h'_1 \sum_{i=1}^n H_i(\xi_1, \xi_2)^{\alpha h'_2} \quad (3.28)$$

$$\frac{\partial l(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_2} = \frac{\sum_{i=1}^n A_i}{\alpha} + A_i h'_2 \sum_{i=1}^n \ln(H_i(\xi_1, \xi_2)) - \lambda h'_1 \sum_{i=1}^n H_i(\xi_1, \xi_2)^{\alpha h'_2} \alpha A_i h'_2 \ln(H_i(\xi_1, \xi_2)) \quad (3.29)$$

zusammengefasst werden. Während im konventionellen Likelihood-Inferenzansatz alle partiellen Ableitungen nullgesetzt und nach dem jeweils interessierenden Parameter aufgelöst werden müssen, bleibt dieser analytisch komplexe Schritt im Zuge des *G-Estimation*-Ansatzes nur auf die Verteilungsparameter im Referenzarm ($A = 0$) beschränkt. Im kausalen Verteilungsmodell für randomisierte Studien entspricht die Verteilung der beobachteten Ereigniszeiten T_i im Referenzarm der unterstellten latenten Überlebenszeitverteilung von U für Individuen aus dem Alternativbehandlungsarm ($A = 1$). Entsprechend ergibt sich für die Transformation der beobachteten Ereigniszeiten (3.22) unter $A = 0$ die Identität $H_i(\xi_1, \xi_2) = T_i = U_i$. Damit resultiert im Weibullmodell die Likelihood-Schätzung für λ zu

$$\tilde{\lambda} = \frac{n_0}{\sum_{i=1}^{n_0} T_i^\alpha} \quad (3.30)$$

und nach Substitution von $\tilde{\lambda}$ in (3.27) die Schätzgleichung

$$\frac{n_0}{\tilde{\alpha}} + \sum_{i=1}^{n_0} \ln(T_i) - \frac{n_0}{\sum_i T_i^{\tilde{\alpha}}} \sum_{i=1}^{n_0} T_i^{\tilde{\alpha}} \ln(T_i) = 0 \quad (3.31)$$

für α , welche aufgrund der Nichtlinearität in $\tilde{\alpha}$ nicht mehr analytisch, sondern iterativ z.B. über den Newton-Raphson Algorithmus gelöst werden muss. Mit $i = 1, \dots, n_0$ gehen in (3.30) und (3.31) ausschließlich die Individuen des Referenzarmes $A = 0$ ein, so dass mit $\tilde{\lambda}$ und $\tilde{\alpha}$ die gewöhnlichen Likelihoodschätzer

der Weibullverteilung für die Subgruppe der Patienten im Behandlungsarm $A = 0$ resultieren.

Die Schätzung der kausalen Effektparameter ξ_{01} und ξ_{02} erfolgt in Analogie zum einparametrischen Fall über die Minimierung der Likelihood-Quotienten-Statistik:

$$LQ_{H_i(\xi_1, \xi_2)}(\tilde{\lambda}, \tilde{\alpha}, \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) = -2[l_{H_i(\xi_1, \xi_2)}(\hat{\lambda}, \tilde{\alpha}, 0, 0) - l_{H_i(\xi_1, \xi_2)}(\tilde{\lambda}, \tilde{\alpha}, \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)] \quad (3.32)$$

$$\left\{ \hat{\xi}_{01}, \hat{\xi}_{02} \right\} = \underset{\xi_1, \xi_2}{\operatorname{arg\,min}} [LQ_{H_i(\xi_1, \xi_2)}(\tilde{\lambda}, \tilde{\alpha}, \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)] \quad (3.33)$$

In diese Schätzgleichung werden also im Zuge des *G-Estimation*-Algorithmus Realisationen $H_i(\xi_1, \xi_2)$ von Gleichung (3.22) für Wertetupel $\{\xi_1, \xi_2\} \in \mathfrak{R}^2$ in die log-Likelihood Funktion eingesetzt. Die Likelihoodschätzer $\tilde{\theta} = (\tilde{\lambda}, \tilde{\alpha})$ aus (3.30) und (3.31) bleiben dabei unverändert, so dass lediglich die Transformation der beobachteten Ereigniszeiten über die Parameterwahl (ξ_1, ξ_2) zur Änderung der log-Likelihood-Funktion und damit der Likelihood-Quotienten-Statistik beiträgt. Mit $(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)$ gehen dabei die gewöhnlichen Maximum-Likelihoodschätzer aus (3.25) für β_1 und β_2 unter den festen Parameterwerten $(\xi_1, \xi_2, \tilde{\lambda}, \tilde{\alpha})$ ein. Für die wahren Schätzwerte $\hat{\xi}_1 = \xi_{01}$ und $\hat{\xi}_2 = \xi_{02}$ resultiert für die Transformation $H_i(\xi_1, \xi_2)$ die gleiche Verteilung für Individuen aus Arm $A = 0$ und $A = 1$, so dass die Likelihood-Quotienten-Statistik (3.32) den Wert 0 annehmen muss, da den Therapieeffektparametern β_1 und β_2 in der Likelihoodfunktion dann kein Erklärungsgehalt zukommt. Die Schätzwerte $(\hat{\xi}_{01}, \hat{\xi}_{02})$ können somit über eine Gittersuche, d.h. durch geeignetes Einsetzen von Wertetupeln $(\xi_1, \xi_2) \in \mathfrak{R}^2$ in (3.33) erlangt werden. Da eine Gittersuche mit steigender Parameterzahl schnell zu erheblichen Dimensionsproblemen und langen Rechenzeiten führt, können iterative Methoden wie der EM-Algorithmus⁴ [42] zum Einsatz kommen, um eine zeiteffiziente Parameterschätzung vorzunehmen.

⁴*Expectation Maximization algorithm*

Simulation und Analyse eines Beispieldatensatzes mit weibullverteilten Grundüberlebenszeiten U

In Analogie zum Beispiel der Simulation von exponentialverteilten Ereigniszeiten wurden $n = 200$ (100 je Behandlungsarm $A = 0/A = 1$) weibullverteilte Überlebensdauern generiert. Für die Individuen aus Therapiearm $A = 0$ wurde $T \sim Weib(\lambda = 1; \alpha = 0,5)$ (dies entspricht der Verteilung von U) und für Individuen aus Arm $A = 1$ $T \sim Weib(\lambda = 2; \alpha = 1)$ festgesetzt. Unter Modell (3.20) resultiert dann $exp(\xi_{0j}) = 2$ mit $j \in \{1, 2\}$ als therapiebedingter Skalierungsfaktor für die Parameter der Weibullverteilung der Grundüberlebenszeiten. In Abbildung 3.3 sind die entsprechenden Survivorfunktionen für die Behandlungsarme dargestellt. Zu beachten ist, dass für die gewählten Verteilungen kei-

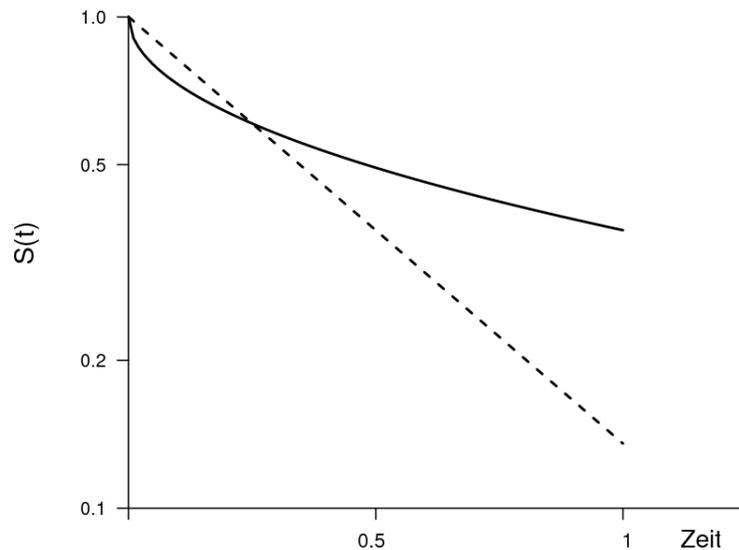


Abbildung 3.3: Survivorfunktionen (log-Skala) weibullverteilter Überlebensdauern
 Arm $A = 0$ (—) : $T \sim Weib(1; 0,5)$; Arm $A = 1$ (- - -) : $T \sim Weib(2; 1)$

ne proportionalen Risikoraten resultieren, da zwar unter $A = 1$ eine konstante Hazardrate vorliegt, aber unter Arm $A = 0$ diese, gemäß der zugrundeliegenden Weibullverteilung ($\alpha \neq 1$), von der Zeit abhängt. Aus der logarithmierten Darstellung der Survivorfunktionen ist die Nichtproportionalität der Hazardraten beider Behandlungsarme direkt ersichtlich. Da für zeitkonstante Hazardraten $S(t) = exp(-\Lambda(t)) = exp(-\lambda t)$ gilt, müssen unter Gültigkeit der Propor-

tionalitätsannahme jeweils Geradenfunktionen für $\ln(S(t))$ in den Armen resultieren. Für die simulierten Ereigniszeiten im Referenzarm $A = 0$ ergaben sich die Likelihood-Parameterschätzwerte der zugrundegelegten Weibullverteilung zu $\hat{\lambda}_0 = 0,98$ und $\hat{\alpha}_0 = 0,49$. Im Behandlungsarm $A = 1$ ergaben sich die Schätzwerte zu $\hat{\lambda}_1 = 2,09$ und $\hat{\alpha}_1 = 1,04$, so dass der deskriptive faktorielle Parameterunterschied zwischen den Behandlungsgruppen $2,09/0,98 = 2,13$ für λ und $1,04/0,49 = 2,12$ für α beträgt. Das Ergebnis des *G-Estimation*-Algorithmus in Anwendung auf die simulierten Daten ist in Abbildung 3.4 dargestellt.

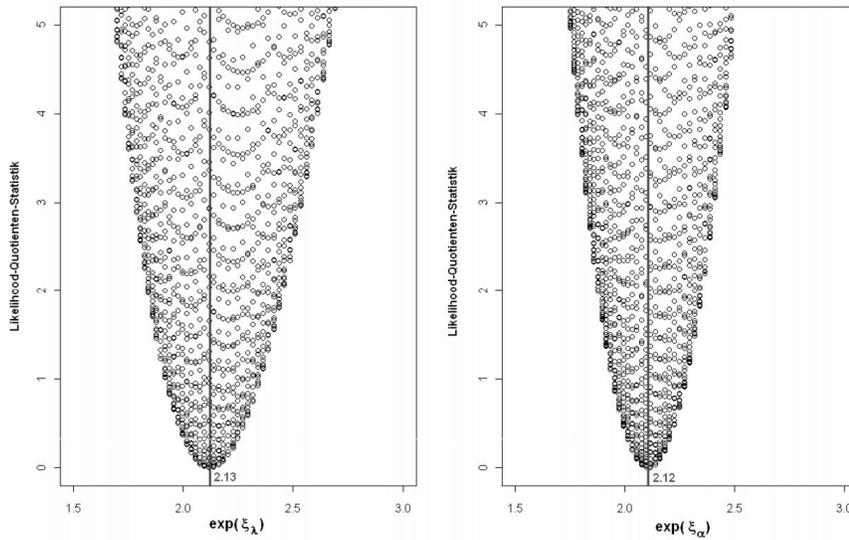


Abbildung 3.4: Beispiel *G-Estimation* im Weibullverteilungsmodell ($n=200$)

Auf einem zweidimensionalen Gitter wurden, in Schritten der Weite 0,01, Werte von 0,1 bis 1,5 für $\xi_{01} = \xi_\lambda$ und $\xi_{02} = \xi_\alpha$ der Likelihood-Quotientenfunktion (3.32) übergeben. Auf den Ordinaten sind die resultierenden Werte der Likelihood-Quotienten-Statistik abgetragen. Wie ersichtlich ist, ergaben sich für die zugrundeliegenden faktoriellen Unterschiede in den Verteilungsparametern von 2.13 bzw. 2.12 Likelihood-Quotientenwerte um 0. In Analogie zum Beispiel exponentialverteilter Überlebensdauern können über die Teststatistik Vertrauensgrenzen für die Schätzwerte $\hat{\xi}_\lambda$ und $\hat{\xi}_\alpha$ bzw. entsprechender Transformationen (z.B. $\exp(\hat{\xi}_{0j})$) angegeben werden. Demnach entspricht das 95%-Konfidenzintervall für $\hat{\xi}_{0j}$ der Wertemenge $\{\xi_{0j}\}$, für welche der Wert der χ^2 -verteilten Likelihood-Quotienten-Teststatistik $\leq 3,84$ (0,95-Quantil der χ^2 -

Verteilung) ist.

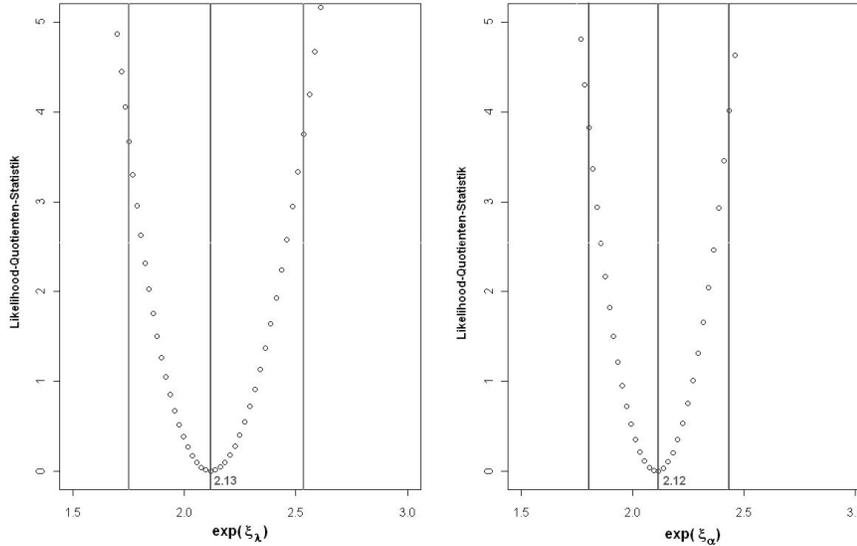


Abbildung 3.5: Beispiel *G-Estimation* im Weibullverteilungsmodell ($n=200$) - marginale Likelihood-Quotienten-Statistiken und resultierende 95%-Vertrauensgrenzen für $\exp(\hat{\xi}_\lambda)$ und $\exp(\hat{\xi}_\alpha)$

Zu beachten ist, dass im mehrdimensionalen Fall die Marginalverteilung der Likelihood-Quotienten-Statistik herangezogen werden muss. Konkret bedeutet dies, dass die Vertrauensgrenzen für $\hat{\xi}_{0j}$ über die Likelihood-Quotienten-Statistik (3.32) mit den festen Schätzwerten aus dem *G-Estimation*-Algorithmus $\hat{\xi}_{0i} \forall i \neq j$ bestimmt werden. Im vorliegenden Beispiel einer Weibullverteilung entspricht das 95%-Konfidenzintervall für $\hat{\xi}_\lambda$ somit der Menge $\{\xi_\lambda\}$, für die $LQ_{H_i(\xi_\lambda, \hat{\xi}_\alpha)}(\tilde{\lambda}, \tilde{\alpha}, \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) \leq 3,84$ und das 95%-Konfidenzintervall für $\hat{\xi}_\alpha$ der Menge $\{\xi_\alpha\}$, für die $LQ_{H_i(\hat{\xi}_\lambda, \xi_\alpha)}(\tilde{\lambda}, \tilde{\alpha}, \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) \leq 3,84$ ist. Die marginalen Likelihood-Quotienten-Statistiken in Abhängigkeit der verschiedenen Gitterwerte von ξ_λ und ξ_α sind in Abbildung 3.5 dargestellt. Die korrespondierenden Konfidenzintervalle für $\exp(\hat{\xi}_\lambda)$ und $\exp(\hat{\xi}_\alpha)$ ergaben sich für den generierten Beispieldatensatz zu $[1,75 ; 2,53]$ und $[1,83 ; 2,44]$.

3.2.3 Inferenz unter Berücksichtigung zensierter Beobachtungen

Bisher wurde angenommen, dass für alle Individuen die Ereigniszeit T_i beobachtet werden kann, so dass die Schätzung von ξ_0 bzw. ξ_0 unter den getroffenen Verteilungsannahmen mit dem *G-Estimation*-Algorithmus vorgenommen werden konnte. Liegen zensierte Beobachtungen vor, d.h. dass Individuen nicht bis zum Ereigniseintritt nachverfolgt wurden, müssen diese gesondert bei der Schätzung der Effektparameter berücksichtigt werden. Im Allgemeinen können verschiedene Arten von Zensierungen auftreten. Nachfolgend sollen jedoch die in der Ereignisanalyse und insbesondere im Rahmen klinischer Studien üblicherweise vorkommenden Rechtszensierungen vom Typ I (Klein 1997 [29] S.55 ff.) besprochen werden. Für jedes Individuum i liegt demnach eine Beobachtungsdauer $T_i^c = \min(T_i, C_i)$ vor. Mit C_i sei dabei eine i.i.d.- verteilte Zufallsvariable bezeichnet, welche der potentiellen Zensierungszeit eines Individuums entspricht und für welche angenommen wird, dass diese wechselseitig unabhängig von der Ereigniszeit T_i ist. Für die Modellierung wird ein Zensierungsindikator δ_i eingeführt, der wie folgt definiert ist:

$$\delta_i = \begin{cases} 0, & \text{falls } T_i > C_i \text{ (} T_i^c \text{ zensiert)} \\ 1, & \text{falls } T_i \leq C_i \text{ (} T_i^c \text{ nicht zensiert)}, \end{cases} \quad i = 1, \dots, n.$$

Man betrachtet also für alle Individuen $i = 1, \dots, n$ Beobachtungstupel der Form (T_i^c, δ_i) :

$$\begin{aligned} \text{zensierte Beobachtung} &\Leftrightarrow \{T_i^c, \delta_i = 0\} \Leftrightarrow \{C_i = T_i, T_i > T_i^c\}, \\ \text{unzensierte Beobachtung} &\Leftrightarrow \{T_i^c, \delta_i = 1\} \Leftrightarrow \{T_i = T_i^c, C_i > T_i^c\}. \end{aligned}$$

Nachfolgend soll die von Robins (1992 [58]) vorgeschlagene Verallgemeinerung des kausalen *G-Estimation*-Ansatzes auf zensierte Daten erläutert werden, welche aufgrund der bestehenden Konkordanz unmittelbar auf den in dieser Arbeit vorgestellten neuen verteilungsbasierten Inferenzansatz übertragen werden kann. Der Umgang mit zensierten Beobachtungen beschränkt sich dabei zunächst auf die Situation dichotomer Behandlungsvariablen unter Gültigkeit eines Kausalmodells der Form (1.26), welches gleichfalls durch das neue verteilungsbasierte Kausal-

modell (3.7) impliziert wird. Ausgegangen wird von einem festen Zeitpunkt \tilde{C} , an dem die Nachbeobachtung für alle Individuen endet (*Typ I Zensierung*), so dass sich die potentielle Zensierungszeit C_i einer Person aus der Zeitspanne zwischen \tilde{C} und dem individuenpezifischen Zeitpunkt des Studieneinschlusses ergibt. Somit resultiert als Menge der beobachtbaren Zufallsvariablen:

$$\{T_i^c = \min(T_i, C_i), Z_i(T_i^c), Z_i^-(T_i^c), A_i(T_i^c), A_i^-(T_i^c), \delta_i\}.$$

Ein intuitiver Ansatz wäre nun, in den Transformationen (3.7) und (3.22) bzw. in der Schätzgleichung (3.33) anstelle von T_i die individuelle Beobachtungszeit T_i^c unter zusätzlicher Berücksichtigung des Zensierungsindikators einzusetzen.

