



**TURUN
YLIOPISTO**

KILPAILEVIEN RISKIEN MALLIT:
VALTIMOIHIN KOHDISTUNEIDEN AVOVERISUONIKIRURGISTEN
TOIMENPITEIDEN KILPAILEVAT JATKODIAGNOOSIT

Topias Koukkula

Pro gradu -tutkielma
Helmikuu 2023

Tarkastajat:

Prof. Kari Auranen
Apul. prof. Henri Nyberg

MATEMATIIKAN JA TILASTOTIETEEN LAITOS

Turun yliopiston laatu­järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO

Matematiikan ja tilastotieteen laitos

TOPIAS KOUKKULA: Kilpailevien riskien mallit:

valtimoihin kohdistuneiden avoverisuonikirurgisten toimenpiteiden kilpailevat jatko-diagnoosit

Pro gradu -tutkielma, s.44.

Tilastotiede

Helmikuu 2023

Elinaika-analyysi on tilastotieteen osa-alue, jossa kiinnostuksen kohteena on määritellyn tapahtuman sattumiseen kuluva aika. Kilpailevien riskien mallit ovat elinaika-analyysin erikoistapaus, jotka soveltuvat tilanteisiin, joissa potentiaalisia päätetapahtumia on enemmän kuin yksi. Verrattuna perinteisiin kaksitilamalleihin, kilpailevien riskien mallikehikolla saadaan realistisempi kokonaiskuva havaintoyksiköiden seuranta-aikojen tapahtumista.

Tässä tutkielmassa sovelletaan kilpailevien riskien malleja valtimoihin kohdistuneiden avoverisuonikirurgisten toimenpiteiden kilpaileviin jatkodiagnooseihin. Tutkielman kilpaileviksi jatkodiagnooseiksi (pätetapahtumiksi) valitaan aivoinfarkti, sydäninfarkti, kallonsisäinen verenvuoto ja krooninen munuaissairaus. Kyseisten päätetapahtumien yhteydestä verisuonikirurgisiin toimenpiteisiin on kirjallisuudessa runsaasti näyttöä, mutta kilpailevien riskien mallien mukaisesti päätetapahtumia ei ole juurikaan vertailtu. Tutkielman aineistona käytetään määritellyin rajauksin Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämää hoitoilmoitusrekisteriä – aineisto kattaa vuosilta 2000–2021 yhteensä 72 838:n eri yksilön tietoja.

Tutkielman soveltavassa osuudessa sovitetaan epäparametrisia, semiparametrisia ja parametrisia tilastollisia malleja. Taustamuuttujina käytetään ikää toimenpiteen hetkellä sekä hoitoonsaapumistapaa hoitajaksoille, jolla toimenpide suoritettiin. Epäparametrisina malleina sovitetaan kumulatiiviset ilmaantuvuusfunktiot ja kumulatiiviset syykohtaiset hasardifunktiot. Semiparametrisina malleina sovitetaan suhteellisten hasardien Coxin malleja ja parametrisina malleina Poisson-regressiomalleja.

Tutkielman tulosten perusteella aivoinfarkti on todennäköisin verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeinen päätetapahtuma koko seuranta-ajan. Lisäksi suurin osa päätetapahtumista sattuu heti seurannan aloituspisteessä. Semiparametristen mallien sovituksessa ongelmaksi nousi kauttaaltaan suhteellisuusoletuksen toteutumattomuus. Tämän ongelman ratkaisemiseksi ja tutkielman tulosten luotettavuuden parantamiseksi voisi toimia kuolinrekisteritietojen hyödyntäminen tutkielman soveltavassa osuudessa.

Asiasanat: elinaika-analyysi, kilpailevien riskien mallit, syykohtaiset hasardit, kumulatiivinen ilmaantuvuusfunktio

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Elinaika-analyysin perusmallit	2
2.1	Määritelmiä	2
2.2	Oikealta sensurointi ja vasemmalta katkaisu	4
2.3	Epäparametrinen uskottavuusfunktio	5
2.3.1	Elinaikafunktioiden epäparametriset estimaattorit	6
2.4	Parametriset ja semiparametriset mallit	7
2.4.1	Uskottavuusfunktio parametrisen mallin tilanteessa	7
2.4.2	Suhteellisten hasardien malli	8
2.4.3	Suhteellisten hasardien Coxin mallin estimointi	9
2.4.4	Ositettu ja erillinen suhteellisten hasardien Coxin malli	10
2.4.5	Aikariippuvat kovariaatit suhteellisten hasardien malleissa . .	10
3	Kilpailevien riskien mallit	11
3.1	Syykohtaiset hasardit, välttöfunktio ja osatiheysfunktio	11
3.2	Epäparametrinen uskottavuusfunktio kilpailevien riskien tilanteessa .	12
3.3	Parametriset mallit – syykohtaisten hasardien uskottavuusfunktio . .	13
3.3.1	Suhteellisten hasardien malli ja osittaisuskottavuus	13
3.4	Kumulatiivinen syykohtainen hasardi ja kumulatiivinen ilmaantuvuus- funktio	14
4	Aineisto, tutkimuskysymykset ja -menetelmät	16
4.1	Hoitoilmoitusrekisteri	16
4.2	Verisuonikirurgiset toimenpiteet ja toimenpiteiden jatkodiagnoosit . .	16
4.3	Aineiston rajaus ja mallinnuksessa käytettävät kovariaatit	17
4.4	Tutkimuskysymykset ja käytettävät menetelmät	21
5	Analyysi	24
5.1	Päätetapahtumien kumulatiiviset ilmaantuvuudet ja kumulatiiviset syykohtaiset hasardit	25
5.2	Suhteellisten hasardien Coxin malli	33
5.3	Poisson-regressio	37
6	Yhteenveto ja pohdinta	40
	Viitteet	45

