

Urologe 2013 · 52:838–841
 DOI 10.1007/s00120-013-3150-4
 Online publiziert: 25. Mai 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Ein Beitrag zur Serie „Evidenzbasierte Urologie“

Redaktion

P. Dahm und M. Rink

M. Rink¹ · L.A. Kluth^{1,2} · S.F. Shariat^{2,3} · M. Fisch¹ · R. Dahlem¹ · P. Dahm⁴

¹ Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

² Department of Urology, Weill Cornell Medical College, New York Presbyterian Hospital, New York

³ Division of Medical Oncology, Weill Cornell Medical College, New York Presbyterian Hospital, New York

⁴ Department of Urology, University of Florida, College of Medicine, Gainesville

Kaplan-Meier-Analysen in der urologischen Praxis

Hintergrund

Edward L. Kaplan und Paul Meier haben im Jahr 1958 einen bedeutenden Artikel zum Umgang und der Auswertung inkompletter Beobachtungen verfasst [1]. In der Medizin stellen seither Kaplan-Meier-Kurven und Schätzungen von Überlebenszeiten gängige Methoden zur Präsentation von unterschiedlichen Überlebensdaten dar. Unabhängig von Überlebensanalysen werden Kaplan-Meier-Kurven generell auch zur graphischen Darstellung anderer zeitgebundener Ereignisse („time to event“) in der Medizin, aber auch anderen Bio- und Naturwissenschaften, verwendet.

Bei Literaturrecherchen in der Urologie begegnet uns die Kaplan-Meier-Analyse nahezu täglich: Überlebenskurven bei urologischer Tumorentitäten, Steinaustreibungszeit bei Urolithiasis, fieberfreie Zeit nach Antirefluxeingriffen oder Dauer der Inkontinenz nach Schlingenimplantation sind nur wenige Beispiele. Die korrekte Interpretation von Kaplan-Meier-Analyseergebnissen stellt somit eine essentielle Grundvoraussetzung für die tägliche urologische Praxis dar, um eine adäquate Patientenberatung zu gewährleisten, neue Erkenntnisse umzusetzen und somit die evidenzbasierte Urologie zu verbessern. Dieser Artikel erläutert anhand eines klinischen Fallbeispiels die Basisprinzipien der Kaplan-Meier-Analyse. Im Weiteren werden mögliche Analysevarianten sowie Schwierigkeiten bei der Interpretation zusammengefasst.

Fallbeispiel

Ein 63-jähriger, im Wesentlichen gesunder Mann wird für ein Prostatakarzinom (Gleason-Score 3+4; PSA=10,2 ng/ml) mit einer bilateral nerverhaltenden radikalen Prostatektomie und bilateral pelviner Lymphadenektomie therapiert. Trotz eines klinisch organbegrenzten Tumors erbringt der endgültige histologische Befund den Nachweis einer extraprostatatischen Tumorausdehnung am linken lateralen Resektionsrand auf einer Länge von ca. 3 mm. Während sie als behandelnder Urologe bei anderen Patienten mit einer ähnlichen Befundkonstellation früher lediglich eine regelmäßige Kontrolle auf Anzeichen eines Rezidivs durchgeführt haben, haben sie zuletzt vermehrt von Kollegen gehört, dass diese Patienten in solchen Fällen zu einer adjuvanten Strahlentherapie überweisen. Da sie wissen, dass kürzlich eine randomisierte klinische Studie die Effektivität der adjuvanten Strahlentherapie untersucht hat, entscheiden Sie sich, die gegebene Evidenz nachzulesen, um den Patienten besser beraten zu können.