Für $\xi_0 \neq 0$ ist jedoch die aus der Substitution von T_i mit T_i^c in Modell (3.7) folgende Approximation von U_i

$$H(T_i^c, \xi_0, \theta) = U_i^c = F_\theta^{-1}[F_{h(\theta, \xi_0)}(T_i^c)]$$

auch bei gegebener Behandlungsvergangenheit $A_i^-(T_i^c)$ und Confounder- bzw. Zwischenereignishistorie $Z_i^-(T_i^c)$ nicht unabhängig von $A_i(T_i^c)$. Dies lässt sich am Beispiel exponentialverteilter latenter Ereigniszeiten U_i zeigen:

Wie in Abschnitt 3.2.1 demonstriert wurde, resultiert unter der Annahme $U \sim \exp(\lambda)$ die Beziehung $U_i = \exp(\xi_0 A_i) T_i$, welche gleichfalls über das Modell von Cox und Oakes (1.5) impliziert ist. Im vorliegenden Falle randomisierter Behandlungszuweisung ist in diesem Modell die Unabhängigkeit von U_i und A_i zunächst gewährleistet. Nach Substitution von T_i^c für T_i resultiert jedoch die Gleichung

$$U_i = \exp(\xi_0 A_i) T_i^c. \tag{3.34}$$

Demnach hängt aber für einen festen Wert von $T_i^c = t^c$ (z.B. für Individuen mit gleichen Startzeiten deren Ereigniszeiten nach \tilde{C} liegen) und $\xi_0 \neq 0$ der Wert von U_i nur noch von A_i ab, so dass $U_i \perp A_i$ nicht gegeben ist. An einem konkreten Beispiel lässt sich die daraus resultierende Ungültigkeit der Modellgleichung (3.34) illustrieren: Angenommen zwei Individuen k und l mit gleicher latenter Überlebenszeit $U_k = U_l$ treten zum selben Zeitpunkt in die Studie ein, ein Individuum unter Behandlung $A_k = 0$ und das andere unter Behandlung $A_l = 1$.

Liegt nun die resultierende therapiebedingte Überlebenszeit beider Individuen hinter dem Zensierungszeitpunkt \tilde{C} , so weisen beide die gleiche beobachtete Zeit $T_k^c = T_l^c = t^c$ auf. Besteht ein kausaler Effekt der Therapie, so dass $\xi_0 \neq 0$, dann folgt jedoch aus (3.34) $U_k \neq U_l$, was im Widerspruch zur getroffenen Annahme steht.

Robins Zensierungsansatz beruht daher auf folgender Grundidee: Unter Gültigkeit der zentralen Annahme vollständig beobachteter Confounder (1.15)

$$A_{k,i} \perp U_i | Z_{k,i}^-, A_{k,i}^-, T_i > t_k$$

und Zutreffen der Modellannahme (3.7) folgt unmittelbar die Beziehung der bedingten Dichtefunktionen

$$f(A_{k,i} | Z_{k,i}^-, A_{k,i}^-, H(T_i, \xi_0, \theta)) = f(A_{k,i} | Z_{k,i}^-, A_{k,i}^-). \quad (3.35)$$

Demnach gilt weiter, dass jede Funktion, in welcher die Abbildung $H(T_i, \xi_0, \theta)$ sowie die gegebene Confounder- und Behandlungshistorie $Z_{k,i}^-, A_{k,i}^-$ enthalten sind, unabhängig von der momentanen Therapie $A_{k,i}$ sein wird. Daher sollte Inferenz für ξ_0 auf beobachtbaren Zufallsvariablen beruhen, welche ausschließlich Funktionen von $(H(T_i, \xi, \theta), Z_{k,i}^-, A_{k,i}^-)$ sind, so dass formale Verletzungen der Unabhängigkeitsannahme $U_i \perp A_{k,i} | \cdot$ umgangen werden. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes schlägt Robins (1992 [58]) unter Modell (1.5)

$$H_i(\psi) = \int_0^{T_i} \exp(\psi A_i(t)) dt$$

folgende Erweiterung des kausalen Modellansatzes für zensierte Ereigniszeiten vor:

$$H_i^{c_k}(\psi) = \min \{H_i(\psi), C_{k,i}(\psi)\}, \quad (3.36)$$

wobei

$$C_{k,i}(\psi) = \begin{cases} C_i - t_k + \int_0^{t_k} \exp(\psi A_i(t)) dt, & \text{falls } \psi \geq 0 \\ \exp(\psi)(C_i - t_k) + \int_0^{t_k} \exp(\psi A_i(t)) dt, & \text{falls } \psi < 0. \end{cases} \quad (3.37)$$

Zu beachten ist, dass die potentielle Zensierungszeit C_i für alle Individuen bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses feststeht, so dass Definition (3.36)

wie gefordert mit den Variablen $H_i(\psi)$, $A_i(t)$ und C_i für $t_k < T_i$ nur noch von der Vergangenheit abhängt. Nach Robins resultiert also über (3.36) ein korrekt spezifiziertes Modell (1.5) unter Berücksichtigung zensierter Beobachtungen für alle Individuen mit Ereigniszeiten größer als t_k . Durch Einsetzen von 0 für t_k ist diese Forderung für alle Individuen erfüllt, und die Zensierungsfunktion vereinfacht sich zu

$$C_{0,i}(\psi) = \begin{cases} C_i, & \text{falls } \psi \geq 0 \\ \exp(\psi)C_i, & \text{falls } \psi < 0, \end{cases} \quad (3.38)$$

so dass letztendlich

$$H_i^c(\psi) = \begin{cases} \min \{H_i(\psi), C_i\}, & \text{falls } \psi \geq 0 \\ \min \{H_i(\psi), \exp(\psi)C_i\}, & \text{falls } \psi < 0 \end{cases} \quad (3.39)$$

resultiert. Durch Definition (3.39) ist gewährleistet, dass für alle Individuen mit $T_i > C_i$ stets $C_i < H_i(\psi)$ gilt. Demnach bleiben also Individuen ohne beobachtetes Ereignis auch in der Modellierung stets *zensiert*. Andererseits können jedoch beobachtete Fälle durch die Ereigniszeittransformation resultierend aus Modell (1.5) zensiert werden, so dass auch ein modellbasierter Zensierungsindikator

$$\Delta(\psi) = I(H_i^c(\psi) = H_i(\psi)) \quad (3.40)$$

definiert werden muss. Individuen, für die $H_i(\psi) > C_i$ gilt, so dass $\Delta(\psi) = 0$ folgt, werden dann als so genannte *ψ -Zensierungen* bezeichnet [31, 82].

Für eine ausführliche Zusammenfassung und Diskussion dieser und weiterer „*administrativer*“ und „*künstlicher*“ Zensierungsmechanismen in kausalen Inferenzmodellen sei an dieser Stelle auf die Arbeit von Joffe (2001 [27]) verwiesen.

In Analogie zum eben erläuterten Zensierungsansatz nach Robins lassen sich auch im innovativen verteilungsbasierten Kausalmodell (3.7) zensierte Beobachtungsdauern berücksichtigen. Mit $H_\theta(T_i, \xi, A_i)$ geht dabei weiterhin die verteilungsbedingte Transformation der beobachteten Ereigniszeiten in Abhängigkeit des individuellen Behandlungsstatus A_i ein. Ferner bezeichne nun $H_\theta(C_i, \xi, A_i \equiv 1)$ die Transformation der individuellen potentiellen Zensierungszeit C_i unter der kontrafaktischen Annahme, dass Individuum i der Behandlung ($A \equiv 1$) ausgesetzt war. Eine kausale, verteilungsbasierte Ereigniszeitmodellierung unter Berück-

sichtigung zensierter Beobachtungen wird dann in Anlehnung an Robins Ansatz, über die modifizierte Transformation der Ereignis- bzw. Zensierungszeiten

$$H_{\theta}^c(T_i^c, \xi, A_i) = \min \{H_{\theta}(T_i, \xi, A_i), C_i, H_{\theta}(C_i, \xi, A_i \equiv 1)\} \quad (3.41)$$

und den korrespondierenden Ereignisindikator

$$\Delta_{\theta}(\xi) = I(H_{\theta}^c(T_i^c, \xi, A_i) = H_{\theta}(T_i, \xi, A_i)) \quad (3.42)$$

ermöglicht. Auch in dieser, auf verteilungsbasierte Kausalmodelle verallgemeinerten, Situation bleiben $H_{\theta}^c(T_i^c, \xi, A_i)$ und $\Delta_{\theta}(\xi)$ beobachtbare Größen. So ist weiterhin gewährleistet, dass $T_i > C_i$ auch $H_{\theta}(T_i, \xi, A_i) > C_i$ impliziert. Damit bleiben also auch in diesem Ansatz Individuen ohne beobachtetes Ereignis stets „zensiert“, wohingegen beobachtete Ereignisdauern, bedingt durch den (bzw. die) Kausalparameter, zensiert werden können.

3.2.4 Inferenz unter Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder

Wie bereits in den Kapiteln 1 und 2 dargelegt, können im Verlauf randomisierter Studien (Zwischen-) Ereignisse eintreten, die zum einen im Zusammenhang mit der Initialtherapie stehen (z.B. unterschiedliche Progressraten in den Therapiegruppen) und zugleich selbst einen Einflussfaktor für das primär interessierende Zielkriterium (z.B. Überleben) darstellen. Aufgrund solcher kritischer Zwischeneignisse kann es zudem zu einer therapie- und kovariablenabhängigen Änderung des Behandlungsprotokolls kommen, so dass der randomisierte Charakter der Studie verloren geht. Robins hat gezeigt, dass herkömmliche Verfahren zur Berücksichtigung von zeitabhängigen Kovariablen, insbesondere das klassische Cox-Modell, unter diesen Gegebenheiten zu verzerrten Schätzungen der Therapieeffekte führen können.

Nachfolgend wird eine Erweiterung des neu vorgeschlagenen kausalen Verteilungsmodelles vorgestellt, welche die Schätzung der zugrundeliegenden kausalen Thera-

pieeffekte auch bei Vorliegen zeitabhängiger Confounder ermöglicht. Die Erläuterung erfolgt zunächst der Einfachheit halber ohne Berücksichtigung zensierter Beobachtungen. Es wird also zunächst davon ausgegangen, dass alle Individuen bis zu dem Zeitpunkt ihres Ereigniseintritts beobachtet werden können. Eine Erweiterung des Modellansatzes zur Berücksichtigung zensierter Beobachtungen wird im sich anschließenden Abschnitt vorgenommen.

Ein kausales Verteilungsmodell für randomisierte klinische Studien

Nachfolgend soll, wie bereits in Kapitel 3.1, vom einfachen Fall einer zweiarmligen, randomisierten Studie ausgegangen werden, in der die Zeit T bis zum Eintritt des Ereignisses Tod die primär interessierende Größe ist. Bezeichne weiterhin a_i die individuelle Realisation der dichotomen Therapievariable A , und $I_{Z_i}(t)$ eine zeitabhängige Indikatorvariable, welche angibt, ob ein spezifisches Zwischenereignis Z für das Individuum i bis zum Zeitpunkt t eingetreten ist oder nicht:

$$I_{Z_i}(t) = \begin{cases} 0, & \text{falls } t_{Z_i} > t \\ 1, & \text{falls } t_{Z_i} \leq t \end{cases}, \quad i = 1, \dots, n.$$

Dabei bezeichne t_{Z_i} die individuelle Zeit bis zum Zwischenereignis Z , welche der Realisation einer Zufallsvariable T_{Z_i} entspricht.

Wie schon in den Abschnitten 1.1 und 3.2 eingeführt, wird zudem für jedes Individuum die Existenz einer latenten Überlebenszeit U_i unterstellt, welche der Überlebensdauer des Individuums i unter der Therapierealisation $A_i = 0$ entspricht, wenn dieses kein Zwischenereignis erfahren hat. Es wird also weiter angenommen, dass das Zwischenereignis Z , genau wie die Therapie A , einen kausalen Effekt auf die Überlebenszeit des Individuums hat. Wobei *kausaler Effekt* bedeutet, dass die für i beobachtete Überlebenszeit T_i , je nachdem welche Therapie vorlag und ob bzw. wann das Zwischenereignis eingetreten ist, eine andere wäre. Da jedes Individuum letztendlich nur unter einer bestimmten Therapie- und Zwischenereigniskonstellation beobachtet werden kann, müssen zur Schätzung der kausalen Effekte von Therapie und Zwischenereignis auf das Überleben kontrafaktische (eben nicht-beobachtbare) Situationen modelliert werden. Eine solche kontrafaktische

Sichtweise wird von dem in dieser Arbeit vorgeschlagenen kausalen Verteilungsmodell (3.5) bzw. (3.17) impliziert. Wurde in diesem Ansatz bisher lediglich der Einfluss einer dichotomen Therapievariable auf die Verteilung der Ereigniszeiten modelliert, so lässt sich zur weiteren Berücksichtigung eines Zwischenereignisses Z und einer darauf bedingten Folgetherapie \tilde{A} , das Modell einfach wie folgt erweitern:

$$F_{U,\theta} = F_{T,h_\theta(\xi_{01};\xi_{02};\xi_{03};A;Z;\tilde{A})}. \quad (3.43)$$

Dabei beschreibe $F_{U,\theta}$ weiter die Verteilungsfunktion der kontrafaktischen Ereigniszeiten mit einem reellwertigen Parametervektor $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_p)^T$ durch welchen die Verteilung von U vollständig parametrisiert wird. In Analogie zu Gleichung (3.5) bzw. (3.17), kann nun die Beziehung von F_U und F_T über einen Vektor positiv reellwertiger Funktionen $h_\theta(\xi_{01}; \xi_{02}; \xi_{03}; A; Z; \tilde{A}) = (h_{\theta_1}(\xi_{01_1}; \xi_{02_1}; \xi_{03_1}; A; Z; \tilde{A}), \dots, h_{\theta_p}(\xi_{01_p}; \xi_{02_p}; \xi_{03_p}; A; Z; \tilde{A}))^T$ beschrieben werden. Die therapie- und zwischenereignisbedingte Änderung der Verteilungsparameter θ findet also simultan über die Beziehung h in Abhängigkeit der Effektparameter $\xi_{01}, \xi_{02}, \xi_{03}$ statt. Mit ξ_{01} wird dabei der kausale Einfluss der Therapie und mit ξ_{02} bzw. ξ_{03} die kausalen Effekte des Zwischenereignisses und der Folgetherapie auf die Überlebenszeitverteilung und somit auf die individuelle Überlebenszeit ausgedrückt. Ein einfaches Beispiel für eine solche Parametertransformation h ist im einparametrischen Fall mit

$$h_\theta(\xi_{01}; \xi_{02}; \xi_{03}; A; Z; \tilde{A}) = \theta \cdot \exp(\xi_{01}A(t) + \xi_{02}I_Z(t) + \xi_{03}\tilde{A}(t)) \quad (3.44)$$

bzw.

$$h_\theta(\xi_{01}, \xi_{02}; \xi_{03}; A; Z; \tilde{A}) = \begin{cases} \theta \cdot \exp(\xi_{01}A), & \text{falls } t < T_Z \\ \theta \cdot \exp(\xi_{02} + \xi_{03}\tilde{A}), & \text{falls } t \geq T_Z \end{cases}$$

gegeben. Wie bereits in Abschnitt 3.2 erläutert, resultiert dann ein proportionales Verteilungsparametermodell, welches speziell unter Annahme exponentialverteilter Ereigniszeiten U_i zu einem proportionalen Hazardmodell avanciert. Unter vereinfachten Modellannahmen wird zunächst von einem zeitunabhängigen Effekt des Zwischenereignisses Z auf die Überlebenszeit ausgegangen, d.h. dass der

Zeit bis zum Eintritt von Z und auch der Dauer⁵ im Zustand Z vorerst keine Relevanz für das Ausmaß der Änderung des Verteilungsparameters θ zugeschrieben wird. Diese Eigenschaft wird im Rahmen der Zählprozessstheorie als *homogen*⁶ bezeichnet. Für Modell (3.44) resultieren somit zeitlich stückweise proportionale Verteilungsparameter unter den verschiedenen möglichen Therapie- und Zwischenereigniskonstellationen.