1 Johdanto

Elinaika-analyysi on tilastotieteen osa-alue, jossa kiinnostuksen kohteena on määritellyn tapahtuman sattumiseen kuuluva aika. Elinaika-aineisto kattaa tyypillisesti havaintoyksiköiden seuranta-ajan ja tiedon, sattuiiko havaintoyksikölle seuranta-ajan puitteissa päätetapahtuma vai ei. Lisäksi aineistossa on monesti mukana taustamuuttujainformaatiota. Perinteinen elinaikamalli on ns. kaksitilamalli, jossa yksilöllä on yksi alku- ja yksi lopputila, ja tapahtuman sattumista mallinnetaan siirtymäintensiteetillä alkutilasta lopputilaan. [6,23]

Reaalimaailman tilanteissa on tyypillistä, että yhden päätetapahtuman sijaan potentiaalisia päätetapahtumia on useampia. Mikäli seurattaisiin vain yhden päätetapahtuman toteutumista, muita mahdollisia päätetapahtumia ei havaittaisi ja realistista kokonaiskuvaava havaintoyksiköiden seuranta-ajoilta ei saataisi. Tällaista useamman mahdollisen päätetapahtuman tilannetta analysoidaan *kilpailevien riskien malleilla* (*competing risks models*). Kilpailevien riskien tilanteessa oletetaan toistensa poissulkevat päätetapahtumat, eli yksilö voi kokea vain yhden kilpailevista päätetapahtumista ja seuranta-aika loppuu kyseisen päätetapahtuman kohtaamiseen. Keskeisenä kiinnostuksen kohteena on kilpailevien päätetapahtumien siirtymäintensiteettien ja todennäköisyyksien estimointi joko parametrisilla tai epäparametrisilla menetelmillä. [4,23,34]

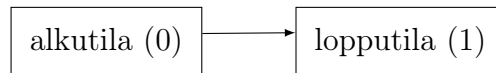
Tässä tutkielmassa sovelletaan kilpailevien riskien malleja valtimoihin kohdistuneiden avoverisuonikirurgisten toimenpiteiden kilpaileviin jatkodiagnooseihin. Toimenpiteitä kutsutaan tutkielmassa myöhemmin verisuonikirurgisiksi toimenpiteiksi. Keskeisenä kiinnostuksen kohteena on selvittää, mikä verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeinen jatkodiagnoosi kohdataan todennäköisimmin. Verisuonikirurgisia toimenpiteitä on tutkittu kirjallisuudessa paljon ja kyseisiin toimenpiteisiin on liitetty lukuisia eri jatkodiagnooseja (ks. esim. [9,27,29]). Tutkielman kilpaileviksi jatkodiagnooseiksi – joita kutsutaan jäljempänä päätetapahtumiksi – valitaan aivoinfarkti, sydäninfarkti, kallonsisäinen verenvuoto ja krooninen munuaissairaus. Kyseisten päätetapahtumien yhteydestä verisuonikirurgisiin toimenpiteisiin on kirjallisuudessa runsaasti näyttöä (ks. esim. [21,32,35,40]). Toisaalta kilpailevien riskien mallin mukaisesti päätetapahtumia ei ole juurikaan vertailtu. Tutkielman aineistona käytetään jäljempänä määritellyin rajauksin Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen ylläpitämää hoitoilmoitusrekisteriä.

Tutkielman luvussa 2 esitellään elinaikamallien teoriaa. Ensiksi taustoitetaan tapoja, joilla lopputilaan siirtymisen ajankohdan jakauma voidaan määrittellä. Lisäksi määritellään elinajan epäparametriset ja parametriset uskottavuusfunktiot. Parametrisien elinaikamallien osalta tarkastellaan erityisesti suhteellisten hasardien Coxin malleja semiparametrisenä menetelmänä. Luvussa 3 laajennetaan teoriapohjaa kilpailevien riskien malleihin. Ensimmäiseksi määritellään syykohtaiset hasardit, tämän jälkeen syykohtaisten hasardien uskottavuusfunktio sekä vastaava epäparametrinen uskottavuusfunktio. Lisäksi käsitellään kumulatiivinen syykohtainen hasardifunktio ja kumulatiivinen ilmaantuvuusfunktio. Luvussa 4 esitellään tutkielmassa käytettä-

vä aineisto sekä tutkimuskysymykset. Lisäksi käsitellään lyhyesti verisuonikirurgiin toimenpiteisiin ja kilpaileviin päätetapahtumiin liittyvää kirjallisuutta. Luvussa 5 sovitetaan epäparametrisia, semiparametrisia ja parametrisia tilastollisia malleja kilpailevien päätetapahtumien mukaisessa tutkimusongelmassa. Luku 6 sisältää analyysin tulosten tulkintaa sekä pohdintaa käytetyistä menetelmistä ja tutkielman aineistosta.

2 Elinaika-analyysin perusmallit

Tässä luvussa käsitellään elinaika-analyysin keskeisiä käsitteitä ja menetelmiä. Luvussa käsitellyt menetelmät pohjautuvat elinaikamalleihin (*survival models*), joissa on yksi alku- ja yksi lopputila ja siirtymä voi tapahtua ainoastaan alkutilasta (0) lopputilaan (1). Mallia kutsutaan kirjallisuudessa myös kaksitilamalliksi (*two-state model*) (ks. esim. [6]). Graafisesti elinaikamalli voidaan esittää kuvan 1 mukaisesti.



Kuva 1: Kaksitilainen elinaikamalli.

Lukujen 2 ja 3 pääasiällisenä lähteenä toimii Kalbfleischin ja Prenticen teos *The Statistical analysis of failure time data* (New York: Wiley, 1980) [23].