Studienauswahl und Zusammenfassung der Evidenz

Zur Beantwortung der klinischen Frage, ist eine randomisierte kontrollierte Studie mit langfristigem Follow-up geeignet. Um einen entsprechenden Artikel zu finden, wird eine PubMed-basierte Literaturrecherche mit den Suchbegriffen „prosta-

tectomy“, „extraprostatic“, „adjuvant radiotherapy“ und „metastasis“ wie zuvor beschrieben durchgeführt [2]. Die Suchanfrage (04.06.2012) erbringt 5 Treffer. Eine Studie von Thompson et al. [3] beschreibt die Ergebnisse einer gut durchgeführten, randomisierten, prospektiven Studie mit langfristigem Follow-up, in der Männer mit einem pT3N0M0-Prostatakarzinom entweder einer adjuvanten Strahlentherapie oder einer Observation zugeführt wurden. Aufgrund des Studiendesigns darf man erwarten, dass die Ergebnisse lediglich einem kleinen Risiko für Bias unterliegen und daher gut geeignet zur Beantwortung unserer klinischen Frage erscheinen.

Es wurden 214 Männer einer adjuvanten Strahlentherapie und 211 Männer einer Observation zugeführt. Das mediane Follow-up betrug 12,5 Jahre mit dem primären Endpunkt metastasenfrees Überleben. Das Ergebnis ist in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt (■ **Abb. 1**). Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit radikaler Prostatektomie und adjuvanter Strahlentherapie ein signifikant besseres Überleben hatten, als Patienten die lediglich eine radikale Prostatektomie erhielten [Hazard Ratio (HR) =0,71; 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) =0,54–0,94; p=0,016]. Zum adäquaten Verständnis und der Interpretation der Studienergebnisse bedarf es jedoch

Dr. Michael Rink und Dr. Luis A. Kluth waren zu gleichen Teilen an der Manuskripterstellung beteiligt.

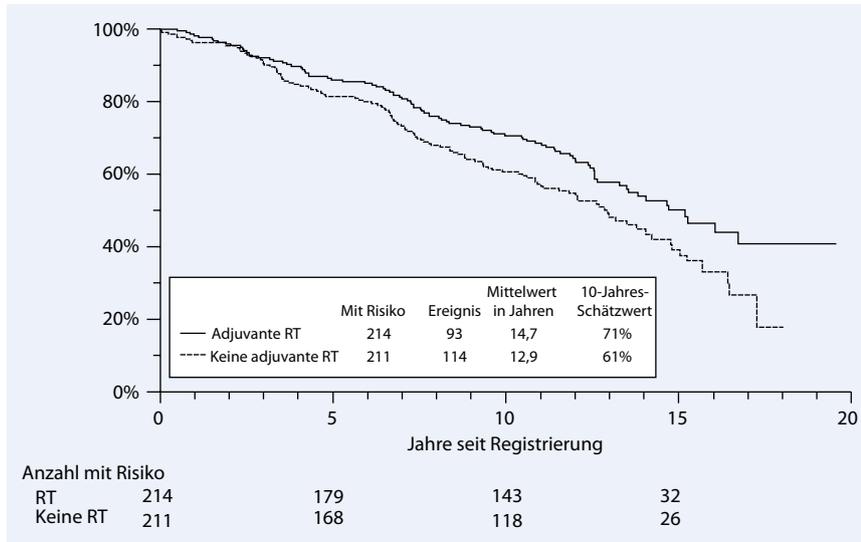


Abb. 1 ▲ Kaplan-Meier-Kurve von 425 pT3N0M0-Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie, die mit adjuvanter Strahlentherapie oder Observation behandelt wurden. (Entnommen aus [3] mit freundl. Genehmigung von Elsevier und des Autors)

einem Grundverständnis der Kaplan-Meier-Analyse.

Was ist eine Kaplan-Meier-Analyse?

Die Kaplan-Meier-Analyse ist eine „Time-to-event-Analyse“ meist kombiniert mit graphischer Darstellung der Ergebnisse als sog. Kaplan-Meier-Kurve. Grundvoraussetzung für diese Analyse ist eine akkurate Zeiterfassung für jeden Studienteilnehmer. Die Zeit wird dabei seriell erfasst, das bedeutet der Eintrittszeitpunkt in die Studie wird als Null definiert (im Gegensatz zur kalendarischen Zeit, die mit einem Datum belegt ist) und bis zum Erreichen des Endpunktes („event“) kontinuierlich, numerisch aufgezeichnet.