Gilt für den zugrundeliegenden Effektparameter des Zwischenereignisses $\xi_{02} \neq 0$, und ist weiter die Auftrittswahrscheinlichkeit von Z nicht unabhängig von der Behandlung A , bzw. bestimmt Z ferner den weiteren Therapieverlauf⁷, dann entspricht Z per Definition einer zeitabhängigen Confoundervariable. Um den wahren zugrundeliegenden Effekt der Behandlung A auf das Überleben unverzerrt schätzen zu können, müssen also die Effekte von Z und \tilde{A} bei der Modellierung der Überlebenszeitverteilung Berücksichtigung finden. Inferenz für die interessierenden Effektparameter kann dabei in Analogie zu der in den Abschnitten 3.1 und 3.2 beschriebenen *G-Estimation*-Methode vorgenommen werden. Das konkrete Vorgehen bei der Schätzung des Behandlungseffektes ξ_{01} , unter Berücksichtigung von Zwischenereignissen Z und möglichen Folgebehandlungen \tilde{A} , soll nachfolgend am Beispiel exponentialverteilter Grundüberlebenszeiten U_i erläutert werden.

Beispiel Exponentialverteilung: Schätzung kausaler Therapieeffekte unter Berücksichtigung zeitabhängiger Confoundervariablen

Kausale Inferenz für die Parameter ξ_{01} , ξ_{02} und ξ_{03} basiert auf der vollständig parametrisierbaren Verteilung der Grundüberlebenszeiten U_i . Sei nun angenommen, dass die Grundüberlebenszeiten einer Exponentialverteilung mit Parame-

⁵Das Zwischenereignis Z wird als nicht-transient angenommen, d.h. wenn einmal Z erreicht wurde, bleibt dieser Zustand bis zum Eintritt des Todes beibehalten.

⁶Zwar bezieht sich diese Eigenschaft auf die Änderung von Risikointensitäten (Grenzwerte bedingter Ereigniswahrscheinlichkeiten), diese sind jedoch gleichfalls über die Parameter der Ereigniszeitverteilung parametrisiert.

⁷Nach Eintritt von Z wird die protokollgemäße Behandlung abgebrochen und bedingt eine weitere Folgetherapie \tilde{A} angeschlossen.

ter λ folgen, so dass $F_{\theta}(u) = F_{\lambda}(u)$ gilt. Unter Verwendung von Modell (3.43) und einer therapie- und zwischenereignisbedingten Parametertransformation h_{λ} kann dann eine auf dem *G-Estimation*-Ansatz beruhende Schätzung der interessierenden Parameter vorgenommen werden. Hierfür müssen die beobachteten individuellen Ereigniszeiten zunächst wieder über die inverse Verteilungsfunktion $F_{\lambda}^{-1}(F_{T_i, h_{\lambda}})$ ausgedrückt werden. Sei weiter h_{λ} gemäß (3.44) definiert, so dass ein (zeitlich stückweises) proportionales Verteilungsparametermodell resultiert. Die Beziehung zwischen der individuellen kontrafaktischen Grundüberlebensdauer U_i und der letztendlich beobachteten Überlebenszeit T_i ergibt sich dann zu:

$$F_{\lambda}^{-1}(F_{T_i, h_{\lambda}}(\xi_{01}; \xi_{02}; \xi_{03}; A; Z; \tilde{A})) = -\frac{\ln(1 - [1 - e^{-\lambda \exp[\xi_{01} A_i \cdot \tilde{T}_{Z_i} + (\xi_{02} + \xi_{03} \tilde{A}) \cdot (T_i - \tilde{T}_{Z_i})]})}{\lambda} \quad (3.45)$$

$$= -\frac{\ln(e^{-\lambda \exp[\xi_{01} A_i \cdot \tilde{T}_{Z_i} + (\xi_{02} + \xi_{03} \tilde{A}) \cdot (T_i - \tilde{T}_{Z_i})]})}{\lambda} \quad (3.46)$$

und damit also

$$\begin{aligned} H_{\lambda}(T_i, \xi_{01}, \xi_{02}, \xi_{03}, A_i, Z_i, \tilde{A}_i) &= U_i = \exp(\xi_{01} A_i) \cdot \tilde{T}_{Z_i} + \exp(\xi_{02} + \xi_{03} \tilde{A}_i) \cdot (T_i - \tilde{T}_{Z_i}) \\ &= H_i(\xi_{01}, \xi_{02}, \xi_{03}). \end{aligned}$$

Dabei ist zur formalen Vereinfachung \tilde{T}_{Z_i} wie folgt definiert:

$$\tilde{T}_{Z_i} = \begin{cases} T_{Z_i}, & \text{falls } I_{Z_i}(T_i) = 1 \\ T_i, & \text{falls } I_{Z_i}(T_i) = 0. \end{cases}$$

Die Likelihoodfunktion des resultierenden Wahrscheinlichkeitsmodells ergibt sich dann für beliebige Werte (ξ_1, ξ_2, ξ_3) der Effektparameter zu:

$$\begin{aligned} L_{T_i}(\lambda, \xi_1, \xi_2, \xi_3) &= \prod_{i=1}^{n_0} [\lambda e^{-\lambda T_i}]^{1 - I_{Z_i}(T_i)} \left([e^{-\lambda T_{Z_i}}] [\lambda \vartheta' e^{-\lambda \vartheta' (T_i - T_{Z_i})}] \right)^{I_{Z_i}(T_i)} \times (3.47) \\ &\times \prod_{j=1}^{n_1} [\lambda \xi'_1 e^{-\lambda \xi'_1 T_j}]^{1 - I_{Z_j}(T_j)} \left([e^{-\lambda \xi'_1 T_{Z_j}}] [\lambda \vartheta' e^{-\lambda \vartheta' (T_j - T_{Z_j})}] \right)^{I_{Z_j}(T_j)} \\ &\text{mit } \xi'_1 = \exp(\xi_1), \vartheta' = \exp(\xi_2 + \xi_3 \tilde{A}_k), k \in \{i, j\}. \end{aligned}$$

Mit $i = 1, \dots, n_0$ gehen alle Individuen aus dem Referenzbehandlungsarm ($A=0$) und mit $j = 1, \dots, n_1$ entsprechend die Individuen aus dem Alternativbehandlungsarm ($A = 1$) in die Likelihoodfunktion ein. Zu beachten ist, dass für Beobachtungseinheiten, bei denen ein Zwischenereignis eingetreten ist, mit dem Term

$e^{-\lambda T_{Z_i}}$ bzw. $e^{-\lambda \xi'_1 T_{Z_j}}$ die Survivorfunktion der Exponentialverteilung in die Likelihoodfunktion eingeht, da diese Individuen eben zumindest bis zum Zeitpunkt des Zwischenereignisses T_Z überlebt haben.

Bei der Likelihoodfunktion des Exponentialverteilungsmodells ohne Zwischenereignisse (3.23) wurden die Kausalparameter ξ_j durch Therapieeffektparameter β_j und die beobachteten Ereigniszeiten T_i durch die Transformation $H_i(\{\xi_j\})$ substituiert, um die notwendigen Voraussetzungen für eine Parameterschätzung mittels des G-Estimation-Ansatzes zu schaffen. Aus Gründen der formalen Vereinfachung wird dieser Schritt noch nicht an dieser Stelle, sondern erst nach Herleitung der interessierenden likelihood-basierten Teststatistiken vorgenommen. Dies soll zugleich die konzeptionell einfache Anwendung des *G-Estimation*-Algorithmus auf likelihood-basierte Modellansätze verdeutlichen.

Nach Logarithmierung der Likelihoodfunktion (3.47) und Verwendung der Gruppenindikatorvariable A_i erhält man die log-Likelihood-Funktion

$$l_{T_i}(\lambda, \boldsymbol{\xi}) = \sum_{i=1}^n [1 - I_{Z_i}(T_i)] [\ln(\lambda) + A_i \xi_1 - \lambda \exp(A_i \xi_1) T_i] + \quad (3.48)$$

$$+ I_{Z_i}(T_i) [-\lambda \exp(A_i \xi_1) T_{Z_i} + \ln(\lambda) + \xi_2 + \xi_3 \tilde{A}_i - \lambda \exp(\xi_2 + \xi_3 \tilde{A}_i) (T_i - T_{Z_i})].$$

Die Schätzung des Verteilungsparameters λ der zugrundeliegenden Überlebenszeitverteilung $F_{U,\lambda}$ kann direkt über den Maximum-Likelihood-Schätzer $\tilde{\lambda}$, basierend auf den Beobachtungsdauern aller Individuen aus dem Referenzbehandlungsarm ($A = 0$), gewonnen werden. Individuen mit Zwischenereignis aus diesem Behandlungsarm gehen dabei als zensierte Beobachtungen in die Schätzung von λ mit ein. Für solche Beobachtungseinheiten wird also jeweils der Eintrittszeitpunkt des Zwischenereignisses als Zensierungszeit (bzgl. der Überlebensdauer) definiert. Die Maximumlikelihoodschätzung von λ ergibt sich damit zu:

$$\tilde{\lambda} = \frac{\sum_{i=1}^{n_0} I(T_i < T_{Z_i})}{\sum_{i=1}^{n_0} T_i \cdot I(T_i < T_{Z_i}) + \sum_{i=1}^{n_0} T_{Z_i} \cdot [1 - I(T_i < T_{Z_i})]} \quad (3.49)$$

Mit n_0 ist dabei weiterhin die Gesamtzahl der Individuen aus Behandlungsarm $A = 0$ bezeichnet, und $I(T_i < T_{Z_i})$ entspricht einer Indikatorfunktion, die dann den Wert Eins annimmt, wenn ein Individuum i ohne vorher beobachtetes Zwischenereignis Z verstorben ist.

Zur Berücksichtigung zensierter Beobachtungen muss die Likelihoodfunktion (3.47) um die Statusindikatorvariable δ_i wie folgt erweitert werden:

$$\begin{aligned}
 L_{T_k^c}(\lambda, \boldsymbol{\xi}) &= \prod_{i=1}^{n_0} [\lambda^{\delta_i} e^{-\lambda T_i^c}]^{1-I_{Z_i}(T_i^c)} \left([e^{-\lambda T_{Z_i}}][(\lambda \vartheta')^{\delta_i} e^{-\lambda \vartheta'(T_i^c - T_{Z_i})}] \right)^{I_{Z_i}(T_i^c)} \times \quad (3.50) \\
 &\times \prod_{j=1}^{n_1} [(\lambda \xi_1')^{\delta_i} e^{-\lambda \xi_1' T_j^c}]^{1-I_{Z_j}(T_j^c)} \left([e^{-\lambda \xi_1' T_{Z_j}}][(\lambda \vartheta')^{\delta_i} e^{-\lambda \vartheta'(T_j^c - T_{Z_j})}] \right)^{I_{Z_j}(T_j^c)} \\
 &\text{mit } \xi_1' = \exp(\xi_1), \vartheta' = \exp(\xi_2 + \xi_3 \tilde{A}_k), \quad k \in \{i, j\}.
 \end{aligned}$$

Mit $T_i^c = \min \{T_i, C_i\}$ geht dabei, wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, für $\delta_i = 1$ die Ereigniszeit und für $\delta_i = 0$ die Zensierungszeit des Individuums in die Likelihoodfunktion ein.

Nach Logarithmierung ergibt sich dann die log-Likelihoodfunktion zu:

$$\begin{aligned}
 l_{T_i^c}(\lambda, \boldsymbol{\xi}) &= \sum_{i=1}^n [1 - I_{Z_i}(T_i^c)] [\delta_i (\ln(\lambda) + A_i \xi_1) - \lambda \exp(A_i \xi_1) T_i^c] + \quad (3.51) \\
 &+ I_{Z_i}(T_i^c) [-\lambda \exp(A_i \xi_1) T_{Z_i} + \delta_i (\ln(\lambda) + \xi_2 + \xi_3 \tilde{A}_i) - \lambda \exp(\xi_2 + \xi_3 \tilde{A}_i) (T_i^c - T_{Z_i})]
 \end{aligned}$$

Bei genauerer Betrachtung der Likelihoodfunktion (3.47) bzw. (3.50) wird ersichtlich, dass Teile der Schätzfunktion nicht vom primär interessierenden Effektparameter der Initialbehandlung ξ_1 abhängen. So gehen in den enthaltenen Produktterm $[(\lambda \vartheta')^{\delta_i} e^{-\lambda \vartheta'(T_i^c - T_{Z_i})}]$ mit ξ_2 und ξ_3 in ϑ' lediglich zwei *Nuisance-Parameter* ein, welche letztendlich keinen Informationsgehalt bzgl. des zu schätzenden Behandlungseffektes ξ_1 liefern. Die volle Likelihoodfunktion kann somit zu einer parameterreduzierten *partiellen Likelihoodfunktion*

$$\begin{aligned}
 L_{T_i^c}(\lambda, \xi_1) &= \prod_{i=1}^n [(\lambda \xi_1^A)^{\delta_i} e^{-\lambda \xi_1^A T_i^c}]^{1-I_{Z_i}(T_i^c)} [e^{-\lambda \xi_1^A T_{Z_i}}]^{I_{Z_i}(T_i^c)} \quad (3.52) \\
 &\text{mit } \xi_1^A = \exp(\xi_1 A_i)
 \end{aligned}$$

vereinfacht werden. Da sowohl für Individuen mit beobachtetem Zwischenereignis ($T_{Z_i} < T_i^c$) als auch für Individuen ohne Zwischenereignis mit zensierten Überlebenszeiten ($T_i^c < T_i$) die Survivorfunktion $[S(D_i) = e^{-\lambda \xi_1^A D_i}; D_i \in \{T_{Z_i}, T_i^c\}]$ der zugrundeliegenden Exponentialverteilung in die Gleichung eingeht, kann diese weiter zusammengefasst werden. Mit $\tilde{T}_i^c = \min \{T_{Z_i}, C_i, T_i\}$ sei dabei eine neue

Zufallsvariable definiert, welche sowohl Zensierungen aufgrund des Zwischenereignisses als auch Zensierungen bedingt durch das Ende der Beobachtung (Studierende) einschließt. Das potentielle Zwischenereignis Z wird also in diesem Sinne als *konkurrierendes Ereignis* (Prentice et al. 1978 [49]) aufgefasst, so dass lediglich Beobachtungsdauern bis zum Eintritt von Z als zensierte Überlebenszeiten Berücksichtigung finden. Die partielle Likelihoodfunktion des kausalen Verteilungsmodells (3.45) ergibt sich somit zu

$$L_{\tilde{T}_i^c}(\lambda, \xi_1) = \prod_{i=1}^n (\lambda \xi_1^A)^{\delta_i} e^{-\lambda \xi_1^A \tilde{T}_i^c} \quad (3.53)$$

mit $\xi_1^A = \exp(\xi_1 A_i)$.

Seien weiter mit $d_0 = \sum_{i=1}^{n_0} \delta_i$ und $d_1 = \sum_{j=1}^{n_1} \delta_j$ die Summe der Ereignisse in den Behandlungsarmen gegeben, dann kann die partielle log-Likelihoodfunktion wie folgt formuliert werden:

$$l_{\tilde{T}^c}(\lambda, \xi) = d_0 \ln \lambda - \lambda \sum_{i=1}^{n_0} \tilde{T}_i^c + d_1 \ln(\lambda e^{\xi_1}) - \lambda e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c \quad (3.54)$$

$$= (d_0 + d_1) \ln \lambda + d_1 \xi_1 - \lambda \left(\sum_{i=1}^{n_0} \tilde{T}_i^c + e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c \right). \quad (3.55)$$

Die partiellen Ableitungen der reduzierten log-Likelihoodfunktion ergeben sich dann zu

$$\frac{\partial l_{\tilde{T}^c}}{\partial \lambda} = \frac{(d_0 + d_1)}{\lambda} - \left(\sum_{i=1}^{n_0} \tilde{T}_i^c + e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c \right) \quad (3.56)$$

und

$$\frac{\partial l_{\tilde{T}^c}}{\partial \xi_1} = d_1 - \lambda e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c, \quad (3.57)$$

so dass sich der Maximum-Likelihood-Schätzer $\tilde{\lambda}$ nach Nullsetzen von (3.56) zu

$$\tilde{\lambda} = \frac{(d_0 + d_1)}{\left(\sum_{i=1}^{n_0} \tilde{T}_i^c + e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c \right)} \quad (3.58)$$

ergibt. Nach Substitution von $\tilde{\lambda}$ in (3.57) und Nullsetzen der Gleichung erhält man dann

$$d_1 - \frac{d_0 + d_1}{\sum_{i=1}^{n_0} \tilde{T}_i^c + e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c} e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c = 0 \quad (3.59)$$

$$\frac{d_1(\sum_{i=1}^{n_0} \tilde{T}_i^c + e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c) - (d_0 e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c + d_1 e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c)}{\sum_{i=1}^{n_0} \tilde{T}_i^c + e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c} = 0 \quad (3.60)$$

$$\frac{\sum_{i=1}^{n_0} \tilde{T}_i^c d_1 - d_0 e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c}{\sum_{i=1}^{n_0} \tilde{T}_i^c + e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c} = 0 \quad (3.61)$$

$$\ln \left(\frac{d_1 \sum_{i=1}^{n_0} \tilde{T}_i^c}{d_0 \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c} \right) = \hat{\xi}_{01}, \quad (3.62)$$

so dass sich nach erneutem Einsetzen von $\hat{\xi}_{01}$ für ξ_1 in (3.58) der ursprüngliche Likelihoodschätzer (3.49)

$$\tilde{\lambda} = \frac{d_0}{\sum_{i=1}^{n_0} \tilde{T}_i^c} \quad (3.63)$$

ergibt, welcher letztendlich nur auf den beobachteten Überlebens- bzw. Zensierungszeiten der Individuen aus dem Referenzbehandlungsarm ($A = 0$) beruht. Um einen Score- oder Wald-Test für den zu schätzenden Parameter ξ_{01} konstruieren zu können, muss weiter die asymptotische Kovarianzmatrix der Parameterschätzungen über die inverse Informationsmatrix $\mathbf{I}^{-1}(\lambda, \xi_1)$ approximiert werden. Die hierfür notwendigen zweiten (partiellen) Ableitungen der log-Likelihoodfunktion ergeben sich zu

$$\frac{\partial^2 l_{\tilde{T}^c, \delta}(\lambda, \xi_1)}{\partial \lambda^2} = -\frac{d_0 + d_1}{\lambda^2} \quad (3.64)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\tilde{T}^c, \delta}(\lambda, \xi_1)}{\partial \xi_1^2} = -\lambda e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c \quad (3.65)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\tilde{T}^c, \delta}(\lambda, \xi_1)}{\partial \lambda \partial \xi_1} = -e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c \quad (3.66)$$

$$\frac{\partial^2 l_{\tilde{T}^c, \delta}(\lambda, \xi_1)}{\partial \xi_1 \partial \lambda} = -e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c, \quad (3.67)$$

so dass sich die beobachtete Informationsmatrix zu

$$\mathbf{I}(\lambda, \xi_1) = \begin{bmatrix} \frac{d_0 + d_1}{\lambda^2} & e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c \\ e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c & \lambda e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c \end{bmatrix} \quad (3.68)$$

ergibt. Die inverse Informationsmatrix ergibt sich dann zu

$$\mathbf{I}^{-1}(\lambda, \xi_1) = \frac{\lambda}{(d_0 + d_1)e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c - \lambda(e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c)^2} \begin{bmatrix} \lambda e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c & -e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c \\ -e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c & \frac{d_0 + d_1}{\lambda^2} \end{bmatrix} \quad (3.69)$$

$$= \begin{bmatrix} \frac{\lambda^2}{(d_0+d_1)-\lambda e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} T_j^c} & \frac{-\lambda}{(d_0+d_1)-\lambda e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} T_j^c} \\ \frac{-\lambda}{(d_0+d_1)-\lambda e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} T_j^c} & \frac{d_0+d_1}{(d_0+d_1)\lambda e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} T_j^c - \lambda^2 (e^{\xi_1} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c)^2} \end{bmatrix} \quad (3.70)$$

