Együttes modell a túlélési időre és a kumulált költségre

Lang Zsolt[1,2], Rakonczai Pál[1], Bacskai Miklós[1]

[1]Healthware Kft.
[2]Állatorvostudományi Egyetem Budapest

XI. Biometriai Konferencia
Budapest, 2017. június 9.

Bevezetés

- Betegek ellátását követjük valamilyen esemény bekövetkezéséig.
- A követés során több alkalommal, különböző időpontokban feljegyezzük a felhalmozódott költséget és a beteg állapotának jellemzőit.
- A betegek egy részét nem figyeljük meg egészen az eseményig. Feltesszük, hogy a cenzorálásig tartó idő független az eseményig tartó időtől és a kumulálódó költségek véletlen folyamatától.
- Célunk az eseményig tartó idő és a halmozódó költségek folyamatának vizsgálata egy olyan közös modell keretében, ami a cenzorálás torzító hatását kiküszöböli.

Együttes (joint) modell

Az **i**-ik beteg eseményig tartó **T_i*** ideje általában pozitív kapcsolatban van az addig felhalmozódó **Z_i*** költséggel (hosszabb idő – nagyobb költség). Ugyanilyen okok miatt **az eseményig összegyűlő költség pozitív kapcsolatban van a cenzorálásig összegyűlő költséggel**. Ezért költségek esetében a hagyományos Cox modelleket módosítani kell.

A **T_i*, Z_i*** és a **t**-ik időpontig kumulálódó **$zw_i(t)$** költség eloszlását modellezzük egy elméleti sima, szigorúan monoton növő **$z_i(t)$ költségtrend**-folyamat ismeretét feltételezve. Így már feltehető, hogy ezek függetlenek a cenzorálástól.

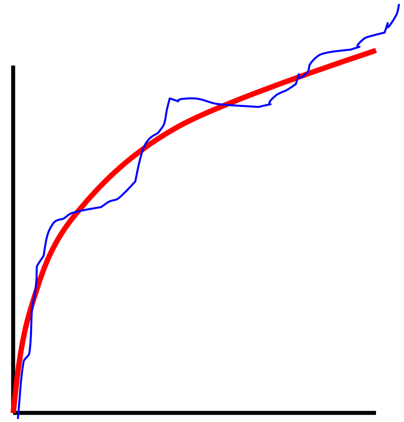
Probléma: **$z_i(t)$ nem figyelhető meg közvetlenül**.

A költségek részmodellje

Az **i**-ik beteg kumulált költsége a **t** követési időpontban

$$zw_i(t) = z_i(t) + w_i(t),$$

ahol **$z_i(t)$** a költségtrend, **$w_i(t)$** tőle független Wiener-folyamat (= a $w_i(t+\Delta)-w_i(t)$ növekmények függetlenek, eloszlásuk $N(0, \Delta\cdot\sigma^2)$).



A költségtrend változásának sebessége

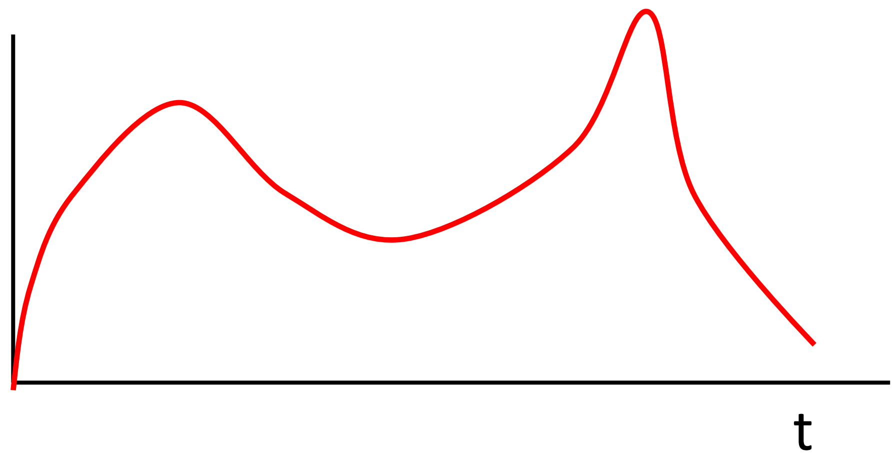
$$\dot{z}_i(t) = r_0(t) \cdot \exp(L_i(t,\lambda) + a\cdot\omega_i),$$

ahol **r_0** „alaptrend”, **L_i** időtől függő kovariáns, **λ** paramétervektor, **a** skálatényező, **ω_i** a betegtől függő közös (shared) frailty tag, azaz random paraméter **$N(0,\sigma_\omega^2)$** eloszlással.