Für die eigentliche Kaplan-Meier-Analyse sind mindestens zwei Variablen erforderlich: der Zeitraum vom Studienbeginn bis zum definierten Ereignis („event“) und der Status des Studienteilnehmers am Ende der Erfassungsperiode (Eintritt des Ereignisses, das den Endpunkt definiert, oder Zensur).

Da die Analyse oft zwei oder mehrere Gruppen vergleicht, wird in diesen Fällen zudem der Vergleichsfaktor, der die zu vergleichenden Gruppen definiert, benötigt. Zur Analyse der Daten und Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven erfolgt eine aufsteigende Sortierung nach seriel-

ler Zeit, unabhängig vom tatsächlichen Eintrittsdatum in die Studie. Dadurch wird gewährleistet, dass alle Studienteilnehmer zum Zeitpunkt null beginnen und die längste erfasste Studiendauer für jeden Teilnehmer ausgewertet wird. Zwei mögliche Endpunkte sind für jeden Studienteilnehmer denkbar: 1) der Teilnehmer hat das definierte Ereignis (die Zeit wird nur bis zum Eintritt dieses Ereignisses gewertet) oder 2) der Teilnehmer wird zensiert [4]. Im günstigen Fall hat der Teilnehmer die gesamte Studiendauer abgeschlossen und bis zum Zeitpunkt der Zensur (in diesem Fall Abschluss der Studie) kein Ereignis erlebt.

Da klinische Studien jedoch oft über einen Zeitraum von mehreren Jahren Patienten rekrutieren, ist es insgesamt unwahrscheinlich, dass alle erforderlichen Daten für alle Studienteilnehmer vom Beginn bis zum Abschluss der Studie vorliegen. Zensur bedeutet daher meist, dass bei dem Teilnehmer ein negatives Ereignis für die Studie vorliegt. Grund für eine Zensur kann jegliches Ereignis sein, das zum Studienabbruch zwingt, oder auch dass die erforderlichen Daten nicht erfasst wurden [4].

Überlegungen bei der Auswertung von Kaplan-Meier-Analysen

Einige Überlegungen sollten bei der Beurteilung von Kaplan-Meier-Analysen berücksichtigt werden. Die Kaplan-Meier-Analyse erlaubt es, dass Teilnehmer mit unterschiedlich langem Follow-up Informationen zu einer Studie beisteuern. In der Studie von Thompson et al. [3] z. B. hatten Patienten, die 1997 einer Therapie zugeführt wurden, ein kürzeres Follow-up, als Patienten, die bereits 1988 therapiert wurden [5]. Teilnehmer, die zu einem späteren Zeitpunkt in eine Studie aufgenommen werden, haben per se eine geringere Chance, ein Ereignis zur Studie beizutragen, als Teilnehmern, die ein längeres Follow-up haben. Die Chance, das Ereignis zu bekommen, sollte jedoch bei zensierten und nicht-zensierten Patienten gleich sein [6, 7]. Dieser Aspekt ist besonders bei Studien mit einem langen Erhebungszeitraum zu berücksichtigen. Bei einer Kaplan-Meier-Analyse wird daher auch idealerweise angegeben, wie viele Patienten pro Gruppe zu jedem Zeitpunkt „at risk“ waren und wie viele insgesamt zensiert wurden.

Eine weitere Schwierigkeit stellen Kaplan-Meier-Analysen in Kohorten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit und Anzahl an sog. „competing events“ (konkurrierende Ereignisse) dar [8]. Ein „competing event“ führt zum vorzeitigen Ausschluss eines Teilnehmers aus der Analyse, bevor dieser das eigentlich definierte Ereignis bekommen konnte. Ein Beispiel sind Prostatakarzinompatienten, bei denen der primäre Studienendpunkt karzinomspezifisches Überleben darstellt. Aufgrund des oft sehr langsamen Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom ist das Risiko, dass diese Patienten an einer anderen, nicht karzinomspezifischen (z. B. kardio-vasuklären) Ursache versterben deutlich erhöht. In diesen Fällen kann die Kaplan-Meier-Methode die tatsächliche Überlebenswahrscheinlichkeit überschätzen, so dass eine Competing-risk-Analyse als statistische Technik in Erwägung gezogen werden sollte [6, 10].