2.1 Määritelmiä

Olkoon T positiivinen satunnaismuuttuja, joka kuvaa yksilön lopputilaan siirtymisen ajankohtaa. Elinaika-analyysissä T :n todennäköisyysjakauma määritellään tyyppillisesti kolmella vaihtoehtoisella tavalla: välttöfunktioilla, tiheysfunktioilla tai hasardifunktioilla. Kullakin funktiolla on esitysmuodot jatkuvan ja diskreetin satunnaismuuttujan tapauksessa. Seuraavaksi esitellään kyseiset funktiot ja funktioiden väliset yhteydet.

Tarkastellaan ensiksi jatkuvan satunnaismuuttujan tapausta. Välttöfunktio ajanhetkellä t on

$$S(t) = P(T \geq t), \quad 0 < t < \infty.$$

Välttöfunktion arvo on siis todennäköisyys, että päätetapahtumaa (siirtymää lopputilaan) ei ole sattunut ajanhetkeen t mennessä. Välttöfunktio määritellään nykyisin usein oikealta jatkuvana, jolloin $S(t) = P(T > t)$, mutta tässä tutkielmassa käytetään vasemmalta jatkuvaa versiota [24]. Välttöfunktio $S(t)$ on monotonisesti ei-kasvava funktio ja sille pätevät ominaisuudet $S(0) = 1$ ja $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$. Kertymäfunktio $F(t)$ voidaan ilmaista välttöfunktion avulla: $F(t) = 1 - S(t)$.

Satunnaismuuttujan T tiheysfunktio voidaan esittää kertymä- ja välttöfunktion avulla:

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} = \frac{dF(t)}{dt} = \frac{-dS(t)}{dt}.$$

Hasardifunktio ilmaisee päätetapahtuman intensiteetin astetta ajanhetkellä t ehdolla, että päätetapahtumaa ei ole vielä sattunut ajanhetkeen t mennessä. Hasardifunktio ajanhetkelle t määritellään seuraavasti:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t}}{P(T \geq t)} = \frac{f(t)}{S(t)}. \quad (1)$$

Derivoimissääntöjä noudattaen nähdään, että hasardifunktio $\lambda(t)$ voidaan esittää myös muodossa

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{1}{S(t)} \frac{d}{dt} S(t) = \frac{-d \log S(t)}{dt}. \quad (2)$$

Yhtälöstä (2) nähdään hasardifunktion ja välttöfunktion välinen yhteys. Integroimalla yhtälö (2) ja huomioimalla tieto $S(0) = 1$ saadaan, että välttöfunktio voidaan esittää muodossa $-\log(S(t)) = \int_0^t \lambda(u) du$, josta seuraa, että

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t \lambda(u) du\right). \quad (3)$$

Yhtälöistä (1) ja (3) seuraa, että tiheysfunktio voidaan esittää muodossa

$$f(t) = \lambda(t) \exp\left(-\int_0^t \lambda(u) du\right) = \lambda(t) S(t). \quad (4)$$

Tarkastellaan seuraavaksi diskreetin vastemuuttujan tilannetta. Satunnaismuuttuja T voi nyt saada arvoja $t_1 < t_2 < \dots$, jossa t_j on j :s mahdollinen tapahtuma-aika. Pistetodennäköisyysfunktio aikapisteessä t_j on

$$f(t_j) = P(T = t_j), \quad j = 1, 2, \dots$$

Välttöfunktio ajanhetkellä t on

$$S(t) = \sum_{j: t_j \geq t} f(t_j) = \sum_j f(t_j) I(t_j - t),$$

jossa $I(x)$ on indikaattorifunktio

$$I(x) = \begin{cases} 1, & \text{jos } x \geq 0, \\ 0, & \text{muulloin.} \end{cases}$$

Hasardifunktio aikapisteessä t_j määritellään nyt ehdollisena todennäköisyytenä päätetapahtuman sattumiselle ajanhetkellä t_j :

$$\lambda_j = P(T = t_j | T \geq t_j) = \frac{f(t_j)}{S(t_j)}, \quad j = 1, 2, \dots$$

Verrattuna jatkuvien muuttujien tapauksiin (yhtälöt (3) ja (4)), välttöfunktio ja tiheysfunktio kirjoitetaan nyt

$$S(t) = \prod_{j;t_j < t} (1 - \lambda_j)$$

ja

$$f(t_j) = \lambda_j \prod_{i=1}^{j-1} (1 - \lambda_i). \quad (5)$$

2.2 Oikealta sensurointi ja vasemmalta katkaisu

Elinaika-analyysissä on tyypillistä, että osalle tutkimuksen yksilöistä ei seuranta-ajan kuluessa ehditä havaitsemaan päätetapahtumaa. Tällaisia havaintoja kutsutaan *oikealta sensuroituneiksi* [6]. Tutkimusasetelmassa, jossa on mahdollista oikealta sensuroituminen, jokaiselle yksilölle i oletetaan päätetapahtuma-aika T_i ja sensurointiaika C_i . Tällöin yksilön i havainto on

$$t_i = \min(t_i, c_i), \quad \delta_i = I(t_i \leq c_i),$$

jossa t_i on havaittu seuranta-aika ja δ_i on indikaattorimuuttuja, joka saa arvon 1, mikäli päätetapahtuma havaittiin ja 0 muuten. Kaikkien tutkimuskohortin yksilöiden tapahtuma- ja sensurointi-ajat ovat satunnaisotos $(t_1, c_1), \dots, (t_n, c_n)$. Satunnaismuuttuja T_i noudattaa elinaikajakaumaa $T_i \sim S$, jossa $S(t) = P(T \geq t)$ ja C_i noudattaa sensurointijakaumaa $C_i \sim G$. Perusoletus on, että tapahtuma-aika ja sensurointiaika ovat riippumattomia – tällöin jokainen sensuroitunut yksilö on edustava suhteessa tutkimukseen jäävään yksilöön. Tällaista sensuroitumista kutsutaan *epäinformatiiviseksi oikealta sensuroitumiseksi*. [6,13,34]