Die Approximation der Standardfehler für die Parameterschätzer $\tilde{\lambda}$ und $\hat{\xi}_{01}$ entspricht dann der Wurzel der Hauptdiagonalelemente von $\mathbf{I}^{-1}(\lambda, \xi_1)$ für die Funktionsargumente $\tilde{\lambda}$ und $\hat{\xi}_{01}$. Demnach gilt

$$SE(\tilde{\lambda}) = \sqrt{\frac{\tilde{\lambda}^2}{(d_0 + d_1) - \tilde{\lambda} e^{\hat{\xi}_{01}} \sum_{j=1}^{n_1} T_j^c}} \quad (3.71)$$

und

$$SE(\hat{\xi}_{01}) = \sqrt{\frac{d_0 + d_1}{(d_0 + d_1)\tilde{\lambda} e^{\hat{\xi}_{01}} \sum_{j=1}^{n_1} T_j^c - \tilde{\lambda}^2 (e^{\hat{\xi}_{01}} \sum_{j=1}^{n_1} \tilde{T}_j^c)^2}}. \quad (3.72)$$

Diese Formulierungen können durch Substitution der Maximum-Likelihood-Schätzer (3.58) und (3.62) weiter zu

$$SE(\tilde{\lambda}) = \frac{\tilde{\lambda}}{\sqrt{(d_0)}} \quad (3.73)$$

und

$$SE(\hat{\xi}_{01}) = \sqrt{\frac{d_0 + d_1}{d_0 d_1}} \quad (3.74)$$

vereinfacht werden. Somit kann die Likelihood-Quotienten-Statistik

$$LQ_{\tilde{T}^c}(\tilde{\lambda}, \hat{\xi}_{01}) = -2[l_{\tilde{T}^c}(\tilde{\lambda}, 0) - l_{\tilde{T}^c}(\tilde{\lambda}, \hat{\xi}_{01})] \sim \chi_{(1)}^2 \quad (3.75)$$

oder die Wald-Teststatistik

$$W_{\tilde{T}^c}(\hat{\xi}_{01}) = \frac{\hat{\xi}_{01}}{\sqrt{\frac{d_0+d_1}{d_0 d_1}}} \sim N(0; 1) \quad (3.76)$$

als Grundlage für kausale Inferenz bzgl. des Therapieeffektparameters ξ_{01} herangezogen werden.

Alternativ können nun diese Teststatistiken für eine Parameterschätzung mittels des *G-Estimation*-Algorithmus verwendet werden. In Analogie zum Inferenzansatz ohne Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder muss so z.B. die Likelihood-Quotienten-Statistik (3.75) zu

$$LQ_{\tilde{H}^c(\xi_1)}(\tilde{\lambda}, \hat{\beta}_1) = -2[l_{\tilde{H}^c(\xi_1)}(\tilde{\lambda}, 0) - l_{\tilde{H}^c(\xi_1)}(\tilde{\lambda}, \hat{\beta}_1)] \quad (3.77)$$

umformuliert werden. Mit $\hat{\beta}_1$ wird dabei für ξ_1 der gewöhnliche Maximum-Likelihood-Schätzer des Therapieeffektes substituiert, und für die beobachteten Überlebenszeiten \tilde{T}_k^c sowie die korrespondierenden Statusausprägungen δ_k werden geeignete Abbildungen $\tilde{H}_k^c(\xi_1)$ und $\tilde{\Delta}_k(\xi_1)$ eingesetzt. Für den wahren Parameter ξ_{01} nehmen dann die Teststatistiken (3.75) und (3.76) den Wert 0 an, und ein 95% Konfidenzintervall für $\hat{\xi}_{01}$ ist, basierend auf dem Likelihood-Quotienten-Test, mit $\left\{ \xi_1 : LQ_{\tilde{H}^c(\xi_1)} \leq 3,84 \right\}$ und für den Waldtest mit $\left\{ \xi_1 : |W_{\tilde{H}^c(\xi_1)}| \leq 1,96 \right\}$ gegeben.

Besonderheiten bei der Berücksichtigung zensierter Beobachtungen

Im kausalen Verteilungsmodell ohne behandlungs- und zielgrößenrelevante Zwischenereignisse konnten zensierte Beobachtungen über eine einfache Zensierungsfunktion (3.39) berücksichtigt werden. Wichtige Voraussetzung war dabei, dass die resultierenden Zensierungs- und Ereigniszeittransformationen unabhängig vom aktuellen Behandlungsstatus sind. Dies konnte dadurch gewährleistet werden, dass die Transformationsfunktionen ausschließlich anhand beobachtbarer Variablen aus der Vergangenheit definiert wurden. Da jedoch per Definition das Zwischenereignis Z sowohl mit der Behandlung als auch mit dem beobachteten Überleben assoziiert ist, kann die zwischenereignisbedingte „Zensierungszeit“ T_{Z_k} nicht wie die bereits zu Beginn der Studie feststehende potentielle Zensierungszeit C_k gehandhabt werden, so dass für \tilde{T}_k^c (bzw. den entsprechenden Substitutionen $\tilde{H}^c(\xi_1)$) in den Teststatistiken (3.75) und (3.76) eine andere Konvention als (3.41) und (3.42) getroffen werden muss, um kausale Inferenz für ξ_1 über den *G-Estimation*-Ansatz vornehmen zu können. Wie bereits angeführt, kann das Zwischenereignis Z als konkurrierendes Ereignis aufgefasst werden, da der weitere

Beobachtungsverlauf nach diesem Ereignis unter Modell (3.44) keine Informationen zum primär interessierenden Therapieeffekt auf das Überleben liefert. Dies bedeutet, dass, obwohl auch für Individuen mit Zwischenereignis Sterbezeiten beobachtet werden können, lediglich die Beobachtungsspanne T_Z bis zum Eintritt des Zwischenereignisses für die Schätzung von ξ_{01} relevant ist.

Robins et al. (1992 [61]) und Korhonen (2000 [31]) verwenden einen geeigneten Ansatz zur Berücksichtigung zensierter Beobachtungen durch konkurrierende Ereignisse, welcher auch in der vorliegenden Situation angewandt werden können. Die Idee besteht dabei in der Einführung einer Gewichtungsfunktion $\hat{K}_k = \hat{K}(\tilde{T}_k^c)$, welche der bedingten Wahrscheinlichkeit eines Individuums k entspricht, bis zur beobachteten Zensierungs- oder Ereigniszeit \tilde{T}_k^c zwischenereignisfrei zu sein:

$$\hat{K}(\tilde{T}_k^c) = \exp\left(-\int_0^{\tilde{T}_k^c} \lambda_{T_Z}(t|A_k, \tilde{T}_k^c \geq t) du\right). \quad (3.78)$$

Die Schätzung des Parameters ξ_{01} wird nun basierend auf jenen Individuen vorgenommen, welche kein Zwischenereignis Z erfahren haben, für welche also $H_k^c(\xi)$ und $\Delta_k(\xi)$ gemäß (3.41) bzw. (3.42) beobachtet werden können. Im Zuge der Schätzung wird dabei \hat{K}_k^{-1} als Gewichtungsfaktor verwendet, so dass jedes in die Schätzung eingehende Individuum nicht nur für sich, sondern gleichfalls für alle im gleichen Therapiearm befindlichen Individuen (also auch jene mit Zwischenereignis) Information für den Schätzer liefert.

Kapitel 4

Simulationsstudien

Im folgenden Kapitel wird in Simulationsstudien die Anwendung des neu entwickelten Konzepts *kausaler verteilungsbasierter Inferenzmodelle* für randomisierte Studien vorgenommen. Nach einigen exemplarischen Anwendungen in Kapitel 3 werden dabei nun verschiedene Simulationsszenarien initiiert, um die Eigenschaften dieses erweiterten kausalen Inferenzkonzepts näher zu untersuchen. Neben Gütekriterien wie *Erwartungstreue* und *Konsistenz* der resultierenden Schätzwerte soll dabei insbesondere für den Spezialfall exponentialverteilter Ereigniszeiten ein informeller Vergleich des neuen Verfahrens mit dem konventionellen Cox-Regressionsansatz ermöglicht werden. Um in den Simulationsläufen möglichst reale Datensituationen zu erzeugen, werden in den Untersuchungen Szenarien mit unterschiedlichen Zensierungsraten berücksichtigt.

4.1 Vorgehen bei der Datensimulation

Für die Implementierung der Simulationsläufe wurde das Programm **R** (Version 2.7.1 [77]) verwendet. Mit Hilfe der im **R**-Paket `survival` [78] enthaltenen Funktion `rexp()` können in **R** parametergesteuert exponentialverteilte Lebensdauern erzeugt werden, welche als Basis für die Grundüberlebenszeiten U_i verwendet wurden. Die Simulation der Datensätze erfolgte jeweils für unterschiedlich große

Gesamtkollektive mit Fallzahlen von $N \in \{100, 200, 300\}$.

Als primär interessierende Einflussgröße wurde eine dichotome (Therapiegruppen-) Variable verwendet, da dies der vorwiegenden Prüfsituation in randomisierten klinischen Studien entspricht. Auf die Besonderheit zensierter Beobachtungsdauern wurde insofern eingegangen, als dass verschiedene Zensierungsanteile¹ $C_{\%} \in \{0\%, 15\%, 25\%, 50\%\}$ initiiert wurden. Für die Zensierungszeiten wurde dafür, unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.2.3 getroffenen Annahmen, das Ende der Studienbeobachtung \tilde{C} als das entsprechende Quantil der zugrundegelegten Überlebenszeitverteilung im prognostisch besseren Behandlungsarm festgelegt, für welches sich in Vorsimulationen die erwünschten Zensierungsanteile einstellten. So wurden für verschiedene Werte von $\tilde{C} = q_U$ (Quantile der zugrundegelegten Verteilung von U) auf dem Intervall $[0, \tilde{C}]$ gleichverteilte Start- bzw. Studieneinschlusszeiten und damit potentielle Beobachtungsdauern C_i der Individuen generiert. Alle Individuen mit erzeugten Überlebenszeiten $U_i > C_i$ wurden dann entsprechend als zensiert definiert. Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, bis der angestrebte Prozentsatz an zensierten Beobachtungsdauern im Referenzbehandlungsarm durch einen Quantilwert q_U erreicht wurde. Dieser Zeitwert wurde dann gleichfalls als Beobachtungsende für Individuen aus dem Alternativbehandlungsarm verwendet, so dass hier entsprechend weniger (bei schlechterer Prognose der Individuen) oder mehr (bei vergleichsweise längeren Überlebenszeiten) Zensierungen zu verzeichnen waren. Die so generierten Lebensdauern- bzw. Zensierungszeiten wurden dann mit dem korrespondierenden Zensierungsindikator und der Gruppenvariable zu Simulationsdatensätzen zusammengefügt. Da sowohl die Einhaltung des festgesetzten Signifikanzniveaus von $\alpha = 5\%$ unter Gültigkeit der Nullhypothese (Niveau- α -Test für (1.16)) als auch die Teststärke bei gegebenem Behandlungseffekt von Interesse war, wurden für die zu simulierenden Szenarien verschiedene kausale Behandlungseffekte $\xi_0 \in \{0, \ln(1, 5), \ln(2)\}$ zu Grunde gelegt.

Innerhalb jedes Szenarios wurden 1000 Datensätze simuliert, um die empirische

¹Diese Anteile beziehen sich auf den prognostisch besseren Behandlungsarm mit potentiell längeren Beobachtungszeiten.

Verteilung der resultierenden Parameterschätzungen aus dem neuen kausalen Verteilungsmodellansatz sowie aus dem konventionellen Cox-Regressionsmodell zu erhalten. Für die so gewonnenen Parameterverteilungen wurden dann deskriptive Statistiken (Mittelwert, Median, Standardabweichung und das 0,025- bzw. 0,975-Quantil) angegeben. Des Weiteren wurde, bezogen auf die je 1000 Simulationsschleifen, der Anteil abgelehnter Nullhypothesen berechnet, um die Einhaltung des festgesetzten Signifikanzniveaus (für Simulationsszenarien mit $\xi_0 = 0$) und die Teststärke (Simulationsszenarien mit $\xi_0 \neq 0$) beurteilen zu können. Schließlich wurde als Maß für die simultane Beurteilung von Erwartungstreue und Präzision der erhaltenen Parameterschätzwerte die erwartete quadratische Abweichung zum wahren unterstellten Parameterwert (*mean-square-error*: MSE) angegeben und vergleichend dargestellt. Der MSE errechnet sich dabei als Summe der Varianz des Schätzwertes und des quadrierten systematischen Fehlers (*Bias*²):

$$MSE(\hat{\xi}_0) = E[(\hat{\xi}_0 - \xi_0)^2] = Var(\hat{\xi}_0) + (\hat{\xi}_0 - \xi_0)^2 \quad (4.1)$$

Da es sich bei dem verwendeten *G-Estimation*-Algorithmus um ein rechenintensives Verfahren handelt, wurden zusätzlich die durchschnittlichen Rechenzeiten angegeben.

Die implementierten Funktionen und Programmabläufe sind im Anhang B zusammengestellt.

4.2 Ergebnisse Simulationsstudien

4.2.1 Exponentialverteilte Grundüberlebenszeiten - Modellansatz ohne zeitabhängige Confounder

In Kapitel 3 (Abschnitt 3.2.1) wurde die Anwendung des auf dem *G-Estimation*-Algorithmus beruhenden neuen kausalen Inferenzansatzes für randomisierte klinische Studien am Beispiel exponentialverteilter Grundüberlebenszeiten demonstriert. Formal konnte zunächst gezeigt werden, dass unter richtiger Spezifizie-

rung von $H_\lambda(T_i, \xi, A_i)$, nämlich für $\xi = \xi_0$, gleiche Verteilungs- bzw. Survivorfunktionen der transformierten Ereigniszeiten (3.7) in den Behandlungsgruppen resultieren. Diesbezüglich konnte in Anlehnung an die theoretischen Ausarbeitungen von Robins (1992 [58]) postuliert werden, dass sowohl ein Log-Rang-Test zum Vergleich der Survivorfunktionen als auch die aus dem entsprechenden Cox-PH Modell resultierende Wald- bzw. Likelihood-Quotienten-Statistik für den Behandlungseffekt als Grundlage für den beschriebenen *G-Estimation*-Algorithmus herangezogen werden kann. Unter Annahme exponentialverteilter Überlebensdauern konnte ferner gezeigt werden, dass der interessierende Parameter ξ_0 über die Transformation $\exp(\xi_0)$ unmittelbar als *Hazard Ratio* interpretiert werden kann. In den Simulationsstudien für das Exponentialmodell wurden daher insgesamt drei Ansätze untersucht und verglichen:

- A) *G-Estimation* von ξ_0 basierend auf dem Log-Rang-Test
- B) *G-Estimation* von ξ_0 basierend auf dem Cox-PH-Modell
- C) Herkömmliche Schätzung des *log Hazard Ratios* via Cox-PH-Modell

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Simulationsstudien für diese drei Schätzansätze am Beispiel des Exponentialverteilungsmodells zusammengefasst. Die deskriptiven Statistiken der Parameterschätzungen, resultierend aus je 1000 Simulationsläufen mit einer Gesamtstichprobengröße von $n=200$, sind in Tabelle 4.1 exemplarisch dargestellt (die entsprechenden Tabellen für Stichprobenumfänge von $n=100$ und $n=300$ sind im Anhang A zu finden). Wie zu ersehen ist, ergaben sich für alle drei Verfahren unter allen untersuchten Zensierungsanteilen nahezu identische mittlere Parameterschätzungen und Standardabweichungen und korrespondierend dazu übereinstimmende MSE-Werte. Die vorgegebenen Parameterwerte $\xi_0 \in \{0, \ln(1,5) = 0,41, \ln(2) = 0,69\}$ konnten dabei in allen Simulationsläufen hinreichend genau angenähert werden. Darüber hinaus ergaben sich für alle Verfahren konsistent kleinere empirische Standardabweichungen der Parameterschätzungen mit steigender Gesamtfallzahl.

Der Anteil von Ablehnungen der Nullhypothese zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% ist in Tabelle 4.2 dargestellt. Korrespondierend zu den vergleichbaren

Parameterschätzungen konnten keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Teststärke (für $\xi_0 \neq 0$) und der Einhaltung des vorgegebenen Signifikanzniveaus von 5% (für $\xi_0 = 0$) zwischen den Verfahren festgestellt werden.