Auswertung einer Kaplan-Meier-Analyse

Die Beurteilung einer Kaplan-Meier-Kurve wird anhand der **Abb. 1** passend zum Fallbeispiel erläutert. Die x-Achse stellt die Dauer des Follow-up (0–20 Jahre) dar, auf der y-Achse wird die metastasenfremde Überlebenswahrscheinlichkeit (0–100%) angezeigt. Die Autoren geben akkurat die Anzahl der Ereignisse für den Therapie- und Observationsarm der Studie an und berichten für jeden angegebenen Zeitpunkt (hier alle 5 Jahre) die Anzahl der Patienten, die sich noch in der Analyse befanden und damit dem Risiko ausgesetzt waren, Metastasen zu entwickeln. Darüber hinaus wird das mediane metastasenfremde Überleben für jeden Therapiearm sowie die prozentuale metastasenfremde 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit berichtet. Eine Darstellung der Analyseergebnisse in dieser Form macht die Resultate transparent und verständlich [8].

Da etwa die Hälfte aller Patienten in beiden Therapiearmen kein Ereignis hatte, wurden diese Patienten in der Analyse zensuriert. Das ist akzeptabel, wenn die Zensur unabhängig vom Risiko ein Ereignis zu haben ist, wie zuvor diskutiert. Beim Betrachten der beiden Kurven fällt auf, dass diese ab einem Zeitpunkt von etwa 4 Jahren sich voneinander entfernen, wobei die Kurve des Observationsarms schneller abfällt als die des Strahlentherapiearms. Zur Beurteilung des Unterschieds zwischen beiden Gruppen bedarf es einer statistischen Analyse, um eine konkrete Aussage treffen zu können, ob sich die Gruppen signifikant voneinander unterscheiden, d. h. größer ist als sich per Zufall ergeben könnte. Der hierzu verwendete Test ist der sog. Log-rank-Test. Das Testergebnis wird im Manuskript angegeben und zeigt durch einen p-Wert von 0,016 einen statistisch signifikanten Unterschied an [9].

Eine potentielle Falle in der Auswertung von Kaplan-Meier Analysen stellen insignifikante p-Werte im Log-rank-Test dar. Diese führen nämlich meist irreführender Weise zu der Annahme, dass tatsächlich kein Unterschied existiert. Diese potentiell falsche Schlussfolgerung (Typ-2-Fehler) ist meist durch eine zu geringe

Power der Studie bedingt [11]. Zu einer besseren Beurteilung und Einschätzung von Studienergebnisse ist daher das Konfidenzintervalle hilfreich [9], das ebenfalls im Manuskript von Thompson et al. [3] berichtet wurde.

Die vorhandene Evidenz suggeriert, dass die Anwendung einer adjuvanten Strahlentherapie bei Patienten mit einer extraprostatatischen Ausdehnung eines Prostatakarzinoms mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit für Metastasen einhergeht. Bei der Patientenberatung muss selbstverständlich das Nutzen-Risiko-Potential gegeneinander abgewägt werden. Dazu muss neben dem individuellen Risiko einer Metastasenentwicklung des vorliegenden Prostatakarzinoms (basierend auf den klinischen Parametern sowie histopathologischen Befunden) auch das Risiko von unerwünschten Begleiterscheinungen einer Strahlentherapie abgewägt werden.