Az időskálás hazárd részmodellje

Az **i**-ik beteg hazárdfüggvénye a **t** követési időpontban

$$h_i(t, \omega_i) = \lim_{\Delta \downarrow 0} P(t+\Delta \geq T_i^* \mid T_i^* \geq t, \omega_i)/\Delta.$$



Nagyobb hazárd

$\updownarrow$

Rövidebb túlélési idő

A hazárdfüggvény modellje

$$h_i(t, \omega_i) = r_0(t) \cdot g_0(z_i(t)) \cdot \exp(K_i(t, z_i(t), \beta) + \omega_i),$$

ahol r_0 időtől, g_0 költségtrendtől függő tényező, K_i időtől és költségtrendtől függő kovariáns, **β paramétervektor**, ω_i közös frailty paraméter.

Költségtrend-skálás hazárd

Az időskálás hazárd átírható

$$h_i(t,\omega_i) = \lim_{\Delta\downarrow 0} P(z_i(t+\Delta)\geq z_i(T_i^*))\,|\,z_i(T_i^*)\geq z_i(t),\omega_i)/\Delta$$

alakúra.

Értelmezzük a **költségtrend-skálás hazárd**ot a

$$g_i(z_i(t),\omega_i) = \lim_{\Delta\downarrow 0} P(z_i(t+\Delta)\geq z_i(T_i^*))\,|\,z_i(T_i^*)\geq z_i(t),\omega_i)/(z_i(t+\Delta)-z_i(t))$$

egyenlőséggel, ami **az esemény azonnali kockázatának és a költség növekedésének az aránya**.

Határértékben az arány $g_i(z_i(t),\omega_i) = h_i(t,\omega_i) / \dot{z}_i(t)$ alakot ölt, amiből az $f=z_i(t)$ jelöléssel

$$g_i(f,\omega_i) = g_0(f)\cdot\exp(K_i(t,f,\beta) - L_i(t,\lambda) + (1-a)\cdot\omega_i).$$

Költségtrend-skálás hazárd

Nagyobb hazárd
↕
Kisebb összköltség
↕
Rövidebb túlélési idő
vagy
lassabb költségnövekedés

Ha a **költségtrend-hazárd állandó**, akkor az esemény kockázata és a költségnövekedés egymással arányban áll. Ilyenkor

nagyobb kockázat ↔ **nagyobb költségnövekmény**

A paraméterek becslése

A **likelihood függvény** tényezői betegenként

- Az ω_i közös frailty paraméter likelihoodja
- Az eseményig tartó túlélési idő likelihood-ja (ω_i -re feltételesen)
- A véletlen költségreziduum likelihoodja (ω_i-re, a követési időre és az esemény elérési státuszára feltételesen)

Azonban az ω_i közös frailty hiányzó érték a likelihoodban!

A **paraméterbecslés** történhet

- **EM** algoritmussal (frekventista eljárással)
- **Bayes**-i modell keretében, **Markov lánc Monte Carlo** módszerrel

Szimulált adatok

Az ismertetett modellnek megfelelően 200 beteg havonkénti állapotát, kumulált költségét szimuláltuk, valamilyen esemény eléréséig vagy cenzorálásig. A követési idő 26 ± 17 hónap, a cenzorálás aránya 34%.

A **költségtrend** egyenlete

$$\dot{z}_i(t) = A/B\cdot(t/B)^{A-1} \cdot \exp(L_i\cdot\lambda + a\cdot\omega_i),$$

ahol A=0.5, B=10, L_i 0 és 1-et felvevő kovariáns, λ=0.2, a=1,

$\omega_i \sim N(0, \sigma_w^2)$ közös frailty, σ_w=0.5.

Az **időskálás hazárdfüggvény** modellje

$$h_i(t) = A/B\cdot(t/B)^{A-1} \cdot C/D\cdot(z_i(t)/D)^{C-1} \cdot \exp(X_i\cdot\beta + z_i(t)\cdot\gamma_1 + z_i(t)^2\cdot\gamma_2 + \omega_i),$$

ahol C=4, D=2, X_i 0 és 1-et felvevő kovariáns, β=0.1, γ_1=0.1, γ_2=-0.05.

A **reziduális költségfolyamat**ban szereplő szórás σ=0.05.

Bayes-i modell, MCMC

Összesen 30000 iterációt hajtottunk végre, ebből 10000 burn in (elhagytuk), a maradék 20000-ből minden 10-iket használtuk fel (a korreláció csökkentése érdekében). A futási idő 9 óra volt.

Az OpenBUGS 3.2.3-as verzióját futtattuk, az R 3.3.2-es verziójából indítva.

Eredmények

Kötődés	Paraméter	Pontos érték	Átlag	Szórás
Idő	A	.50	.50	.004
	B	10.00	7.44	.637
	λ	.20	.13	.058
	a	1.00	1.13	.058
	β	.10	.05	.199
Költségtrend	C	4.00	2.18	.377
	D	2.00	5.26	.639
	γ_1	.10	.62	.546
	γ_2	-0.05	.45	.284
Közös frailty	σ_w	.50	-	-
Reziduális költség	σ	.05	.05	.001

Korrelált MCMC

Normálistól különböző eloszlás? Pl. gamma, Poisson, negatív binomiális?

Köszönetnyilvánítás

A kutatást az OTKA K108571 számú pályázata támogatta.

Köszönöm a figyelmet!