Zensierungsanteil:		0%			15%			25%			50%			
n=200	Verfahren:	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	
$\xi_0 = 0$	MW	-0,01	-0,01	-0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Median	0,00	-0,01	-0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	-0,01	
	Stabw.	0,15	0,15	0,15	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,15	
	2,5 Perz.	-0,31	-0,31	-0,30	-0,31	-0,31	-0,31	-0,31	-0,30	-0,30	-0,29	-0,30	-0,30	-0,30
	97,5 Perz.	0,30	0,30	0,28	0,29	0,29	0,29	0,31	0,31	0,30	0,31	0,31	0,31	
	MSE	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
$\xi_0 = \ln(1,5)$ [0,41]	MW	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	
	Median	0,41	0,41	0,41	0,40	0,40	0,40	0,41	0,41	0,42	0,40	0,41	0,40	
	Stabw.	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,16	
	2,5 Perz.	0,11	0,11	0,11	0,12	0,12	0,12	0,12	0,11	0,12	0,12	0,11	0,11	
	97,5 Perz.	0,71	0,71	0,67	0,73	0,73	0,73	0,70	0,70	0,69	0,71	0,71	0,72	
	MSE	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
$\xi_0 = \ln(2)$ [0,69]	MW	0,71	0,71	0,71	0,70	0,70	0,70	0,69	0,69	0,69	0,70	0,70	0,70	
	Median	0,71	0,71	0,71	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,69	0,70	0,69	0,70	
	Stabw.	0,16	0,16	0,15	0,16	0,16	0,16	0,15	0,15	0,16	0,16	0,16	0,16	
	2,5 Perz.	0,40	0,40	0,43	0,38	0,39	0,38	0,39	0,38	0,39	0,39	0,39	0,40	
	97,5 Perz.	1,02	1,02	1,01	1,02	1,02	1,04	0,98	0,98	1,00	1,01	1,00	1,02	
	MSE	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,03	

Tabelle 4.1: Schätzung des Kausalparameters ξ_0 im Exponentialmodell. Deskriptive Statistiken der Parameterschätzungen aus dem G-Estimation-Ansatz (Verfahren A / B) und Cox-Modell (C) im Vergleich; 1000 Simulationsläufe; Gesamtfallzahl $n=200$

Zensierungsanteil:		0%			15%			25%			50%		
n		A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
$\xi_0 = 0$	100	0,051	0,049	0,049	0,060	0,056	0,052	0,065	0,065	0,055	0,058	0,056	0,052
	200	0,051	0,051	0,057	0,051	0,051	0,051	0,049	0,048	0,047	0,050	0,052	0,049
	300	0,043	0,042	0,040	0,050	0,048	0,050	0,051	0,048	0,048	0,055	0,055	0,055
$\xi_0 = \ln(1,5)$	100	0,508	0,505	0,528	0,483	0,478	0,457	0,470	0,464	0,440	0,469	0,464	0,445
	200	0,780	0,781	0,815	0,771	0,772	0,766	0,781	0,781	0,772	0,759	0,759	0,754
	300	0,898	0,899	0,936	0,898	0,897	0,894	0,920	0,920	0,919	0,896	0,895	0,892
$\xi_0 = \ln(2)$	100	0,895	0,897	0,913	0,891	0,889	0,880	0,916	0,913	0,903	0,901	0,898	0,891
	200	0,998	0,998	0,999	0,998	0,997	0,997	0,997	0,996	0,995	0,998	0,998	0,998
	300	1,000	1,000	1,000	0,999	0,999	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Tabelle 4.2: H_0 -Ablehnungswahrscheinlichkeiten der drei Verfahren im Vergleich; 1000 Simulationsläufe für verschiedene Gesamtfallzahlen und Effekte

Ein Vergleich der Rechenzeiten (Tabelle 4.3) zeigt erwartungsgemäß einen klaren Vorsprung für den herkömmlichen Cox-Ansatz, auch wenn sich die Unterschiede zu den kausalen Inferenzansätzen nur im Zehntelsekundenbereich bewegen. Im

Vergleich der beiden *G-Estimation*-Ansätze ergaben sich konsistent längere Rechenzeiten für den auf dem Log-Rang-Test basierten Ansatz. Für alle gegebenen Stichprobenumfänge und Simulationsszenarien betrug die mediane Rechenzeit weniger als eine Sekunde.

Zensierungsanteil:	0%			15%			25%			50%			
	n	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
$\xi_0 = 0$	100	0,170	0,110	0,000	0,160	0,100	0,000	0,160	0,100	0,000	0,160	0,100	0,000
	200	0,216	0,144	0,004	0,209	0,143	0,004	0,209	0,144	0,004	0,210	0,141	0,004
	300	0,263	0,187	0,004	0,258	0,185	0,005	0,256	0,179	0,005	0,259	0,182	0,004
$\xi_0 = \ln(1,5)$	100	0,157	0,099	0,004	0,156	0,098	0,003	0,158	0,100	0,004	0,158	0,099	0,004
	200	0,204	0,139	0,004	0,206	0,138	0,004	0,205	0,140	0,005	0,202	0,139	0,004
	300	0,249	0,178	0,005	0,247	0,177	0,004	0,250	0,178	0,005	0,245	0,179	0,005
$\xi_0 = \ln(2)$	100	0,155	0,098	0,004	0,158	0,100	0,004	0,154	0,097	0,003	0,156	0,097	0,004
	200	0,201	0,141	0,004	0,204	0,140	0,005	0,204	0,140	0,004	0,206	0,140	0,004
	300	0,258	0,186	0,005	0,254	0,180	0,005	0,254	0,180	0,004	0,252	0,179	0,005

Tabelle 4.3: mediane Rechenzeiten (in Sekunden) der drei Verfahren im Vergleich; 1000 Simulationsläufe für verschiedene Gesamtfallzahlen und Effekte

4.2.2 Exponentialverteilungsmodell unter Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder

Für die Simulation exponentialverteilter Grundüberlebenszeiten, unter zusätzlicher Berücksichtigung zeitabhängiger Confounder, wurde das in Abschnitt 2.2.1 beschriebene Szenario einer randomisierten Studie mit Zwischenereignissen zugrundegelegt. Die Zuteilung der Folgebehandlung \tilde{A} erfolgte dabei, wie beschrieben, für Individuen mit prognostisch besserem Ausgangsstatus. Als entsprechender Schwellenwert u_c für die Zuteilung der Folgebehandlung wurde das 0,25-Quantil der zugrundeliegenden Verteilung von U festgesetzt. Für die Schätzung des kausalen Therapieeffektes auf das Überleben wurde dann das im Abschnitt 3.2.4 vorgestellte kausale Verteilungsmodell (KV) mit der Likelihoodfunktion (3.53) herangezogen. Die Prüfung der Nullhypothese (1.16) erfolgte in diesem Ansatz über die Waldstatistik (3.76). Zum Vergleich wurde eine konventionelle Schätzung des Behandlungseffektes mit dem für zeitabhängige Kovariablen erweiterten Cox-Modell vorgenommen. Als zeitabhängige Kovariablen wurden dabei die Therapie $A(t)$, das Zwischenereignis $Z(t)$ und die Folgebehandlung $\tilde{A}(t)$

berücksichtigt.

Im Zuge der Cox-Regressionsanalysen kam es insbesondere bei kleinen Stichprobenzahlen, bzw. hohen Zensierungsanteilen, zu Konvergenzproblemen und entsprechenden Extremwerten bei der Parameterschätzung. Um unverzerrte Lage- und Streuungsmaße der asymptotisch normalverteilten Schätzer zu erhalten, wurden Extremwerte, welche mehr als drei Interquartilsbereiche vom ersten bzw. dritten Quartil entfernt lagen, von der Auswertung ausgeschlossen.

In Tabelle 4.4 sind die deskriptiven Statistiken der Parameterschätzungen, resultierend aus je 1000 Simulationsläufen mit einer Gesamtstichprobengröße von $n=200$, für die beiden Inferenzansätze (KV und COX) dargestellt (die entsprechenden Tabellen für Stichprobenumfänge von $n=100$ und $n=300$ sind im Anhang A zu finden). Die auf dem likelihoodbasierten KV-Ansatz beruhenden Parameterschätzungen erzielten in nahezu allen Simulationsläufen eine höhere Akkuratheit als die auf dem Cox-Modell beruhenden Schätzungen. Des Weiteren waren konsistent kleinere Standardabweichungen der empirischen Parameterschätzungen im KV-Ansatz zu verzeichnen, so dass sich dieses innovative Inferenzmodell durchweg als *MSE-besser* im Vergleich zum konventionellen Cox-Regressionsverfahren erwies.

In Tabelle 4.5 sind die H_0 -Ablehnungswahrscheinlichkeiten unter verschiedenen vorgegebenen Therapieeffekten und Gesamtfallzahlen wiedergegeben. Unter der Gültigkeit der kausalen Nullhypothese (1.16), d.h. für $\xi_0 = 0$, konnte über den verteilungsbasierten kausalen Inferenzansatz das vorgegebene Signifikanzniveau von 5% approximativ eingehalten werden. Im Gegensatz dazu wurde im Cox-Regressionsansatz mit zeitabhängigen Kovariablen der festgesetzte Fehler 1. Art in allen Simulationsläufen nicht unerheblich überschritten. So resultierten in etwa doppelt so hohe Ablehnungswahrscheinlichkeiten unter dem Cox-Modell im Vergleich zum KV-Ansatz. Der kleinste Fehleranteil lag im Cox-Modell bei 6,5% und der größte immerhin bei 11,5%. Im KV-Ansatz betrug die Spannweite hingegen 3,6% bis 5,6%. Bei kleinen Stichprobenumfängen konnten somit die KV-basierten Fehlerwahrscheinlichkeiten als tendenziell konservativ befunden werden, da sie das vorgegebene Signifikanzniveau von 5% mitunter nicht ausschöpften.

Zensierungsanteil:		0%		15%		25%		50%	
n=200 Verfahren:		KV	COX	KV	COX	KV	COX	KV	COX
$\xi_0 = 0$	MW	0,01	-0,04	0,02	-0,03	0,01	-0,03	0,02	-0,03
	Median	0,01	-0,04	0,02	-0,03	0,01	-0,03	0,01	-0,02
	Stabw.	0,23	0,25	0,24	0,27	0,24	0,26	0,24	0,26
	2,5 Perz.	-0,41	-0,72	-0,47	-0,78	-0,47	-0,61	-0,46	-0,58
	97,5 Perz.	0,47	0,47	0,48	0,50	0,50	0,53	0,52	0,56
	MSE	0,05	0,06	0,06	0,07	0,06	0,07	0,06	0,07
$\xi_0 = \ln(1,5)$ [0,41]	MW	0,42	0,40	0,41	0,40	0,41	0,39	0,41	0,39
	Median	0,42	0,40	0,41	0,38	0,41	0,40	0,40	0,39
	Stabw.	0,22	0,24	0,23	0,26	0,23	0,24	0,22	0,23
	2,5 Perz.	-0,01	-0,07	-0,02	-0,10	-0,03	-0,10	0,01	-0,08
	97,5 Perz.	0,87	0,88	0,88	0,94	0,86	0,88	0,88	0,93
	MSE	0,05	0,06	0,05	0,07	0,05	0,06	0,05	0,06
$\xi_0 = \ln(2)$ [0,69]	MW	0,70	0,67	0,71	0,67	0,70	0,67	0,70	0,67
	Median	0,70	0,67	0,69	0,66	0,70	0,67	0,69	0,66
	Stabw.	0,27	0,28	0,27	0,28	0,28	0,30	0,28	0,29
	2,5 Perz.	0,21	0,14	0,19	0,15	0,16	0,10	0,19	0,13
	97,5 Perz.	1,27	1,27	1,26	1,27	1,30	1,29	1,27	1,25
	MSE	0,07	0,08	0,07	0,08	0,08	0,09	0,08	0,08

Tabelle 4.4: Schätzung des Kausalparameters ξ_0 im Exponentialmodell mit Zwischenereignis und ereignisbedingter Therapieänderung. Deskriptive Statistiken der Parameterschätzungen aus dem kausalen Verteilungsmodell (KV) und dem Cox-Modell mit zeitabhängigen Kovariablen (COX) im Vergleich; 1000 Simulationsläufe; Gesamtfallzahl $n=200$

Die Simulationsergebnisse hinsichtlich der Teststärke (*Power*) beider Ansätze zeigten für gegebene Therapieeffekte $\xi_0 \neq 0$ in nahezu allen Testsituationen höhere Werte für den KV-Ansatz auf (Tabelle 4.5). Das likelihood-basierte kausale Verteilungsmodell konnte somit in diesen Simulationsuntersuchungen als valider (Einhaltung des vorgegebenen alpha-Niveaus) und effizienter (vorwiegend größere *Power*) als das Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung zeitabhängiger Kovariablen befunden werden.

Zensierungsanteil:	0%			15%			25%			50%		
	n	KV	COX									
$\xi_0 = 0$	100	0,036	0,079	0,040	0,086	0,048	0,092	0,033	0,065	0,051	0,088	
	200	0,048	0,100	0,046	0,090	0,050	0,110	0,044	0,095	0,052	0,110	
	300	0,056	0,115	0,053	0,090	0,052	0,110	0,200	0,208	0,238	0,247	
$\xi_0 = \ln(1,5)$	100	0,248	0,252	0,228	0,225	0,238	0,247	0,404	0,392	0,413	0,405	
	200	0,492	0,473	0,412	0,408	0,413	0,405	0,603	0,574	0,600	0,560	
	300	0,660	0,631	0,586	0,560	0,600	0,560	0,438	0,406	0,398	0,376	
$\xi_0 = \ln(2)$	100	0,481	0,434	0,418	0,396	0,398	0,376	0,734	0,679	0,732	0,659	
	200	0,760	0,702	0,747	0,687	0,732	0,659	0,897	0,847	0,881	0,841	
	300	0,906	0,866	0,907	0,853	0,881	0,841					

Tabelle 4.5: H_0 -Ablehnungswahrscheinlichkeiten beider Verfahren (KV und COX) im Exponentialmodell mit Zwischenereignis und ereignisbedingter Therapieänderung; 1000 Simulationsläufe für verschiedene Gesamtfallzahlen und Effekte

Kapitel 5

Anwendung auf reale Daten

In einer multizentrischen, randomisierten klinischen Studie an Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) (*Huber et al. 2006* [25]) wurde untersucht, ob nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie eine kombinierte Strahlen-Chemotherapie (simultane Gabe von Taxol während der Bestrahlung) zu einem längeren Gesamtüberleben im Vergleich zur konventionellen alleinigen Strahlentherapie führt. Als Nebenzielgröße wurde des Weiteren die Zeit bis zum Eintreten einer Tumorprogression betrachtet. Für die Auswertung des primären Studienendpunktes konnten insgesamt 212 randomisierte Patienten berücksichtigt werden (Arm A: Alleinige Strahlentherapie (n=113); Arm B: Simultane Strahlen-Chemotherapie (n=99)).

Bei 162 der 212 Patienten musste im Laufe der Nachbeobachtung eine Tumorprogression verzeichnet werden. Die geschätzte mediane Dauer bis zum Auftreten einer Progression lag unter der alleinigen Bestrahlung bei 6,3 Monaten im Vergleich zu 11,5 Monaten unter der simultanen Strahlen-Chemotherapie (*Hazard Ratio* B vs. A: 0,57; 95%-KI: 0,42-0,79; $p < 0,001$). Die mediane Überlebenszeit betrug 14,1 Monate unter alleiniger Bestrahlung im Vergleich zu 18,7 Monaten unter der simultanen Strahlen-Chemotherapie (*Hazard Ratio* B vs. A: 0,76; 95%-KI: 0,56-1,05; $p = 0,091$). Somit konnte trotz eines deutlichen Therapieeffektes hinsichtlich des Progressionsrisikos kein statistisch signifikanter Effekt der

innovativen Strahlen-Chemotherapie bzgl. des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden.

Von den insgesamt 162 progredienten Patienten erhielten 60 (37 %) weitere Chemotherapiezyklen im Rahmen einer so genannten *Secondline-Therapie* (Arm A: 40/97 (41%); Arm B: 20/65 (31%)). Weiterführende Überlebenszeitanalysen, unter Berücksichtigung der zeitabhängigen Confoundervariablen Progression und *Secondline-Therapie*, sollten nun weiteren Aufschluss über den zugrundeliegenden Therapieeffekt auf das Überleben liefern. Im Zuge dieser Sensitivitätsanalysen wurde sowohl das konventionelle Cox-Modell für zeitabhängige Kovariablen als auch das in Abschnitt 3.2.4 vorgestellte kausale Verteilungsmodell zur Berücksichtigung zeitabhängiger Confoundervariablen verwendet.

Im Cox-Modell ergab sich eine confounderadjustierte Schätzung des *Hazard Ratios* für das Sterberisiko (B vs. A) von 2,10 (95%-KI: 0,96-4,56; $p=0,062$). Es zeigte sich also nach Berücksichtigung der Variablen Tumorprogression und *Secondline-Therapie* sogar ein deutlich negativer Effekt der innovativen Behandlung B bzgl. des Überlebens. Demnach war in diesem Studienkollektiv das alleinig auf die Therapie zurückzuführende Sterberisiko unter Behandlung B circa doppelt so hoch wie in Therapiearm A. Allerdings ergab sich ein relatives breites Konfidenzintervall für diese Schätzung, welches auch einen begünstigenden Therapieeffekt nicht ausschloss, so dass keine hinreichende Evidenz für einen tatsächlich zugrundeliegenden negativen Effekt der Behandlung B auf das Überleben abgeleitet werden kann¹.

Um den in Abschnitt 3.2.4 vorgestellten kausalen verteilungsbasierten Inferenzansatz anwenden zu können, wurde zunächst die Verteilungsannahme exponentialverteilter Überlebenszeiten geprüft. Zu diesem Zweck wurden die kumulativen

¹Da es sich um eine im Studienprotokoll nicht pre-spezifizierte Analyse handelt, ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses ohnehin limitiert. So können Resultate derartiger *Post-Hoc-Analysen* lediglich hypothesengenerierenden, aber niemals konfirmatorischen Charakter besitzen (Good & Harding 2006, S. 8 [18]). Des Weiteren wurde der so genannten *multiplen Testproblematik* in dieser Untersuchung nicht hinreichend Rechnung getragen, so dass unter zusätzlicher Berücksichtigung dieses Aspektes noch konservativere Signifikanzwerte resultieren würden.