Kalbfleisch ja Prentice määrittelivät oikealta sensuroinnin kolme pääasiallista syytä: 1. tutkimuksen päätös, 2. poistuminen tutkimuskohortista kesken tutkimuksen tai 3. kilpailevan päätetapahtuman kohtaaminen [23]. Ensimmäisessä tapauksessa voidaan yleisesti olettaa riippumaton sensurointi, mutta muissa tapauksissa näin ei välttämättä ole. Yksilön poistuessa seurannasta kesken tutkimuksen (vaihtoehto 2), kyseessä on informatiivinen oikealta sensuroituminen, jos esimerkiksi normaalia sairaammat ihmiset jättäytyvät tutkimuksesta pois terveydentilansa vuoksi [34]. Sensuroitumisen informatiivisuutta voidaan arvioida myös aikariippuvilla kovariaateilla, joiden avulla voidaan testata, ovatko sensuroituneet yksilöt jollain tapaa valikoituneita [33]. Lisäksi kaksitilamalleissa oikealta sensuroitumista on mahdollista mallintaa myös hasardifunktiolla $(\lambda_c(t))$, mikä johtaa kilpailevien riskien tilanteeseen. Lopputilaan siirtymisen hasardifunktiota koskeva päättely voidaan tällöin tehdä oletuksella riippumattomasta sensuroinnista. [4]

Tutkimusasetelmassa on myös mahdollista, että jotkut yksilöt tulevat mukaan seurantaan myöhemmällä ajanhetkellä kuin tutkimuksessa käytetyn aikamuuttujan al-

kupiste. Tällaista tilannetta, jossa yksilöstä kertyvää informaatiota kertyy vasta tämän tultua mukaan tutkimukseen, kutsutaan *vasemmalta katkaisuksi*. Yksilöstä, jolla on vasemmalta katkaistu havainto, puhutaan englanniksi usein termillä *late entry*, millä tarkoitetaan tutkimuskohorttiin liittymisen myöhäisyyttä verrattuna ajan nolлахetkeen. Kuten oikealta sensuroinnissa, oletuksena on *epäinformatiivinen vasemmalta katkaisu* eli että kohorttiin myöhemmin liittyvät yksilöt eivät eroa jo siinä mukana olevista. Informatiivinen tilanne syntyy, jos kohorttiin liittyvät yksilöt ovat tavalla tai toisella poikkeavia suhteessa kohortissa mukana olleisiin yksilöihin. [6,13]

2.3 Epäparametrinen uskottavuusfunktio

Seuraavaksi esitellään luvussa 2.1 mainittujen elinaikafunktioiden epäparametrisia estimointimenetelmiä. Epäparametrisuus tarkoittaa, että havaintojen ei oleteta noudattavan mitään tiettyä parametrissa jakaumaa, vaan elinajan estimointiin käytetään ainoastaan aineistosta suoraan saatavaa informaatiota. Muotoillaan ensimmäiseksi elinaikamallin epäparametrinen uskottavuusfunktio diskreetin ajan tilanteessa.

Olkoot $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ päätetapahtuma-aikoja. Tapahtuma-ajat ovat havaintoja jostain elinaikajakaumasta, jonka välttöfunktio on $S(t)$. Oletetaan, että d_j yksilöä kokee päätetapahtuman hetkellä t_j , $j = 1, \dots, k$, ja m_j yksilöä sensuroituu eli välttää päätetapahtuman aikavälillä $[t_j, t_{j+1})$ aikapisteissä t_{j1}, \dots, t_{jm_j} , $j = 0, \dots, k$, jossa $t_0 = 0$ ja $t_{k+1} = \infty$. Olkoon $n_j = (m_j + d_j) + (m_{j+1} + d_{j+1}) + \dots + (m_k + d_k)$ riskijoukon koko juuri ennen ajanhetkeä t_j . Päätetapahtuman todennäköisyys hetkellä t_j on tällöin ¹

$$S(t_j) - \lim_{x \rightarrow 0^+} S(t_j + x).$$

Päätetapahtuman välttötodennäköisyys sensuroitumishetkellä t_{jl} on

$$P(T > t_{jl}) = \lim_{x \rightarrow 0^+} S(t_{jl} + x).$$

Oletamme, että havaittu sensurointiaika t_{jl} kertoo vain sen, että havaitsematon tapahtuma-aika on suurempi kuin t_{jl} . Välttöfunktion $S(t)$ uskottavuusfunktio on tällöin

$$L = \prod_{j=0}^k \left\{ [S(t_j) - \lim_{x \rightarrow 0^+} S(t_j + x)]^{d_j} \prod_{l=1}^{m_j} \lim_{x \rightarrow 0^+} S(t_{jl} + x) \right\}. \quad (6)$$

Kaarisulkujen sisällä ensimmäinen termi ottaa huomioon kaikki ajanhetkellä t_j sattuneet päätetapahtumat ja jälkimmäinen termi ko. ajanhetken ja sitä seuraavan ajanhetken välillä sensuroituneet tapaukset. Lisäksi, kun $t_{jl} \geq t_j$, $\lim_{x \rightarrow 0^+} S(t_{jl} + x)$ maksimoituu kun $\lim_{x \rightarrow 0^+} S(t_{jl} + x) = \lim_{x \rightarrow 0^+} S(t_j + x)$ ($j = 1, \dots, k$, $l = 1, \dots, m_j$) ja $S(t_{0l}) = 1$ ($l = 1, \dots, m_0$).

