

# Competing Risks – woran stirbt der Patient?

Bei der Überlebenszeitanalyse spricht man von konkurrierenden Risiken (Competing Risks), wenn das primäre Ereignis, zum Beispiel Tod durch Erkrankung, durch ein anderes (konkurrierendes) Ereignis, zum Beispiel Tod durch andere Ereignisse, ausgeschlossen wird.

Roland Müller-Waldeck

■ Das einfache Überlebenszeitmodell mit dem Endpunkt Overall Survival unterscheidet nur den Ausgangszustand „lebend“ und den Zielzustand „tot“, unabhängig von der Todesursache. Nicht selten aber interessiert in einer Studie nur der Tod durch die Erkrankung (primäres Ereignis) und nicht durch andere Ursachen (sekundäre Ereignisse). In solchen Situationen spricht man von Competing Risks oder konkurrierenden Risiken: Weil ein Patient, der durch einen Autounfall zu Tode kam, nicht mehr durch die Erkrankung sterben kann, konkurrieren beide Risiken.

In einem solchen Modell werden mindestens 3 Zustände unterschieden:

- Der Ausgangszustand (lebend)
- Risiko 1 (Tod durch Ursache 1/ Erkrankung als Ursache) und
- Risiko 2 (Tod durch andere Ursachen).

Dabei sind die konkurrierenden Risiken absorbierend, d. h., man geht davon aus, dass die Probanden, die in einen Zustand übergegangen sind, auch in diesem Zustand bleiben (für andere Risiken unverwundbar sind), selbst wenn das in der Realität nicht so sein muss (z. B. Krankheitsprogression).

Solche Bedingungen erfordern spezielle Auswertungen, was leider nicht selten unberücksichtigt bleibt.

## Ursachenspezifischer Hazard und kumulative Inzidenz

Man denke sich eine Studie mit 100 Probanden, bei der das primäre Ereignis der Tod durch eine Krebserkrankung ist. Konkurrierendes Risiko ist der Tod durch andere Ursachen. Das absolute Risiko für jedes der beiden Ereignisse beträgt:

$$\text{Absolutes Risiko} = \frac{\text{Anzahl der Probanden, die das entsprechende Ereignis erlitten haben}}{100}$$

Angenommen, die Behandlung senkt die Rate der Todesfälle durch die Erkrankung, aber nicht die Rate der anderen Todesfälle, dann sterben weniger Probanden durch Krebs und mehr Probanden können den Tod durch andere Ursachen erleiden.

Auch wenn die Behandlung den Tod durch andere Ursachen nicht direkt beeinflusst, werden mehr Menschen daran sterben, weil mehr Menschen dafür verwundbar sind. Wenn aber die Krebsbehandlung die Todesfälle durch Krebs nur moderat, aber die anderen Todesfälle stark senkt, kann das absolute Risiko für den Tod durch Krebs sogar ansteigen, weil sehr viel mehr Patienten für dieses Risiko verwundbar sind. Bei der Anwesenheit von konkurrierenden

Risiken ist also die 1:1 Assoziation zwischen Event-Rate und absolutem Risiko für das Event aufgehoben. Anders ausgedrückt kann in der Anwesenheit von konkurrierenden Risiken die Antwort auf die klinisch bedeutsame Frage „Kann die Behandlung das absolute Risiko für die Erkrankung senken?“ eine andere sein als die Antwort auf die ätiologische Frage „Verringert die Intervention die Rate des Events of Interest bei Personen ohne vorheriges Event?“.

Dieser Zusammenhang ist die hauptsächliche Schwierigkeit bei der Interpretation von konkurrierenden Risiken. Inzidenz und Risiko müssen also in der Anwesenheit von konkurrierenden Risiken unabhängig voneinander ermittelt und auf Signifikanz geprüft werden.

## Kumulative Inzidenz

Für Prognosen und medizinische Entscheidungen ist die kumulative Inzidenz die ausschlaggebende Größe. Sie ist bei der Anwesenheit von konkurrierenden Risiken definiert als die momentane Ereignisrate bei Probanden, die das untersuchte Ereignis (primäres Ereignis) nicht erlitten haben; Probanden, die ein sekundäres Ereignis erlitten haben, können das primäre Ereignis noch erleiden:

$$\text{Kumulative Inzidenz} = \frac{\text{CIF}(t) (= \text{Probanden, die das primäre Ereignis erlitten haben})}{\text{Probanden ohne primäres Ereignis}}$$

Es erscheint plausibel, die kumulative Inzidenz auch bei konkurrierenden Risiken mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers zu ermitteln, der angibt, bei wie vielen Patienten in der Stichprobe bis zu einem bestimmten Zeitpunkt kein Endpunkt eingetreten ist.