Hazardraten für das Ereignis *progressfreier Tod*² in den Therapiegruppen nicht-parametrisch geschätzt und mit den vorhergesagten kumulierten Risikowerten aus den angepassten Exponentialmodellen deskriptiv verglichen (Abbildung 5.1).

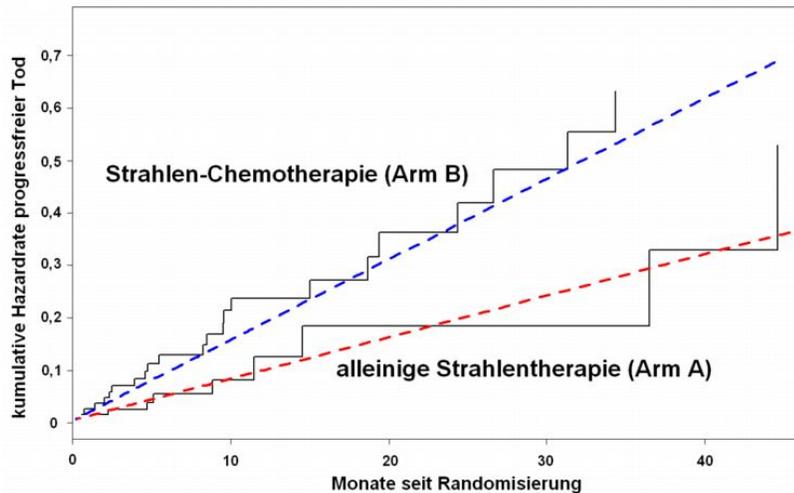


Abbildung 5.1: Geschätzte kumulative Hazardraten progressfreier Tod - NSCLC Datensatz: Nelson-Aalen-Schätzung (—) / Exponentialmodell (— —)

Die ersichtliche Anpassung des Exponentialmodells konnte insgesamt als angemessen erachtet werden. So konnte, entsprechend der annähernd linearen Gestalt der nicht-parametrischen Schätzfunktionen (Nelson-Aalen Schätzungen), die Annahme exponentialverteilter Ereigniszeiten in den Therapiegruppen beibehalten werden. In der anschließenden Analyse mittels des exponentialen Verteilungsmodells ergab sich die Schätzung des kausalen Therapieeffektes auf das Überleben (*Hazard Ratio*: B vs. A) zu 1,94 (95%-KI: 0,90-4,22, $p=0,093$). Es resultierte damit also zwar ein ähnlicher, aber immerhin um 16 Prozentpunkte niedriger geschätzter Risikounterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Vergleich zum Cox-Modell mit zeitabhängigen Kovariablen.

Die Ergebnisse beider Verfahren zeigen also auf, dass der tendenziell ersichtliche Vorteil im Gesamtüberleben von Patienten aus Behandlungsarm B vielmehr auf den geringeren Anteil progressbedingter Todesfälle in diesem Arm zurückzuführen

²Gemäß (3.53) wurden, neben den nichtverstorbenen Patienten, auch Patienten mit vorhandenem Tumorrezidiv zum Zeitpunkt ihrer Progression als „zensiert“ definiert.

ist (aufgrund geringerer Progressraten unter B) als auf einen unmittelbaren therapieinduzierten Überlebensvorteil.

Kapitel 6

Diskussion

6.1 Zusammenfassung und Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde ein neues kausales Inferenzkonzept zur Analyse von Therapieeffekten in randomisierten Studien begründet. Statistische Inferenz für kausale Therapieeffekte erfolgt in diesem Ansatz verteilungsbasiert unter der Annahme gleicher (parametrisierbarer) stetiger Ereigniszeitverteilungen in den Behandlungsgruppen. Gleichfalls wird, bedingt durch den unterstellten kausalen Effekt einer Behandlung, ein so genanntes *rank-preserving*-Modell (1991 [55]) impliziert. Demnach kann zwar die (individuelle) Ereigniszeit durch die Behandlung beeinflusst werden, jedoch bleibt die Ereignisreihenfolge (z.B. die Sterbeordnung) der betrachteten Individuen unter jeder Therapie die gleiche.

In Analogie zu Maldonado und Greenland (2002 [38]) wird in dem neu vorgestellten Modellansatz davon ausgegangen, dass sich die zugrundeliegenden kausalen Effekte in populationsbezogenen Statistiken bzw. Effektmaßen widerspiegeln. Im Speziellen wird unterstellt, dass die kausalen Behandlungseffekte unmittelbar zu einer Änderung der Verteilung führen, wobei sich grundlegend nicht der Verteilungstyp, sondern lediglich die die Verteilung bestimmenden Parameter ändern. Diese, zunächst möglicherweise künstlich wirkende, Annahme kann informal begründet werden: In einer regulär durchgeführten randomisierten Studie müssen

beobachtete Behandlungsgruppenunterschiede in der Zielgröße (mit vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit) von der Behandlung herrühren (Rubin 1974 [70], 1978 [71], Holland 1986 [23]). Die Annahme, dass prognostisch schlechtere Individuen, egal unter welcher Therapie, stets schlechter abschneiden werden als prognostisch bessere Individuen im gleichen Behandlungsarm (*rank-preserving*-Annahme), ist dabei trotz ihrer Nichtverifizierbarkeit klinisch plausibel. Wenn also gleiche (parametrisierbare) Verteilungstypen der Ereigniszeiten in den Behandlungsgruppen beobachtet werden und die *rank-preserving*-Annahme gilt, dann wird der Behandlungseffekt über die Unterschiede in den Parametern der zugrundeliegenden Ereigniszeitverteilung unmittelbar ausgedrückt. Der Forderung von Kaufman und Kaufman (Kaufman J.S. & Kaufman S. [28]), dass Kausalität letztendlich auf Individuenbasis beruhen muss, Zitat ([28] S. 431): „...because causation ultimately operates at the individual level...“, wird dennoch entsprochen, da die beobachteten Verteilungsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen letztendlich auf therapiebedingten Änderungen der individuellen Ereigniszeiten beruhen. Über die inverse Verteilungsfunktion der unterstellten latenten Ereigniszeitverteilung kann die konkrete Verknüpfung der individuellen beobachteten Ereigniszeiten mit den kontrafaktischen Grundüberlebenszeiten direkt abgeleitet werden. Die parametergesteuerte Modellierung von Verteilungsunterschieden steht dabei auch im Einklang mit Elwerts und Winships Aussage, dass mittlere populationsbezogene kausale Effekte eher von Interesse sind als ein kausaler individualspezifischer Effekt, Zitat (Elwert & Winship [13] S. 433): „Typically, we are not interested in the causal effect for a specific individual, but rather the average causal effect...in the study population.“ Neben der vergleichsweise einfachen Übersetzung kausaler individualspezifischer Behandlungseffekte in die Änderung populationsbezogener Verteilungsparameter bietet der neu vorgestellte verteilungsbasierte Inferenzansatz einen weiteren, methodischen Vorteil. So beruht die für den *G-Estimation*-Ansatz notwendige Modellannahme über die Verknüpfung der individuellen beobachteten und kontrafaktischen Ereigniszeiten ausschließlich auf den beobachteten Ereigniszeitverteilungen in der Stichprobe. Im Gegensatz zu dem in der Literatur [61, 58, 57, 82] häufig unterstellten AFT-Modell von Cox und Oakes (1986 [9]) lässt sich somit über den verteilungsba-

sierten Inferenzansatz ein kausales Ereigniszeitmodell formulieren, welches auch empirisch begründbar ist. Für den Spezialfall exponentialverteilter Ereigniszeiten entspricht dieses Modell dem AFT-Ansatz von Cox und Oakes, so dass die getroffene Formulierung in keinem Widerspruch zu den bereits etablierten Modellansätzen steht. In den Simulationsstudien dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass erwartungstreue und konsistente Parameterschätzungen über das kausale Inferenzmodell erreicht werden können, welche dem konventionellen Cox-Regressionsansatz in ihrer Effizienz nicht nachstehen. Ferner konnte im Modell mit zeitabhängigen Confoundervariablen demonstriert werden, dass likelihood-basierte Inferenz beruhend auf dem kausalen verteilungsbasierten Schätzmodell, im Gegensatz zum Cox-Modell für zeitabhängige Kovariablen, die Einhaltung des vorgegebenen alpha-Niveaus gewährleistet und bei Nichtzutreffen der Nullhypothese auch eine vorwiegend höhere Teststärke aufweist. Zwar ist die Implementierung des auf dem *G-Estimation*-Ansatz beruhenden Schätz- und Testverfahrens insbesondere im mehrparametrischen Verteilungsmodell aufwendig, jedoch ermöglicht die heute zur Verfügung stehende Computertechnologie eine zeiteffiziente Umsetzung auch dieser umfassenden Rechenprozeduren.

In der Anwendung des kausalen Schätzmodells auf reale Daten von NSCLC-Patienten konnte ein höheres therapiebedingtes Sterberisiko von Patienten unter simultaner Strahlen-Chemotherapie eruiert werden, obwohl die konventionelle Evaluation des Gesamtüberlebens zunächst einen tendenziellen Vorteil für diese Behandlungsgruppe im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapiebehandlung suggerierte. Demnach sind die zunächst besseren Gesamtüberlebensraten im Strahlen-Chemotherapiearm vor allem auf geringere Progressraten und damit auf ein geringeres progressbedingtes Sterberisiko zurückzuführen. Die höheren therapiebedingten Sterbewahrscheinlichkeiten im innovativen Behandlungsarm könnten dabei durch die aggressivere Form der Therapie (gleichzeitige Bestrahlung und Chemotherapie) zu erklären sein.

6.2 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Simulationsstudien sowie das Beispiel der NSCLC-Studie machen die Problematik zeitabhängiger Confounder bei der Beurteilung von Therapieeffekten in klinischen Studien deutlich. Sicherlich mag zunächst das gesamte (therapie- und zwischenereignisbedingte) Sterberisiko für eine Therapieempfehlung ausschlaggebend sein, andererseits ist aber auch die Schätzung des kausalen Effektes der Therapie für eine annähernd korrekte Abbildung der zugrundeliegenden Zusammenhänge unerlässlich und enorm wichtig für weitere Forschungs- und Anwendungsvorhaben hinsichtlich der Therapie. Ist beispielsweise vorgesehen, die Strahlen-Chemotherapie für eine andere Tumorindikation einzusetzen, muss zunächst sichergestellt sein, dass auch in dieser Anwendung ein hinreichendes Ansprechen der Therapie (Verringerung der Progresswahrscheinlichkeit) erfolgt. Bleibt dies aus, werden sich therapiebedingte Unterschiede in der Sterblichkeit unmittelbar auf das Gesamtüberleben übertragen und in diesem Fall potenziell zu einem schlechteren Ergebnis unter der simultanen Strahlen-Chemotherapiebehandlung führen. Analysen hinsichtlich des kausalen Therapieeffektes sollten daher in jeder randomisierten klinischen Studie erfolgen: Zum einen als Sensitivitätsanalyse hinsichtlich eines ersichtlichen (unadjustierten) Therapieeffektes und zum anderen, vor allem in Studien mit hoher Prävalenz kritischer Zwischenereignisse, zur Abschätzung und zum Vergleich der tatsächlich zuschreibbaren Mortalität konkurrierender Behandlungen.

6.3 Ausblick

Das im Rahmen dieser Dissertation erarbeitete kausale verteilungsbasierte Inferenzmodell ist prinzipiell für randomisierte Studien konzipiert, in welchen Zielgrößen (insbesondere Ereigniszeiten) mit stetigen, parametrisierbaren Verteilungen im Interesse der Untersuchungen stehen. In der vorliegenden Arbeit wurde dabei vorwiegend auf das Beispiel einer zweiarmigen Studie mit exponential- bzw. weibullverteilten Ereigniszeiten eingegangen. Eine Verallgemeinerung auf mehr-

armige Studien bzw. beliebig stetig (parametrisierbar) verteilte Zielgrößen kann dabei unmittelbar erfolgen. So muss im mehrarmigen Design lediglich eine (bzw. verschiedene) Referenzbehandlungsgruppe(n) definiert werden, um entsprechende kausale Behandlungseffekte schätzen zu können. Die Parametertransformation h_θ wurde in den Beispielanwendungen zunächst über die Exponentialfunktion definiert, so dass *proportionale Parametermodelle* und damit im Falle exponentialverteilter Ereigniszeiten proportionale Risikomodelle resultierten. Für die Wahl von h_θ kann alternativ auch jede andere reellwertige positive Funktion herangezogen werden. Da der kausale Effekt der Therapie auf die Parameter der Verteilung und nicht direkt auf die verteilungsspezifische Risikorate abgebildet wird, müssen, mit Ausnahme exponentialverteilter Ereigniszeiten, die geschätzten Parameterunterschiede in den Ereigniszeitverteilungen der Behandlungsgruppen in Unterschiede der (zeitabhängigen) Hazardraten übersetzt werden. Da in parametrischen Verteilungsmodellen auch die Hazardraten über die Parameter festgelegt sind, kann dies unmittelbar durch Substitution der Parameterschätzungen erreicht werden. Weitere Simulationsstudien könnten untersuchen, inwiefern die korrespondierenden Konfidenzbereiche der Parameterschätzungen festgelegt werden müssen, um auch nach Einsetzen dieser Intervallgrenzen einen vorgegebenen Vertrauensgrad für die resultierenden Risikoverhältnisse einzuhalten.

Können für den Begriff *Kausalität* inhaltlich konsistente Definitionen gefunden werden (Hume 1748 [24]; Holland 1986 [23]; Barnad 1982 [5], S. 387; Pearl 2000 [47]), so bleibt im Allgemeinen die begriffliche Eingrenzung und insbesondere die Quantifizierung eines spezifischen *kausalen Effektes* schwierig. Zwar sind die meisten Fragestellungen in den Natur- und Gesundheitswissenschaften prinzipiell *kausal* in ihrer Begründung, dennoch muss per Axiom davon ausgegangen werden, dass es nicht *einen spezifischen kausalen Effekt*, beispielsweise einer Exposition oder einer Behandlung, auf irgendeine interessierende Zielgröße gibt. So wird der Effekt eines kausalen Faktors stets vom Ausmaß (z.B. Menge und Dauer einer Exposition) sowie ganz allgemein von den individuellen Eigenschaften des Individuums (unterschiedliche kausale Effekte in verschiedenen Subpopulationen) abhängen. Diese Diskrepanz zwischen der klaren Vorstellung von Kausalität auf

Individuenbasis („Wäre y auch ohne das (vorherige) Ereignis x eingetreten?“ bzw. „War das (vorherige) Ereignis x hinreichende Ursache für das Eintreten von Ereignis y ?“) und der letztendlich nur beschränkten Erklärbarkeit solcher Kausalitäten mittels populationsbezogener Beobachtungen könnte einer der Gründe für die bisher nur zögerliche Etablierung kausaler Inferenzmodelle in der naturwissenschaftlichen Forschung sein. Das in dieser Arbeit vorgeschlagene kausale verteilungsbasierte Inferenzmodell kann somit durchaus als „Vermittlungsschritt“ zwischen kausaler individuenpezifischer und klassischer populationsbasierter (von Holland 1986 [23] als „*associational*“ bezeichneten) Inferenzstatistik gesehen werden. Derartige Verknüpfungen sind auch weiterhin notwendig, um das zweifellos große Potential kausaler Inferenz zu nutzen und gewinnbringend in Wissenschaft, Forschung und Lehre zu etablieren.

Anhang A

Ergebnisse Simulationsstudien

Zensierungsanteil: n=100		0%			15%			25%			50%		
Verfahren:	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	
$\xi_0 = 0$	MW	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Median	0,00	0,00	-0,01	0,01	0,01	0,02	-0,01	-0,01	-0,01	0,00	0,00	
	Stabw.	0,22	0,22	0,20	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,23	0,22	0,22	
	2,5 Perz.	-0,41	-0,42	-0,38	-0,46	-0,45	-0,43	-0,43	-0,43	-0,43	-0,44	-0,44	
	97,5 Perz.	0,45	0,44	0,41	0,46	0,45	0,45	0,45	0,45	0,46	0,43	0,42	
	MSE	0,05	0,05	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	
$\xi_0 = \ln(1,5)$ [0,41]	MW	0,42	0,42	0,42	0,41	0,41	0,41	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	
	Median	0,42	0,42	0,42	0,42	0,41	0,41	0,40	0,40	0,40	0,39	0,39	
	Stabw.	0,22	0,22	0,21	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	
	2,5 Perz.	0,00	-0,01	0,01	0,00	0,00	0,01	-0,01	-0,01	-0,02	-0,01	0,00	
	97,5 Perz.	0,88	0,88	0,85	0,85	0,85	0,86	0,83	0,83	0,84	0,85	0,85	
	MSE	0,05	0,05	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	
$\xi_0 = \ln(2)$ [0,69]	MW	0,69	0,69	0,70	0,69	0,69	0,70	0,71	0,71	0,71	0,70	0,70	
	Median	0,69	0,69	0,70	0,69	0,70	0,70	0,71	0,71	0,70	0,71	0,70	
	Stabw.	0,22	0,23	0,22	0,23	0,22	0,23	0,22	0,22	0,22	0,22	0,23	
	2,5 Perz.	0,27	0,26	0,29	0,26	0,26	0,25	0,30	0,30	0,29	0,28	0,27	
	97,5 Perz.	1,17	1,17	1,14	1,12	1,10	1,19	1,13	1,12	1,16	1,10	1,12	
	MSE	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	

Zensierungsanteil: n=300		0%			15%			25%			50%		
Verfahren:	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	
$\xi_0 = 0$	MW	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Median	-0,01	-0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	
	Stabw.	0,13	0,13	0,12	0,12	0,12	0,12	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	
	2,5 Perz.	-0,24	-0,24	-0,23	-0,24	-0,24	-0,24	-0,27	-0,27	-0,26	-0,24	-0,24	
	97,5 Perz.	0,24	0,24	0,21	0,25	0,25	0,25	0,24	0,24	0,23	0,27	0,26	
	MSE	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	
$\xi_0 = \ln(1,5)$ [0,41]	MW	0,41	0,41	0,41	0,40	0,40	0,41	0,41	0,41	0,41	0,40	0,40	
	Median	0,41	0,41	0,41	0,40	0,40	0,40	0,41	0,41	0,42	0,40	0,40	
	Stabw.	0,13	0,13	0,12	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	
	2,5 Perz.	0,17	0,17	0,18	0,16	0,16	0,16	0,17	0,17	0,18	0,16	0,16	
	97,5 Perz.	0,65	0,65	0,65	0,68	0,67	0,66	0,65	0,65	0,66	0,66	0,66	
	MSE	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	
$\xi_0 = \ln(2)$ [0,69]	MW	0,69	0,69	0,70	0,70	0,70	0,70	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	
	Median	0,69	0,69	0,69	0,70	0,70	0,70	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	
	Stabw.	0,13	0,13	0,12	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	
	2,5 Perz.	0,45	0,45	0,47	0,44	0,45	0,44	0,45	0,44	0,45	0,45	0,45	
	97,5 Perz.	0,94	0,94	0,95	0,94	0,94	0,94	0,94	0,95	0,95	0,95	0,95	
	MSE	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	

Tabelle A.1: Exponentialmodell ohne Zwischenereignis: Deskriptive Statistiken der Parameterschätzungen; 1000 Simulationsläufe für $n \in \{100, 300\}$.