Fazit für die Praxis

Die Kaplan-Meier-Analyse ermöglicht eine graphische Darstellung von zeitgebundenen Studienergebnissen insbesondere bei Kohorten mit einem Follow-up unterschiedlicher Länge. Die Präsentation von Ergebnissen in Kaplan-Meier-Kurven ist gängig in therapeutischen und prognostischen urologischen Studien. Ein grundlegendes Verständnis der Interpretation, möglicher Schwierigkeiten und der Einschätzung, wann alternative statistische Verfahren besser angebracht wären, ist essentiell, um die urologische Literatur in der täglichen Praxis verstehen und bewerten zu können. Eine angemessene Bewertung von Kaplan-Meier-Analyseergebnissen kann zu einer besseren Umsetzung dieser in der täglichen Praxis die evidenzbasierte Urologie verbessern.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Rink
Klinik und Poliklinik für Urologie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
mrink@uke.uni-hamburg.de

Urologe 2013 · 52:838–841
DOI 10.1007/s00120-013-3150-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M. Rink · L.A. Kluth · S.F. Shariat · M. Fisch
R. Dahlem · P. Dahm

Kaplan-Meier-Analysen in der urologischen Praxis

Zusammenfassung

Kaplan-Meier-Kurven und Überlebensschätzungen sind gängige Methoden Überlebensdaten in der Medizin zu präsentieren, insbesondere wenn das Follow-up der Studienteilnehmer unterschiedliche Längen besitzt. Unabhängig von Überlebensanalysen werden Kaplan-Meier-Kurven generell auch zur graphischen Darstellung anderer zeitgebundener Ereignisse verwendet. Ein grundlegendes Verständnis der Erstellung, Analyse und Interpretation von Kaplan-Meier-Kurven ist daher von großem Interesse, um eine adäquate Auswertung der urologischen Literatur in der täglichen Praxis sicherzustellen. Dieser Artikel fasst Basisprinzipien der Kaplan-Meier-Analyse sowie mögliche Schwierigkeiten und Varianten zusammen. Ein gutes Verständnis der Interpretation von Kaplan-Meier-Analysen kann zur Verbesserung der evidenzbasierten Urologie beitragen.

Schlüsselwörter

Evidenzbasierte Medizin ·
Competing-risk-Analyse ·
Überlebensschätzungen · Prostatakarzinom

Kaplan-Meier analysis in urological practice

Abstract

Kaplan-Meier curves and estimates of survival are the most common way to present survival data in medicine, especially for cohorts with different lengths of follow-up. Moreover, Kaplan-Meier curves present a frequently used general graphic approach to display time-to-event outcomes. A solid understanding of how Kaplan-Meier curves are generated and how they should be analyzed and interpreted is of great importance to appraise urological literature in daily clinical practice. This article describes the basic principles of Kaplan-Meier analysis, possible variants and pitfalls. Improved knowledge of Kaplan-Meier analysis can help to improve Evidence-based urology and its application in patient care.

Keywords

Evidence-based urology · Competing risk analysis · Estimates of survival · Prostate cancer

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Kaplan EL, Meier P (1958) nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457–481
- Rink M, Kluth LA, Shariat SF et al (2012) Use of pubmed to improve evidence-based medicine in daily urological practice. *Urologe A* 52(3):367–372
- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al (2009) Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 181:956–962
- Rich JT, Neely JG, Paniello RC et al (2010) A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg* 143:331–336
- Roscigno M, Shariat SF, Margulis V et al (2009) Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *J Urol* 181:2482–2489
- Bland JM, Altman DG (1998) Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ* 317:1572
- Scales CD Jr, Peterson B, Dahm P (2006) Interpreting statistics in the urological literature. *J Urol* 176:1938–1945
- Sur RL, Dahm P (2010) Evidence-based urology in practice: Kaplan-Meier analysis. *BJU Int* 105:1360–1362
- Rink M, Kluth LA, Shariat SF et al (2013) Confidence intervals and p-values in urology: Interpretation and misinterpretation. *Urologe A* 52:546–548
- Varadhan R, Weiss CO, Segal JB et al (2010) Evaluating health outcomes in the presence of competing risks: a review of statistical methods and clinical applications. *Med Care* 48:96–105
- Breau RH, Carnat TA, Gaboury I (2006) Inadequate statistical power of negative clinical trials in urological literature. *J Urol* 176:263–266



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.