Diese Annahme ist falsch: Für zensierte Daten trifft man die Annahme, dass die Daten bis zum nächsten Ereignis nach der Zensierung vorliegen, danach nicht mehr. Genauso verfährt man mit Probanden, die einem konkurrierenden Risiko erlegen waren: Sie gelten als zensiert zu dem Zeitpunkt, an dem das konkurrierende Risiko eingetreten ist. Datensätze als zensiert zu behandeln bedeutet aber, dass der Proband dem untersuchten Risiko nicht erlegen war, ihm aber noch erliegen kann. Aber Probanden, die einem konkurrierenden Risiko erlegen waren, sind für alle anderen Risiken unverwundbar. Wenn konkurrierende Ereignisse häufig stattfinden, wird die kumulative Inzidenz mit dieser Methode überschätzt. Trotzdem wird diese fehlerhafte Methode nicht selten eingesetzt.

Das am häufigsten verwendete korrekte Modell für die Regression von Überlebenszeitdaten in der Gegenwart von Competing Risks ist das Fine-Gray-Modell. Mit seiner Hilfe lässt sich der Einfluss mehrerer Risikofaktoren für das primäre Ereignis ermitteln. Das Fine-Gray-Modell ergibt für jeden der untersuchten Risikofaktoren (Gewicht, Alter, Rauchverhalten) ein Subdistribution Hazard Ratio (sHR).

- Ist der sHR = 1, besteht keine Assoziation zwischen dem Risikofaktor und der kumulativen Inzidenz des primären Ereignisses.

- Ist sHR >1, ist ein Anstieg des betrachteten Risikofaktors mit einem höheren Risiko für das primäre Ereignis verbunden.
- Ist sHR <1, ist ein Anstieg des betrachteten Teilrisikos mit einem niedrigeren Risiko für das primäre Ereignis verbunden.

## Hazard bei Competing Risks

Der Hazard ist für die Beantwortung ätiologischer Fragen die ausschlaggebende Größe, denn mit seiner Hilfe kann man den Einfluss eines möglichen Risikofaktors auf die Erkrankung ermitteln. Der Hazard für das primäre Ereignis ist in Anwesenheit von Competing Risks definiert als die momentane Ereignisrate bei ereignisfreien Probanden (Probanden, die bisher weder ein primäres noch ein sekundäres Ereignis erlitten haben):

$$\text{Hazard} = \frac{h(t) \text{ (= Probanden, die das primäre Ereignis erlitten haben)}}{\text{Probanden ohne Ereignis}}$$

Der Hazard für das primäre Ereignis kann mit Hilfe der Cox Regression ermittelt werden. Mit ihr lässt sich der Einfluss mehrerer Risikofaktoren auf das primäre Ereignis ermitteln.

- Ist der HR = 1, besteht keine Assoziation zwischen dem Hazard für das primäre Ereignis und dem betrachteten Risikofaktor (Gewicht, Alter, Rauchverhalten).
- Ist der Wert größer als 1, steigt das Risiko für das primäre Ereignis durch den betrachteten Risikofaktor.
- Ist der Wert kleiner als 1, gilt das Umgekehrte. ■

**Literatur:** Martin Schumacher, Gabi Schulgen, Methodik klinischer Studien, 3 Aufl. 2008, Springer. Dignam JJ et al. The Use and interpretation of competing Risks Regression Models. Clin Cancer Res. 2012 ;18(8):2301-2308. Wolbers M et al. Competing risks analyses: objectives and approaches. European Heart Journal (2014); 35: 2936-2941. Putter H et al. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. Statist. Med. 2007; 26:2389-2430. Koller MT et al. Competing risks and the clinical community: irrelevance or ignorance? Statist. Med. 2012; 31:1089-1097. Austin CP, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. statistics in Medicine 2017;36:4391-4400