¹Kalbfleischin ja Prenticen päivitettyssä (2002) teoksessa oletetaan välttöfunktion oikealta jatkuvuus, jolloin päätetapahtuman todennäköisyys on $\lim_{x \rightarrow 0^-} S(t_j + x) - S(t_j)$ [24].

Luvun 2.1 tietojen pohjalta välttöfunktio on

$$S(t_j) = \prod_{l=1}^{j-1} (1 - \lambda_l), \quad (7)$$

jolloin

$$\lim_{x \rightarrow 0^+} S(t_j + x) = \prod_{l=1}^j (1 - \lambda_l). \quad (8)$$

Lausekkeista (7), (8) ja (5) seuraa, että uskottavuusfunktio (6) voidaan kirjoittaa

$$L = \prod_{j=1}^k \left\{ \left[\prod_{l=1}^{j-1} (1 - \lambda_l)^{d_j} \right] \lambda_j^{d_j} \left[\prod_{l=1}^j (1 - \lambda_l)^{m_j} \right] \right\} = \prod_{j=1}^k \lambda_j^{d_j} (1 - \lambda_j)^{n_j - d_j}, \quad (9)$$

jossa n_j on riskijoukon koko ja d_j on päätetapahtumien lukumäärä päätetapahtumajanhetkellä t_j .

Jatkuvan satunnaismuuttujan tilanteessa epäparametrinen uskottavuusfunktio on vastaavasti

$$L = \prod_{j=0}^k \left\{ [S(t_j - \delta_j) - S(t_j + \delta_j)]^{d_j} \prod_{l=1}^{m_j} S(t_{jl} + \delta_j + \Delta) \right\},$$

jossa intervalli $[t_j - \delta_j, t_j + \delta_j)$ on tarkka mittausajankohta. Jotta vältetään päällekkäiset sensurointi- ja tapahtuma-ajankohdat, sensurointiajankohta on Δ :n verran suurempi kuin varsinainen tapahtuma-ajankohta.

2.3.1 Elinaikafunktioiden epäparametriset estimaattorit

Hasardifunktion epäparametrinen estimaattori löydetään maksimoimalla lauseke (9), jolloin seuraa helposti, että $\hat{\lambda}_j = d_j/n_j$. Tällöin välttöfunktion suurimman uskottavuuden estimaattori diskreetissä tilanteessa on

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j} \right) = \prod_{j:t_j < t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right). \quad (10)$$

Tarkastellaan sitten jatkuvan satunnaismuuttujan tilannetta. Olkoon välttöfunktion estimaatti \tilde{S}_δ välillä $[\tilde{S}_\delta(t_j - \delta_j), \tilde{S}_\delta(t_j + \delta_j)]$. Tällöin tilanteessa, jossa $\delta_j \rightarrow 0$ ja $\tilde{S}_\delta(t_j - \delta_j)$ sekä $\tilde{S}_\delta(t_j + \delta_j)$ ovat lausekkeiden (7) ja (8) mukaiset, estimaatti \tilde{S}_δ konvergoituu kohti estimaattorin (10) tuottamaa arvoa.

Edellämuotoilluista yhtälöistä saadaan edelleen johdettua pistetodennäköisyysfunktion suurimman uskottavuuden estimaattori

$$\hat{f}(t_j) = \hat{\lambda}_j \hat{S}(t_j) = \frac{d_j}{n_j} \prod_{l=1}^{j-1} \left(1 - \frac{d_l}{n_l} \right).$$

Välttöfunktion estimaattori (10) on suora yleistys otosvälttöfunktioista tilanteeseen, jossa on sensuroituneita tapahtuma-aikoja. Sen johtivat Kaplan ja Meier vuonna 1958. Tämän vuoksi estimaattoria (10) kutsutaan epäparametriseksi Kaplan-Meier-estimaattoriksi [26]. Varianssiestimaattorin laskemiseksi varianssi johdetaan ensin logaritimuunnokselle $\log \hat{S}(t)$:

$$\widehat{Var}[\log \hat{S}(t)] = \sum_{j;t_j < t} (1 - \hat{\lambda}_j)^{-2} \widehat{Var}(1 - \hat{\lambda}_j) = \sum_{j;t_j < t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}.$$

Tästä seuraa edelleen, että välttöfunktion asymptoottinen varianssiestimaattori on

$$\widehat{Var}[\hat{S}(t)] = \hat{S}^2(t) \sum_{j;t_j < t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}. \quad (11)$$

Lausekkeen (11) mukaista estimaattoria sanotaan Greenwoodin estimaattoriksi [20].

2.4 Parametriset ja semiparametriset mallit

Tässä luvussa esitellään elinaika-aineistoon sovellettavia parametrisia ja semiparametrisia malleja. Elinaika-aineistoon tyypillisesti sovitettuja parametrisia malleja ovat esimerkiksi eksponenttimalli ja Weibull-malli. Tämän tutkielman soveltavassa osuudessa hyödynnetään Coxin suhteellisten hasardien malleja semiparametriseina menetelmänä.

2.4.1 Uskottavuusfunktio parametrisen mallin tilanteessa

Luvussa 2.3 tarkasteltiin elinaikamallin epäparametrasta uskottavuusfunktiota. Parametrisen elinaikamallin uskottavuusfunktio kirjoitetaan seuraavaksi eksponenttimallin pohjalta, josta saadaan johdettua myös Poisson-mallin uskottavuusfunktio.

