

Stratifizieren bei Ereigniszeiten mit Hilfe von zeitabhängigen Kovariablen - Methode und Anwendungen

Reinhard Meister¹ Tobias Bluhmki² Evelin Beck³

¹Beuth Hochschule Berlin ²Universität Ulm ³Charité Berlin

Bei der Analyse von Beobachtungsstudien kann Stratifizierung sehr nützlich sein. Die Verteilung einer Zielgröße kann dann stratumweise beschrieben werden, wobei eine kategoriale Kovariate die Strata festlegt. Die Gemengelage wird kompliziert, falls die Zielgröße eine Ereigniszeit ist und sich der Wert der Kovariaten mit der Zeit ändert. Fehlerhafte Inferenz, verursacht durch eine unzulässige Auswahl der Individuen unter Risiko – „no conditioning on the future“ – wurde häufig beschrieben (z.B. Suissa). Anstelle auf „Survival-Landmarks“ zu bedingen, der Schlüsselvoraussetzung dynamischer Vorhersagemodelle (v.Houwelingen Putter), verwenden wir zur Stratifizierung so genannte Wartezeit-Landmarks. Wir erläutern unser Konzept der Stratifizierung erlaubt, ohne auf die Zukunft zu bedingen. Anhand zweier Beispiele aus der Chirurgie und der Embryonaltoxikologie werden Anwendungsmöglichkeiten dargestellt.

Stratification is useful, when analyzing observational studies. The distribution of an outcome can be described strata wise, using a categorized covariate for definition of the strata. However, things get complicated if the covariate is time-dependent. Erroneous inference by inappropriate selection of the individuals under risk – ‘no conditioning on the future’ - has been described by many authors (see e.g. Suissa). Instead of conditioning on survival-landmarks, the key assumption in dynamic prediction models (v. Houwelingen Putter) we condition on so called waiting-time-landmarks. We explain our concept, allowing stratification without conditioning on the future. Presenting two examples from surgery (Crowley Hu) and obstetrics (Bluhmki et al) we will illustrate possible applications.

T Bluhmki AK Fietz R Stegherr E Beck S Padberg J Beyersmann C Schaefer R Meister (2019) Multistate methodology improves risk assessment under time-varying drug intake—a new view on pregnancy outcomes following coumarin exposure. . *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 28(5):616-24
J Crowley and M Hu (1977) Covariance analysis of heart transplant survival data. *Journal of the American Statistical Association*, 72, 27–36.
H v. Houwelingen H Putter (2011) Dynamic Prediction in Clinical Survival Analysis CRC
S Suissa (2007). Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 16(3):241-9.