Zensierungsanteil:		0%		15%		25%		50%	
n=100 Verfahren:		KV	COX	KV	COX	KV	COX	KV	COX
$\xi_0 = 0$	MW	0,00	-0,04	0,01	-0,02	0,03	-0,02	0,02	-0,01
	Median	0,00	-0,05	0,00	-0,02	0,02	-0,02	0,01	-0,02
	Stabw.	0,31	0,34	0,34	0,37	0,35	0,37	0,33	0,36
	2,5 Perz.	-0,58	-0,80	-0,63	-0,84	-0,67	-1,00	-0,59	-0,72
	97,5 Perz.	0,63	0,63	0,68	0,86	0,71	0,74	0,71	0,79
	MSE	0,10	0,12	0,11	0,14	0,12	0,14	0,11	0,13
$\xi_0 = \ln(1,5)$ [0,41]	MW	0,41	0,39	0,42	0,40	0,43	0,41	0,40	0,37
	Median	0,41	0,39	0,42	0,39	0,41	0,40	0,39	0,35
	Stabw.	0,30	0,32	0,33	0,35	0,35	0,37	0,33	0,35
	2,5 Perz.	-0,18	-0,32	-0,22	-0,37	-0,20	-0,32	-0,19	-0,41
	97,5 Perz.	0,98	1,10	1,07	1,16	1,18	1,26	1,06	1,20
	MSE	0,09	0,10	0,11	0,12	0,12	0,14	0,11	0,12
$\xi_0 = \ln(2)$ [0,69]	MW	0,74	0,71	0,72	0,69	0,70	0,66	0,74	0,70
	Median	0,73	0,70	0,69	0,66	0,67	0,64	0,72	0,68
	Stabw.	0,39	0,41	0,42	0,45	0,42	0,43	0,44	0,45
	2,5 Perz.	0,04	-0,02	-0,04	-0,17	-0,04	-0,12	-0,01	-0,14
	97,5 Perz.	1,57	1,60	1,64	1,62	1,54	1,51	1,68	1,66
	MSE	0,15	0,17	0,17	0,20	0,18	0,18	0,19	0,20
Zensierungsanteil:		0%		15%		25%		50%	
n=300 Verfahren:		KV	COX	KV	COX	KV	COX	KV	COX
$\xi_0 = 0$	MW	-0,01	-0,04	-0,01	-0,04	-0,01	-0,04	0,00	-0,04
	Median	-0,01	-0,05	-0,01	-0,05	-0,02	-0,06	0,00	-0,04
	Stabw.	0,19	0,21	0,21	0,22	0,20	0,23	0,19	0,21
	2,5 Perz.	-0,38	-0,65	-0,39	-0,51	-0,39	-0,77	-0,38	-0,55
	97,5 Perz.	0,35	0,40	0,40	0,42	0,38	0,42	0,38	0,42
	MSE	0,03	0,05	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04
$\xi_0 = \ln(1,5)$ [0,41]	MW	0,41	0,40	0,41	0,39	0,41	0,39	0,42	0,40
	Median	0,42	0,40	0,41	0,40	0,41	0,39	0,42	0,40
	Stabw.	0,18	0,19	0,19	0,20	0,18	0,19	0,19	0,20
	2,5 Perz.	0,06	0,01	0,03	0,00	0,07	-0,09	0,06	-0,07
	97,5 Perz.	0,76	0,77	0,78	0,79	0,77	0,77	0,76	0,77
	MSE	0,03	0,04	0,04	0,04	0,03	0,04	0,04	0,04
$\xi_0 = \ln(2)$ [0,69]	MW	0,71	0,67	0,73	0,69	0,70	0,67	0,71	0,67
	Median	0,69	0,66	0,72	0,69	0,69	0,66	0,70	0,68
	Stabw.	0,23	0,24	0,23	0,25	0,23	0,24	0,23	0,24
	2,5 Perz.	0,28	0,22	0,31	0,23	0,26	0,21	0,27	0,23
	97,5 Perz.	1,17	1,17	1,19	1,19	1,17	1,16	1,17	1,14
	MSE	0,05	0,06	0,05	0,06	0,05	0,06	0,05	0,06

Tabelle A.2: Schätzung des Kausalparameters ξ_0 im Exponentialmodell mit Zwischenereignis und ereignisbedingter Therapieänderung. Deskriptive Statistiken der Parameterschätzungen aus dem kausalen Verteilungsmodell (KV) und dem Cox-Modell mit zeitabhängigen Kovariablen (COX) im Vergleich; 1000 Simulationsläufe; Gesamtfallzahlen $n \in \{100, 300\}$.

Anhang B

R-Implementierungen

Für die Ausführung der nachfolgenden Programmcodes werden das R-Paket *survival* [78] sowie die Funktion *expand.breakpoints()* [37] (für das Cox-Modell mit zeitabhängigen Kovariablen) benötigt.

```
#####
```

Programm für G-Estimation basierte Schätzung des Effektparameters ξ_0 (log-Hazard-Ratio) im Exponentialmodell einer zweiarmigen randomisierten Studie ohne Berücksichtigung von Zwischenereignissen:

```
# Funktion: simexp()
# Inhalt: Simulation exponentialverteilter Ueberlebensdauern
# Funktionsargumente: nges -> Anzahl Individuen gesamt
#                     l0 -> Hazardrate im Referenzarm A=0
#                     l1 -> Hazardrate im Alternativarm A=1
#                     cens -> Indikatorvariable ob Zensierungen vorkommen sollen
#                     Ende -> Quantil der U-Verteilung: Beobachtungsende um
# vorgegebene Zensierungsanteile zu erhalten
# Funktionsausgabe: (nges x 5)-Datensatz: (ID, ai, ti, status, Ci)
simexp<-function(nges=200,l0=0.2,l1=0.4,cens=0,Ende=0.999)
{
  # Initialisierung Gruppenvariable (Randomisation):
  ai<-c(rep(0,nges/2),rep(1,nges/2))
  # Festlegung Studienende (entsprechend des gewaehlten Zensierungsanteils):
  Czeit<-qexp(Ende,l0)
  # Erzeugung der Start- bzw. Studieneinschlusszeiten:
  begin<-runif(nges,0,Czeit)
  # Erzeugung der potentiellen Zensierungszeiten Ci:
```

```

    Ci<-Czeit-begin
# Erzeugung der therapiespezifischen Ueberlebensdauern zzgl. Startzeit:
  ti<-begin+c(rexp(nges/2,10),rexp(nges/2,11))
# Erzeugung des Zensierungsindikators (status) und der beobachteten
# Ueberlebens- bzw. Zensierungszeiten:
  if(cens>0)
  {
    status<-(ti<=Czeit)*1
    ti<-(ti<=Czeit)*(ti-begin)+(ti>Czeit)*(Czeit-begin)
  }
if(cens==0)
  {
    status<-rep(1,nges)
    ti<-ti-begin
  }
# Erzeugung von ID-Nummern
  ID<-1:nges
# Zusammenfuehrung der erzeugten Variablen zu einem Datensatz:
  datenmatrix<-as.data.frame(cbind(ID,ai,ti,status,Ci))
# Ausgabe des erzeugten Datensatzes:
  return(datenmatrix)
}

#Erzeugung eines simulierten Datensatzes "daten":
daten<-simexp()

# Funktion: Hfunc()
# Inhalt: H-Transformation exponentialverteilter Ereignisdauern ti (Modell (3.7))
#         unter Beruecksichtigung zensierter Beobachtungen (3.39)
# Funktionsargumente: xi -> (Schaetz-)Wert fuer den Kausalparameter xi0
#                     entspricht dem log-Hazard-Ratio
#                     daten-> Datensatz auf welchem die Anwendung erfolgt
# Funktionsausgabe:  h(xi)-transformierte Ereigniszeiten: Ht
#                     resultierende Statusvariable (incl. xi-Zensierungen): Delta
Hfunc<-function(xi=log(10/11),daten=datenmatrix)
{
  if(xi<0)
  {
    Ht<-apply(cbind(exp(xi*daten$ai)*daten$ti,exp(xi)*daten$Ci),1,min)*
      daten$status+exp(xi)*daten$ti*(1-daten$status)
    Delta<-(Ht==exp(xi*daten$ai)*daten$ti)*daten$status
  }
  if(xi>=0)

```

```

{
Ht<-apply(cbind(exp(xi*daten$ai)*daten$ti,daten$Ci),1,min)*daten$status+
daten$ti*(1-daten$status)
Delta<-(Ht==exp(xi*daten$ai)*daten$ti)*daten$status
}
return(cbind(Ht,Delta))
}

# Funktion: gtestlr()
# Inhalt: gibt den Wert der log-Rang-Statistik fuer eine gegebene Transforma-
# tion der Ereigniszeiten ueber den Parameter xi aus die ist notwendig
# fuer den G-Estimation-Algorithmus
# Funktionsargumente: xitest -> Testwert fuer xi
# daten -> Datensatz auf welchem die Anwendung erfolgt
# Funktionsausgabe: Wert der log-Rang-Statistik fuer xitest
# Vorgehen: Die Funktion sollte mittels eines Optimierungsalgorithmus ausge-
# fuehrt werden um den xi-Wert zu eruieren, fuer welchen die
# Log-Rang-Statistik minimal wird
gtestlr<-function(xitest,daten=datenmatrix)
{
Ht<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,1]
Delta<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,2]
fitlr<-survdif(Surv(Ht,Delta)~daten$ai)$chisq
fitcox<-as.numeric(coxph(Surv(Ht,Delta)~daten$ai)$wald)
return(c(fitlr))
}

#Schaetzung des Effektparameters xi0 ueber G-Estimation (log-Rang-Test-basiert)
glr<-optimize(gtestlr,c(-2,2),daten=daten)

# Funktionen: gtestlrKlu(), gtestlrKlo()
# Inhalt: Funktion um die vorgegebenen Vertrauensgrenzen ueber den
# G-Estimation-Algorithmus zu bestimmen (Minimierung des
# Ausgabewertes)
gtestlrKlu<-function(xitest,daten=datenmatrix)
{
Ht<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,1]
Delta<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,2]
fitlr<-survdif(Surv(Ht,Delta)~daten$ai)$chisq
fitcox<-as.numeric(coxph(Surv(Ht,Delta)~daten$ai)$wald)
return(fitlr-3.84)
}
gtestlrKlo<-function(xitest,daten=datenmatrix)

```

```

{
  Ht<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,1]
  Delta<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,2]
  fitlr<-survdiff(Surv(Ht,Delta)~daten$ai)$schisq
  fitcox<-as.numeric(coxph(Surv(Ht,Delta)~daten$ai)$wald)
  return(fitlr-3.84)
}

#Schaetzung der 95%-Vertrauensintervallgrenzen
#G-Estimation-Algorithmus (Log-Rang-Test-basiert)
glrKIu<-try(optimize(gtestlrKIu,c(-2,0),daten=daten))
glrKIo<-try(optimize(gtestlrKIo,c(0,2),daten=daten))

# Funktion: gtestcox()
# Inhalt: gibt den Wert der Waldstatistik aus dem Cox-PH-Modell fuer eine
#         gegebene Transformation der Ereigniszeiten ueber den Parameter
#         xi aus (in Analogie zum obigen Log-Rang-Test)
# Funktionsargumente: xitest -> Testwert fuer xi
#                     daten  -> Datensatz auf welchem die Anwendung erfolgt
# Funktionsausgabe: Wert der Cox-Modell Wald-Statistik fuer xitest
# Vorgehen: Die Funktion sollte mittels eines Optimierungsalgorithmus ausge-
#           fuehrt werden um den xi-Wert zu eruieren, fuer welchen die
#           Wald-Statistik minimal wird
gtestcox<-function(xitest,daten=datenmatrix)
{
  Ht<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,1]
  Delta<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,2]
  fitcox<-as.numeric(coxph(Surv(Ht,Delta)~daten$ai)$wald)
  return(fitcox)
}

#Schaetzung des Effektparameters xi0 ueber G-Estimation (Cox-Mod.-basiert)
gcox<-try(optimize(gtestcox,c(-2,2),daten=daten))

# Funktionen: gtestcoxKlu(), gtestcoxKlo()
# Inhalt: Funktion um die vorgegebenen Vertrauensgrenzen ueber den
#         G-Estimation-Algorithmus zu bestimmen (Minimierung des
#         Ausgabewertes)
gtestcoxKlu<-function(xitest,daten=datenmatrix)
{
  Ht<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,1]
  Delta<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,2]

```

```

    fitcox<-as.numeric(coxph(Surv(Ht,Delta)~daten$ai)$wald)
    return(fitcox-3.84)
  }
gtestcoxKIo<-function(xitest,daten=datenmatrix)
{
  Ht<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,1]
  Delta<-Hfunc(xitest,daten=daten)[,2]
  fitcox<-as.numeric(coxph(Surv(Ht,Delta)~daten$ai)$wald)
  return(fitcox-3.84)
}

#Schaetzung der 95%-Vertrauensintervallgrenzen
#G-Estimation-Algorithmus (Cox-Modell-basiert)
gcoxKIu<-try(optimize(gtestcoxKIu,c(-2,0),daten=daten))
gcoxKIo<-try(optimize(gtestcoxKIo,c(0,2),daten=daten))

#####

Programm für G-Estimation basierte Schätzung des Effektparameters  $\xi_0$  (log-Hazard-Ratio) im Exponentialmodell einer zweiarmigen randomisierten Studie mit Berücksichtigung von Zwischenereignissen:

# Funktion: simexpzw()
# Inhalt: Simulation exponentialverteilter Ueberlebensdauern mit zeitab-
# haengigen Confoundern
# Funktionsargumente: nges -> Anzahl Individuen gesamt
#                    10 -> Hazardrate im Referenzarm A=0
#                    11 -> Hazardrate im Alternativarm A=1
#                    cens -> Indikatorvariable ob Zensierungen vorkommen sollen
#                    Ende -> Quantil der U-Verteilung: Beobachtungsende um
# vorgegebene Zensierungsanteile zu erhalten
# Funktionsausgabe: (nges x 8)-Datensatz: (ID, ai, ti, ei, progi, status, secl Ci)
simexpzw<-function(nges=300,10=0.2,11=0.4,cens=1,Ende=0.95)
{
  # Initialisierung Gruppenvariable (Randomisation):
  ai<-c(rep(0,nges/2),rep(1,nges/2))
  # Erzeugung exponentialverteilter Grundueberlebenszeiten Ui fuer alle Individuen
  ui<-rexp(nges,10)
  # Festlegung Studienende (entsprechend des gewaehlten Zensierungsanteils):
  Czeit<-qexp(Ende,10)
  # Erzeugung der Start- bzw. Studieneinschlusszeiten:
  begin<-runif(nges,0,Czeit)
  # Erzeugung der potentiellen Zensierungszeiten Ci:
  Ci<-Czeit-begin

```

```

# Erzeugung potentieller Progresszeiten Rate A=0: 0.8; A=1: 0.4
ei<-c(rexp(nges/2,0.8),rexp(nges/2,0.4))
# nur Individuen mit beobachteten zeiten > ei koennen Progress aufweisen
ei<-apply(cbind(ei,exp(-log(l1/l0)*ai)*ui),1,min)

if(cens>0)
{
# Progressstatus=1 nur wenn ei < Ci & ei < ti
progi<-(ei<(exp(-log(l1/l0)*ai)*ui)&ei<Ci)*1
# secondlinetherapie nur fuer progrediente Patienten mit nicht
# zu schlechter Prognose Uc=0.25
secondline<-which(progi==1&ui>quantile(ui,0.25))
secl<-rep(0,nges)
secl[secondline]<-1
# Transformation der erzeugten Ui-Variable wie in Abschnitt 2.2.1 (2.6)
ti<-begin+(progi*((ui-ei*exp(log(l1/l0)*ai))*exp(-log(4)+log(1.5)*secl)+ei)+
(1-progi)*(exp(-log(l1/l0)*ai)*ui))
status<-(ti<=Czeit)*1
ti<-(ti<=Czeit)*(ti-begin)+(ti>Czeit)*(Czeit-begin)
}
if(cens==0)
{
progi<-(ei<(exp(-log(l1/l0)*ai)*ui))*1
secondline<-which(progi==1&ui>quantile(ui,0.25))
secl<-rep(0,nges)
secl[secondline]<-1
ti<-begin+(progi*((ui-ei*exp(log(l1/l0)*ai))*exp(-log(4)+log(1.5)*secl)+ei)+
(1-progi)*(exp(-log(l1/l0)*ai)*ui))
status<-rep(1,nges)
ti<-ti-begin
}
ei<-ti*(progi==0)+ei*(progi==1)
ID<-1:nges

datenmatrix<-as.data.frame(cbind(ID,ai,ui,status,ti,ei,progi,secl,Ci))

return(datenmatrix)
}

# Erzeugung eines simulierten Datensatzes "daten":
daten<-simexpzw()