Oletetaan vakiohasardi eli $\lambda(t) = \lambda$ kaikilla t . Tällöin yhtälön (3) mukaisesti välttöfunktio $S(t) = \exp(-\lambda t)$. Yhtälöstä (4) saadaan tiheysfunktioiksi

$$f(t) = \lambda \exp(-\lambda t),$$

joka on samalla eksponenttimallin tiheysfunktio. Oletetaan, että on havaittu n tapahtumaa eksponenttijakaumasta. Olkoot t_i havaintoaika ja δ_i päätetapahtumaindikaattori yksilölle i . Hasardin λ uskottavuusfunktio voidaan päätetapahtumaindikaattorin avulla kirjoittaa muodossa

$$L(\lambda) = \prod_{i=1}^n \lambda^{\delta_i} \exp(-\lambda t_i).$$

Log-uskottavuusfunktio on

$$\log L(\lambda) = \sum_{i=1}^n \{\delta_i \log \lambda - \lambda t_i\}.$$

Olkoot $D = \sum \delta_i$ päätetapahtumien lukumäärä ja $Y = \sum t_i$ tutkimusjoukossa ker-
tynyt seuranta-aika eli ns. henkilöaika (*person time*). Log-uskottavuus voidaan nyt
esittää muodossa

$$\log L(\lambda) = \{D \log \lambda - \lambda Y\},$$

josta parametrin λ suurimman uskottavuuden estimaatiksi saadaan $\hat{\lambda} = D/Y$.

Eksponenttimallin pohjalta saadaan muotoiltua myös Poisson-mallin odotusarvopa-
rametrin uskottavuusfunktio. Vakiohasardioletuksella eksponenttimallin ja Poisson-
mallin uskottavuusfunktioille pätee seuraava yhteys

$$\text{Exp}(Y; \lambda) = \lambda^D \exp(-\lambda Y) \propto \frac{(\lambda Y)^D \exp(-\lambda Y)}{D!} = \text{Poisson}(D; \lambda Y).$$

Muotoilusta nähdään, että parametrin λ uskottavuusfunktio on verrannollinen sel-
laisen Poisson-mallin uskottavuusfunktioon, jonka odotusarvo on λY . Nähdään myös
selkeästi, että Poisson-mallin intensiteettiparametrin suurimman uskottavuuden es-
timaatti on $\hat{\lambda} = D/Y$ eli täsmälleen sama kuin eksponenttimallissa.

2.4.2 Suhteellisten hasardien malli

Tarkastellaan seuraavaksi suhteellisten hasardien malleja. Olkoot tietyn yksilön ko-
variaattien (eli selittävien muuttujien) vektori \mathbf{x} ja regressioparametrien vektori $\boldsymbol{\beta}$.
Suhteellisten hasardien mallissa hasardifunktio kirjoitetaan seuraavasti

$$\lambda(t; \mathbf{x}) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}), \quad (12)$$

jossa $\lambda_0(t)$ on ns. nurkkahasardifunktio (*baseline hazard function*) ajanhetkellä t .
Nurkkahasardi $\lambda_0(t)$ on hasardi, kun kaikki kovariaatit ovat perustasollaan. Kerroin
 $\exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta})$ ilmaisee hasardisuhteen eli sen, kuinka moninkertainen hasardi on kun ko-
variaatit ovat \mathbf{x} .

Suhteellisten hasardien mallissa oletuksena on, että hasardisuhde on ajan suhteen va-
kio. Tämän oletuksen paikkaansapitävyyttä voidaan tarkastella esimerkiksi Schoen-
feldin residuaalien avulla. Schoenfeldin residuaalit yksilön i kovariaattivektorille \mathbf{x}_i
saadaan laskemalla erotus kovariaattivektorin ja kovariaattivektorin ehdollisen odo-
tusarvon, ehdolla riskijoukko R_i , välillä:

$$\mathbf{r}_i(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \mathbf{x}_i - E(\mathbf{X}_i | R_i).$$

Mikäli suhteellisuusoletus pitää paikkaansa, tällöin $E(\mathbf{r}_i) = 0$ ja \mathbf{r}_i on ajan suhteen
riippumaton. Graafisesti tätä arvioidaan siten, että yli ajan \mathbf{r}_i :n arvojen pitäisi olla
likipitäen nollakeskisiä. [38]

Suhteellisten hasardien mallissa välttöfunktio voidaan kirjoittaa seuraavasti:

$$S(t; \mathbf{x}) = \exp \left[-e^{\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}} \int_0^t \lambda_0(u) du \right] = \left[\exp \left(- \int_0^t \lambda_0(u) du \right) \right]^{\exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta})} = [S_0(t)]^{\exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta})},$$

jossa $S_0(t)$ on nurkkavälttöfunktio, eli välttöfunktio kun kovariaatit ovat perustasol-
laan. Tiheysfunktio on nyt

$$f(t; \mathbf{x}) = \lambda(t; \mathbf{x})S(t; \mathbf{x}) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}) \exp \left[-e^{\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}} \int_0^t \lambda_0(u) du \right].$$

2.4.3 Suhteellisten hasardien Coxin mallin estimointi

Suhteellisten hasardien mallissa pääasiallinen estimointiongelmia liittyy regressiopar-
metrivektorin $\boldsymbol{\beta}$ ja nurkkahasardin $\lambda_0(\cdot)$ estimointiin. Parametrivektorin $\boldsymbol{\beta}$ es-
timointia voidaan lähestyä osittaisuskottavuuden kautta. Osittaisuskottavuus on
englantilaisen tilastotieteilijän David Coxin vuonna 1975 esittämä menetelmä. Ter-
mi osittaisuskottavuus tulee siitä, että parametreja estimoidaessa hyödynnetään ai-
noastaan osaa aineiston informaatiosta – tarkemmin sanottuna informaatiota pääte-
tapahtumahetkiltä. Kun käytetään osittaisuskottavuutta, nurkkahasardia ei tarvitse
erikseen määritellä, vaan se voi olla mielivaltainen. Tämän vuoksi suhteellisten ha-
sardien Coxin malleja kutsutaan semiparametrisiksi. [17]