Juli 2013

München 02.-03.07.2013
Fortbildungsveranstaltung für Endoskopie-Assistenzpersonal
Zweitägiges Seminar rund um das Thema Endoskopie
 Themen: Fachliche und rechtliche Grundlagen der Medizintechnik und der Hygiene, Werkstattbesuch bei PENTAX Medical, Workshop zur maschinellen Aufbereitung sowie Hands-on-Workshop
 Auskunft: Frau Katrin Gerlitz, PENTAX Europe GmbH, Julius-Vosseler-Straße 104, 22527 Hamburg, Fon: +49 (0)40 56192-169, gerlitz.katrin@pentax.de, www.pentaxmedical.de/hygiene

Wien 14.-17.07.2013
STI & AIDS World Congress 2013
 Themen: Sexually transmitted infections, HIV
 Wiss. Leitung: Prof. A. Stary, Prof. T. Quinn
 Auskunft: Frau Alissa McGregor, Vienna Medical Academy, Alser Strasse 4, 1090 Vienna, Österreich, Fon: 0043/1 405138311, stivienna2013@medacad.org, www.stivienna2013.com

September 2013

Düsseldorf 12.-15.09.2013
109. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
 Themen: Vorsorgen, Umsorgen, Nachsorgen
 Wiss. Leitung: Prof. Dr. Ertan Mayatepek
 Auskunft: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Chausseestr. 128/129, 10115 Berlin, Fon: 030-30877790, www.dgkj2013.de

Oktober 2013

Stuttgart 09.-12.10.2013
37. Dreiländertreffen der DEGUM/ÖGUM/SGUM/ 25. EURSON
 Themen: Ultraschall
 Wiss. Leitung: DEGUM - Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
 Auskunft: Frau Astrid Remnitz, INTERPLAN Congress, Meeting & Event Management AG, Kaiser-Wilhelm-Str. 93, 20355 Hamburg, Fon: +49 (0)40 32 50 92 30, a.remnitz@interplan.de

November 2013

St. Gallen 07.11.2013
5. Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium
 Themen: Prostatakarzinom
 Wiss. Leitung: Dr. Morant (CH), PD Prof. Gillessen (CH), Prof. Schmid (CH), PD Dr. Plasswilm (CH)
 Auskunft: judith.eberhardt@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch/dynasite.cfm?dsmid=112402

Hannover 08.-09.11.2013
25. Kongress der Deutschen Kontinenz Gesellschaft e. V.
 Themen: Postoperative Harninkontinenz und Blasenfunktionsstörung: was können wir wie erreichen? – Band oder Burch bei jungen Frauen? – Die persistierende Inkontinenz nach Bandimplantation
 Auskunft: Kongress- und Kulturmanagement, Karl-Liebknecht-Str. 1, 99423 Weimar, Fon: 03643-2468-0, info@kukm.de, www.kukm.de

Augsburg 29.-30.11.2013
endo-update 2013
 Themen: Live-Übertragungen aus dem Klinikum Augsburg, State of the Art Vorträge, Updates & Falldiskussionen
 Wiss. Leitung: Prof. Dr. H. Messmann, Prof. Dr. H.-D. Allescher
 Auskunft: Frau Martina Wiederkrantz, COCS GmbH, Congress Organisation C. Schäfer, Rosenheimer Strasse 145c, 81671 München, Fon: 089 – 89 06 77 - 0, martina.wiederkrantz@coccs.de, www.coccs.de, www.endoupdate.de

Dezember 2013

Münster 04.-07.12.2013
5. DVR-Kongress Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e.V.
 Themen: Andrologie, Endokrinologie, Genetik, Gynäkologie, Reproduktionsmedizin, Urologie
 Wiss. Leitung: Prof. Dr. L. Kiesel, Prof. Dr. S. Kliesch
 Auskunft: INTERPLAN AG, Landsberger Str. 155, 80687 München, Fon: 089/548234-62, info@dvr-kongress.de, www.dvr-kongress.de

Terminankündigung

Möchten Sie eine Veranstaltung ankündigen?
 Bitte tragen Sie Ihre Termine auf www.DerUrologe.de unter „Kongresskalender“ ein. Wir freuen uns auf Ihre Veranstaltungshinweise!

+++ Weitere Termine finden Sie im Internet unter www.DerUrologe.de +++