```

```

# Funktion: waldtest()
# Inhalt: Likelihoodbasierte Schaetzung des kausalen Effektparameters xi0 unter
#         Beruecksichtigung von Zwischenereignissen
#
# Funktionsargumente: Datensatz
# Funktionsausgabe: Schaetzung von xi0, Standardfehler von xi0 und
# Waldteststatistik (3.76)

waldtest<-function(daten=datenmatrix)
{
  d0<-sum(daten$status[daten$ai==0&daten$progi==0])
  d1<-sum(daten$status[daten$ai==1&daten$progi==0])
  sT0<-sum(daten$ei[daten$ai==0])
  sT1<-sum(daten$ei[daten$ai==1])
  xihat<-log(d1*sT0/(d0*sT1))
  xise<-sqrt((d0+d1)/(d0*d1))
  xiwald<-xihat/xise
  return(c(xihat,xise,xiwald))
}

# Funktionsanwendung auf simulierten Datensatzes "daten":
waldtest(daten)

# Funktion: coxfit()
# Inhalt: Cox-Modell basierte Schaetzung des log Hazard Ratios
#         mit Adjustierung fuer Zwischenereignis und Folgetherapie
#
# Funktionsargumente: Datensatz
# Funktionsausgabe: Schaetzung des Therapieeffektes (log HR) mit
# Standardfehler und Waldteststatistik

coxfit<-function(daten=datenmatrix)
{
  datrans<-expand.breakpoints(daten,index="ID",status="status",tevent="ti")
  progt<-(datrans$ei<=datrans$Tstop*datrans$progi)*1
  ait<-(datrans$ai*(1-progt))
  seclt<-progt*datrans$secl
  datrans<-cbind(datrans,progt,ait,seclt)
  fitcoef<-summary(coxph(Surv(Tstart,Tstop,status)~ait+progt+seclt,data=datrans))$coef
  xihat<-fitcoef[1]
  xise<-fitcoef[2]
  xiwald<-fitcoef[10]
}

```

```
return(c(xihat,xise,xiwald))
}
```

```
# Funktionsanwendung auf simulierten Datensatzes "daten":
coxfit(daten)
```

```
#####
```

Programm zur Bestimmung des Parameterwertes Ende innerhalb der Funktionen simexp() und simexpzw()

```
# Funktion: zenssimulation()
# Inhalt: Simulation exponentialverteilter Ueberlebensdauern zur Abschaetzung
# der notwendigen Festlegung des Studienendes (Ende) um einen vorgegebenen
# Zensierungsanteil im besseren Therapiearm zu erhalten.
# Funktionsargumente: nges -> Anzahl Individuen gesamt
#                     10 -> Hazardrate im Referenzarm A=0
#                     11 -> Hazardrate im Alternativarm A=1
#                     cens -> Indikatorvariable ob Zensierungen vorkommen sollen
#                     Ende -> Quantil der U-Verteilung: Beobachtungsende um
# vorgegebene Zensierungsanteile zu erhalten
# Funktionsausgabe: Anteil an Zensierungen in den beiden Behandlungsgruppen
zenssimulation<-function(nges=200,10=0.2,11=0.4,cens=1,Ende=0.75)
{
  ai<-c(rep(0,nges/2),rep(1,nges/2))
  Czeit<-qexp(Ende,10)
  begin<-runif(nges,0,Czeit)
  ti<-begin+c(rexp(nges/2,10),rexp(nges/2,11))
  if(cens>0)
  {
    status<-(ti<=Czeit)*1
    ti<-(ti<=Czeit)*(ti-begin)+(ti>Czeit)*(Czeit-begin)
  }
  if(cens==0)~
  {
    status<-rep(1,nges)
  }
  ID<-1:nges
  return(c(1-mean(status[ai==0]),1-mean(status[ai==1])))
}
# 500 Simulationslaeufe mit dem 0,98-Quantil ergibt ca. 25%
```

```
# Zensierungen im Behandlungsarm A=1
test<-matrix(NA,500,2)
for (i in 1:500)
  {
    test[i,]<-zenssimulation(nges=100,Ende=0.98)
  }

# Zensierungsanteil Behandlungsarm A=0
summary(test[,1])
# Zensierungsanteil Behandlungsarm A=1
summary(test[,2])
```

Literaturverzeichnis

- [1] Andersen P.K., Borgan O., Gill R.D., Keiding N. *Linear nonparametric tests for comparison of counting processes, with applications to censored survival data*. Int. Statist. Rev. 50 (1982): 219-58.
- [2] Angrist J.D., Imbens G.W., Rubin D.B. *Identification of causal effects using instrumental variables (with comments)*. Journal of the American Statistical Association 91 (1996): 444-472.
- [3] Baker S.G. *All-or-none compliance*. The Encyclopedia of Statistical Sciences Vol. 1, New York: John Wiley (1997): 134-138.
- [4] Baker, S.G. *Analysis of survival data from a randomised trial with all-or-none compliance: Estimating the cost-effectiveness of a cancer screening program*. Journal of the American Statistical Association 93 (443) (1998): 929-934.
- [5] Barnad G.A. *Causation.*, Encyclopedia of Statistical Sciences Vol. 1, Kotz S., Read C., & Banks D. (Eds.), New York: John Wiley (1982): 387-389.
- [6] Cartwright N. *Natures Capacities and Their Measurement*. Clarendon Press (1989), Oxford.
- [7] Copas J.B. *Randomization models for matched and unmatched 2 X 2 tables*. Biometrika 60 (1978): 467-76.
- [8] Cowell R.G., Dawid A.P., Lauritzen S.L., Spiegelhalter D.J. *Probabilistic Networks and Expert Systems*. Springer Verlag (1999), New York, NY

- [9] Cox D.R., Oakes D. *Analysis of Survival Data*. Annals of Statistics 11 (1984): 432-452.
- [10] Cox D.R., Oakes D. *Analysis of Survival Data*. Monographs on Statistics and Applied Probability 21 (1984): 66-68.
- [11] Dawid A.P. *Conditional Independence in Statistical Theory*, J. R. Statist. Soc. B 41 (1) (1979): 1-31.
- [12] Dawid A.P. *Commentary: Counterfactuals: Help or hindrance?* International Journal of Epidemiology 31 (2002): 430-431.
- [13] Elwert F., Winship C. *Commentary: Population versus individual level causal effects*. International Journal of Epidemiology 31 (2002): 432-434.
- [14] Frangakis C.E., Rubin D.B. *Principal stratification in causal inference*. Biometrics 58 (1) (2002): 21-29.
- [15] Gill R.D. *Censoring and Stochastic Integrals* Mathematical Center Tract 124. Amsterdam (1980): Mathematische Centrum.
- [16] Gill R.D., Robins J.M. *Causal inference for complex longitudinal data: the continuous case*. Annals of Statistics 29 (2001): 1785-1811.
- [17] Gong Z. *Parametric Potential-Outcome Survival Models for Causal Inference*. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Doctor of Philosophy, University of Canterbury, October 2008.
- [18] Good P.I., Harding J.W. *Common Errors in Statistics (and How to Avoid Them)*. 2nd edition (2006), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.
- [19] Graham, P. *Bayesian inference for a generalized population attributable fraction: the impact of early vitamin A levels on chronic lung disease in very low birth weight infants*. Statistics in Medicine 19 (2000): 937-956.
- [20] Graham, P. *Bayesian Causal Inference for Epidemiological and Clinical Studies*. Phd thesis (2001), Otago, NZ.

- [21] Greenland S., Robins J.M., Pearl J. *Confounding and collapsibility in causal inference*. Statistical Science 14 (1999): 2946.
- [22] Heckman J. J., Smith J. *Evaluating the welfare state*. Econometric and Economic Theory in the 20th Century (S. Strom, ed.), Cambridge University Press (1998), Cambridge, England: 160.
- [23] Holland P. *Statistics and causal inference.*, J. Am. Statistic. Assoc. 81 (1986): 945-61.
- [24] Hume D. *An Enquiry Concerning Human Understanding*. LaSalle: Open Court Press, 1748 S. 115.
- [25] Huber R.M., Flentje M., Schmidt M., Pöllinger B., Gosse H., Willner J., Ulm K. *Simultaneous chemo radiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT 99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group*. Journal of Clinical Oncology (2006) Sep 20; 24 (27): 4397-404.
- [26] Imbens G., Rubin D. *Bayesian inference for causal effects in randomised experiments with noncompliance*. The Annals of Statistics, 25 (1) (1997): 305-327.
- [27] Joffe M.M. *Administrative and artificial censoring in censored regression models*. Statistics in Medicine 20 (2001): 2287-2304.
- [28] Kaufman J.S., Kaufman S. *Commentary: Estimating causal effects*. International Journal of Epidemiology 31 (2002): 431-432.
- [29] Klein, J.P. *Survival Analysis*. Statistics for Biology and Health. New York (1997): Springer-Verlag, 1st edition.
- [30] Koopmans T. C. *Identification problems in econometric model construction*. Studies in Econometric Method (W. C. Hood and T. C. Koopmans, eds.), Wiley, New York (1953): 2748.

- [31] Korhonen P.A. *Accelerated failure time models for non-ignorable non-compliance in randomized studies*. Academic Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy, Department of Nutrition National Public Health Institute and Division of Biometry Rolf Nevanlinna Institute, Faculty of Science University of Helsinki, June 21th 2000.
- [32] Lau B., Cole S.R., Gange S.J. *Competing Risk Regression Models for Epidemiologic Data*. American Journal of Epidemiology 170 (2) (2009): 244-256.
- [33] Lauritzen S.L., *Graphical Models*. Clarendon Press (1996), Oxford.
- [34] Lauritzen S.L., *Causal inference from graphical models*. Technical Report R-99-2021 (1999), Department of Mathematical Sciences, Aalborg University, Denmark.
- [35] Loeys T., Goetghebeur E. *A causal proportional hazards estimator for the effect of treatment actually received in a randomised trial with all-or-nothing compliance*. Biometrics 59 (1) (2003): 100-105.
- [36] Lok J. *Statistical modelling of causal effects in time*. PhD thesis (2001), Free University, Amsterdam.
URL: <http://www.cs.vu.nl/~jjlok/thesis.pdf>.
- [37] Maindonald J., Harrell F., Hess K. *expand.breakpoints* S-Function, Extended Cox Proportional Hazards Model
URL: <http://www.biostat.wustl.edu/archives/html/s-news/1998-11/msg00139.html>
- [38] Maldonado G., Greenland S. *Estimating causal effects*. International Journal of Epidemiology 31 (2002): 422-429.
- [39] Maldonado G., Greenland S. *Response: Defining and estimating causal effects*. International Journal of Epidemiology 31 (2002): 435-438.
- [40] Mark S.D., Robins J.M. *Estimating the causal effect of Smoking cessation in the presence of confounding factors using a rank preserving structural failure time model*, Statistics in Medicine 12 (1993): 1605-1628.

- [41] Mark S.D., Robins J.M. *A method for the analysis of randomized trials with compliance information: An application to the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Controlled Clinical Trials* 14: (1993): 79-97.
- [42] McLachlan, G. J., Krishnan, T. *The EM Algorithm and Extensions*. New York (1997): Wiley.
- [43] Miettinen O.S., Cook E.F. *Confounding: essence and detection*. *American Journal of Epidemiology* 114 (1981): 593-603.
- [44] Neyman J. (1923) *Sur les applications de la thar des probabilités aux expériences Agricales: Essay des principe*. [English translation of excerpts by D. Dabrowska and T. Speed.] *Stat Sci* 5 (1990): 463-72.
- [45] Pearl J. *Probabilistic Reasoning in Intelligent Systems*. Morgan Kaufmann (1988), San Mateo, CA
- [46] Pearl J. *Causal diagrams for empirical research*. *Biometrika* 82 (4) (1995): 669-710.
- [47] Pearl J. *Causality: Models, Reasoning and Inference*. Cambridge University Press (2000)
- [48] Pearl J. *Causal Inference in Health Sciences: A Conceptual Introduction*. *Health Services & Outcomes Research Methodology* 2 (2002): 189-220.
- [49] Prentice R.L., Kalbfleisch J.D., Peterson A.V., Flournoy N., Farewell V.T., Breslow N.E. *The Analysis of Failure Times in the Presence of Competing Risks*. *Biometrics* 34 (1978): 541-554.
- [50] Robins J.M., Morgenstern H. *Confounding and prior knowledge*. Technical Report no. 1, Occupational Health Program, Havard School of Public Health, Boston (1983).
- [51] Robins J.M. *A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure periodapplications to control of the healthy workers survivor effect*. *Mathematical Modeling* 7 (1986): 1393-1512.

- [52] Robins J.M. *The control of confounding by intermediate variables*. Statist. Med. 8 (1989): 679-701.
- [53] Robins J.M. *The analysis of randomized and non-randomized AIDS treatment trials using a new approach to causal inference in longitudinal studies*. Health Service Research Methodology: A Focus on AIDS, L. Sechrest, H. Freeman and A. Mulley (Eds) , Washington, DC, U.S. Public Health Service (1989): 113-59.
- [54] Robins J.M., Mark S., Newey W.K. *Estimating exposure effects by modelling the expectation of exposure conditional on confounders*. Biometrics 48 (2) (1992): 479-495.
- [55] Robins J.M., Tsiatis A.A. *Correcting for non-compliance in randomized and non-randomized trials using rank preserving structural failure time models*. Communications in Statistics, Theory and Methods 20 (1991): 2609-2631.
- [56] Robins J.M., Greenland S. *Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects*. Epidemiology 3 (1992): 143-155.
- [57] Robins J.M., Tsiatis A.A. *Semiparametric estimation of an accelerated failure time model with time-dependent covariates*. Biometrika 79 (1992): 311-9.
- [58] Robins J.M. *Estimation of the time-dependent accelerated failure time model in the presence of confounding factors*. Biometrika 79 (1992): 321-334.
- [59] Robins J.M. *Estimating the causal effect of a time-varying treatment on survival using a new class of failure time models*. Commun Stat (1992).
- [60] Robins J.M. *Correcting for non-compliance in randomized trials using structural nested mean models*. Commun Stat (1992).
- [61] Robins J.M., Blevins D., Ritter G., Wulfsohn M. *G-Estimation of the Effect of Prophylaxis Therapy for Pneumocystis carinii Pneumonia on*

- the Survival of AIDS Patients*. Epidemiology 3 (4) (1992): 319-336.
- [62] Robins J.M. *Correcting for noncompliance using structural nested mean models*. Communications in Statistics, Theory and Methods, 23 (1994): 2370-2412.
- [63] Robins J.M. and Greenland S. *Adjusting for differential rates of prophylaxis therapy for pCP in high- versus low-dose AZT treatment arms in an AIDS randomized trial*. Journal of the American Statistical Association 89 (1994): 727-749.
- [64] Robins J.M. *Non-response models for the analysis of non-monotone non-ignorable missing data*. Statistics in Medicine 16 (1997): 21-37.
- [65] Robins J.M. *Structural nested failure time models*. Encyclopedia of Biostatistics Vol. 6 (1998): 4372-4389.
- [66] Robins J.M. *Marginal structural models versus structural nested models as tools for causal inference*. In M. Halloran & D. Berry (Eds.), *The Environment and Clinical Trials*. New York (1999): Springer-Verlag.
- [67] Robins J.M. *Association, causation, and marginal structural models*. Synthese, 121 (1999): 151-179.
- [68] Rosenbaum P.R., Rubin D.B. *The central role of the propensity score in observational studies for causal effects*, Biometrika 70 (1983): 41-55.
- [69] Rosenbaum P.R. *Conditional permutation tests and the propensity score in observational studies*, J. Am. Statistic. Assoc. 79 (1984): 565-74.
- [70] Rubin D.B. *Estimating causal effects of treatment in randomized and non-randomized studies.*, J. Educational Psychology 66 (1974): 688-701.
- [71] Rubin D.B. *Bayesian inference for causal effects: The role of randomization*. Ann. Statist. 6 (1978): 34-58.
- [72] Rubin D.B. *Inference and missing data*. With comments by R. J. A. Little and a reply by the author. Biometrika 63 (1976): 581-592.

- [73] Shafer G. *Commentary: Estimating causal effects*. International Journal of Epidemiology 31 (2002): 434-435. Epidemiology 31 (2002): 435-438.
- [74] Simon H.A., Rescher N. *Cause and counterfactual*. Philosophy and Science, 33 (1966): 323-340.
- [75] Simon H.A. *Causal ordering and identifiability*. Studies in Econometric Method (Wm. C. Hood and T. C. Koopmans, eds.), Wiley and Sons Inc. (1953): 49-74.
- [76] Tsiatis A.A., *Estimating regression parameters using linear rank tests for censored data*. Ann. Statist. 18 (1990): 354-72
- [77] R Development Core Team (2008). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
- [78] S original by Terry Therneau and ported by Thomas Lumley (2008). *survival: Survival analysis, including penalised likelihood*. R package version 2.34-1.
- [79] Weber E. *Grundriss der biologischen Statistik - Anwendungen der mathematischen Statistik in Forschung, Lehre und Praxis*. 9. Auflage, VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1986), Jena, German Democratic Republic
- [80] White I.R., Goetghebeur E.J.T. *Clinical trials comparing two treatment policies: which aspects of the treatment policies make a difference*. Statistics in Medicine 17 (1998): 319-339.
- [81] White I.R., Babiker A.G., Walker S., Darbyshire J.H. *Randomization-Based Methods for Correcting for treatment changes: Examples from the CONCORDE trial*. Statistics in Medicine 18 (1999): 2617-2634.
- [82] Wittteman J.C.M., D'Agostino R.B., Stijnen T., Kannel W.B., Cobb J.C., de Ridder M.A.J., Hofman A., Robins J.M. *G-estimation of causal effects: isolated systolic hypertension and cardiovascular death in the Framingham heart study*. Am J Epidemiol 148 (1998): 390-401.

- [83] Wright S. *Correlation and causation*. Journal of Agricultural Research
20 (1921): 557-585.