Seuraavissa muotoiluissa oletetaan, että päätetapahtuma-ajanhetket on järjestet-
ty pienimmästä suurimpaan. Olkoot $t_{(i)}$ järjestyksessä i :s päätetapahtuma-aika ja
 $R(t_{(i)})$ riskijoukko ajanhetkellä $t_{(i)}$. Ehdollinen todennäköisyys, että yksilö (i) kokee
päätetapahtuman ajanhetkellä $t_{(i)}$, ehdolla että riskijoukon koko on $R(t_{(i)})$ ja että
täsmälleen yksi päätetapahtuma tapahtuu ajanhetkellä $t_{(i)}$, on

$$\frac{\lambda(t_{(i)}; \mathbf{x}_{(i)})}{\sum_{l \in R(t_{(i)})} \lambda(t_{(i)}; \mathbf{x}_l)} = \frac{\exp(\mathbf{x}_{(i)}^\top \boldsymbol{\beta})}{\sum_{l \in R(t_{(i)})} \exp(\mathbf{x}_l^\top \boldsymbol{\beta})}.$$

Lauseke ei siis lainkaan riipu nurkkahasardista. Koska päätetapahtumien väliset kes-
tot eivät sisällä informaatiota hasardisuhteista, ne voidaan jättää uskottavuudesta
pois $\boldsymbol{\beta}$ -parametrien estimoinnin kärsimättä. Osittaisuskottavuus parametrille $\boldsymbol{\beta}$ saa-
daan ottamalla tulo kaikkien päätetapahtuma-aikojen yli:

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^k \left(\frac{\exp(\mathbf{x}_{(i)}^\top \boldsymbol{\beta})}{\sum_{l \in R(t_{(i)})} \exp(\mathbf{x}_l^\top \boldsymbol{\beta})} \right).$$

Osittaisuskottavuudessa siis otetaan huomioon vain se parametrivektoria $\boldsymbol{\beta}$ koskeva
informaatio, joka koskee päätetapahtumien järjestystä. Kun osittaisuskottavuuden
avulla on ensin estimoitu $\hat{\boldsymbol{\beta}}$, kumulatiivisen nurkkahasardin Breslow'n estimaattori
on

$$\hat{\Lambda}_0(t) = \sum_{i; t_{(i)} \leq t} \frac{\delta_{(i)}}{\sum_{l \in R(t_{(i)})} \exp(\mathbf{x}_l^\top \hat{\boldsymbol{\beta}})}, \quad (13)$$

jossa $\delta_{(i)}$ on päätetapahtumaindikaattori ajanhetkellä $t_{(i)}$. Nurkkahasardin estimaat-
tori ajanhetkellä $t_{(i)}$ saadaan yhtälöstä (13) muotoon [11]

$$\hat{\lambda}_0(t_{(i)}) = \frac{\delta_{(i)}}{\sum_{l \in R(t_{(i)})} \exp(\mathbf{x}_l^\top \hat{\boldsymbol{\beta}})}.$$

2.4.4 Ositettu ja erillinen suhteellisten hasardien Coxin malli

Luvussa 2.4.2 käsitellyssä suhteellisten hasardien mallissa oletetaan, että kovariaateilla \mathbf{x}_1 ja \mathbf{x}_2 hasardit ovat verrannollisia eli

$$\lambda(t; \mathbf{x}_1) \propto \lambda(t; \mathbf{x}_2), \quad 0 < t < \infty.$$

Joissain tilanteissa on kuitenkin mahdollista, että muuttujassa on sellaisia faktoritasoja, joilla ylläoleva verrannollisuusehto ei toteudu suoraan vaan hasardisuhdetta on parempi tarkastella erikseen muuttujan eri faktoritasoilla. Oletetaan että muuttujalla (kovariaatilla) on q faktoritasoa. Määritellään ositettu suhteellisten hasardien malli yksilölle, joka kuuluu faktoritasoon o , seuraavasti

$$\lambda_o(t; \mathbf{x}) = \lambda_{0o}(t) \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}), \quad o = 1, 2, \dots, q.$$

Muotoilussa sallitaan eriävät nurkkahasardifunktiot $\lambda_{01}(\cdot), \dots, \lambda_{0q}(\cdot)$, jotka ovat kuitenkin edelleen mielivaltaisia. Hasardisuhde parametrivektori $\boldsymbol{\beta}$:n kautta on kuitenkin sama ositteiden välillä. Mikäli tarkasteltaisiin kokonaan erillisiä malleja

$$\lambda_o(t; \mathbf{x}) = \lambda_{0o}(t) \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}_o), \quad o = 1, 2, \dots, q,$$

sekä nurkkahasardi että kovariaattivaikutus olisivat kaikissa faktoritasoissa erilaisia (ks. esim. [34]).

2.4.5 Aikariippuvat kovariaatit suhteellisten hasardien malleissa

Aikariippuvat kovariaatit ovat taustamuuttujia, jotka voivat vaihdella seuranta-ajan kuluessa [16]. Aiemmin yhtälössä (12) määriteltiin suhteellisten hasardien malli

$$\lambda(t; \mathbf{x}) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}),$$

jossa kovariaattivaikutus on ajan suhteen vakio. Aikariippuvien kovariaattien tapauksessa malli on muotoa

$$\lambda(t; \mathbf{x}(t)) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}^\top(t) \boldsymbol{\beta}).$$

Hasardisuhde on siis riippuvaa ajanhetkestä t kovariaattivektorin $\mathbf{x}(t)$ kautta. Suhteellisten hasardien mallissa osittaisuskottavuus parametrivektorille $\boldsymbol{\beta}$ aikariippuvien kovariaattien tapauksessa on

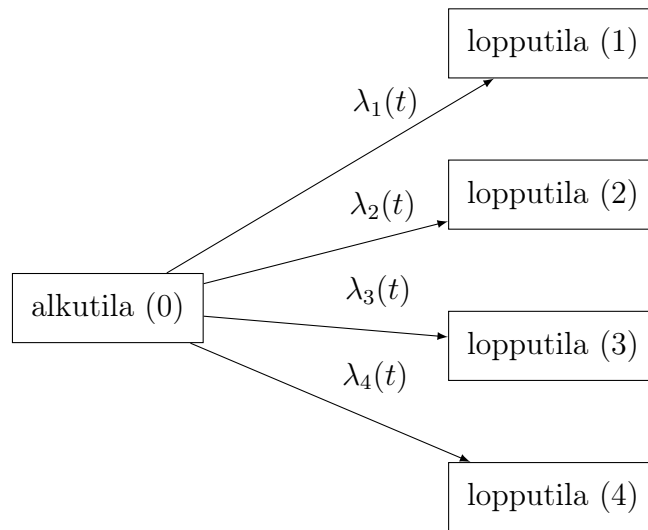
$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^k \frac{\exp(\mathbf{x}_{(i)}^\top(t_{(i)}) \boldsymbol{\beta})}{\sum_{l \in R(t_{(i)})} \exp(\mathbf{x}_l^\top(t_{(i)}) \boldsymbol{\beta})},$$

joka siis ottaa huomioon, että päätetapahtuman sattuessa suhteellisuuslauseke riippuu ajanhetkestä $t_{(i)}$.

3 Kilpailevien riskien mallit

Tähän asti on tarkasteltu malleja, joissa on vain yksi mahdollinen päätetapahtuma. Reaalimaailman tilanteissa on kuitenkin tyypillistä, että päätetapahtumia voi olla useampia kuin yksi. Tässä luvussa käsitellään tilanteita, joissa mahdollisia päätetapahtumia on useita, mutta yksilön on mahdollista kokea niistä vain yksi. Tällaisiin tilanteisiin sovellettavia malleja kutsutaan *kilpailevien riskien malleiksi* (*competing risks models*).

Kilpailevien riskien malli voidaan graafisesti esittää kuvan 2 mukaisella tavalla. Kuvan mukaisessa tilanteessa alkutilasta (0) on mahdollista siirtyä johonkin neljästä kilpailevasta lopputilasta (j), $j = 1, \dots, 4$.



Kuva 2: Kilpailevien riskien malli.

Kilpailevien riskien malli voidaan nähdä nk. Markov-prosessina, jossa on yksi alkutila ja useampi absorvoiva lopputila. Siirtymäintensiteetti kulloiseenkin lopputilaan on syykohtainen hasardi $\lambda_j(t)$ – syykohtaisia hasardeja on yhtä monta kuin on mahdollisia lopputiloja. Kiinnostuksen kohteena on yhteisjakauma (T, J) , jossa T on elinajan satunnaismuuttuja ja J on päätetapahtumatyyppi. [4]

3.1 Syykohtaiset hasardit, välttöfunktio ja osatiheysfunktio

Tässä luvussa määritellään luvun 2.1 tapaan peruskäsitteet kilpailevien riskien tilanteessa. Määriteltävät funktiot ovat samat kuin kaksitilamallissa (välttöfunktio, tiheysfunktio ja hasardifunktio), mutta niiden muotoilu on erilainen. Funktiot esitetään seuraavassa ainoastaan jatkuvan muuttujan tilanteessa. Muotoilussa oletetaan, että mallissa on kovariaattivektori \mathbf{x} .

Kilpailevien riskien mallin syykohtaiset hasardit ovat

$$\lambda_j(t; \mathbf{x}) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + \Delta t, J = j | T \geq t; \mathbf{x})}{\Delta t},$$

kaikille $j = 1, \dots, m$, jossa m on mahdollisten päätetapahtumien lukumäärä. Syykohtainen hasardi $\lambda_j(t; \mathbf{x})$ kuvaa siis päätetapahtuman j hetkellistä intensiteettiä ajanhetkellä t ehdolla, että mikään päätetapahtuma ei ole sattunut ajanhetkeen t mennessä. Kokonaishasardi on syykohtaisten hasardiensa summa:

$$\lambda(t; \mathbf{x}) = \sum_{j=1}^m \lambda_j(t; \mathbf{x}).$$

Välttöfunktio on

$$S(t; \mathbf{x}) = \exp \left[- \int_0^t \sum_{j=1}^m \lambda_j(u; \mathbf{x}) du \right] = \exp \left[- \int_0^t \lambda(u; \mathbf{x}) du \right].$$

Tämä on yksinkertaisesti todennäköisyys, että yksilö on välttänyt kaikki m päätetapahtumaa ajanhetkeen t mennessä. Toisaalta syykohtaisella välttöfunktioilla

$$S_j(t; \mathbf{x}) = \exp \left[- \int_0^t \lambda_j(u; \mathbf{x}) du \right] \quad (14)$$

ei ole mielekästä (todennäköisyys)tulkintaa, kun $m > 1$. Tähän palataan luvussa 3.4.

Päätetapahtuman j osatiheysfunktio määritellään

$$\begin{aligned} f_j(t; \mathbf{x}) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + \Delta t, J = j | \mathbf{x})}{\Delta t} = \lambda_j(t; \mathbf{x}) S(t; \mathbf{x}) \\ &= \lambda_j(t; \mathbf{x}) \exp \left[- \int_0^t \sum_{j=1}^m \lambda_j(u; \mathbf{x}) du \right]. \end{aligned} \quad (15)$$

Lauseke (15) on tulo todennäköisyydestä, että yksilö välttää kaikki päätetapahtumat ajanhetkeen t mennessä, ja päätetapahtuman j ehdollisesta intensiteetistä (hasardista) ajanhetkellä t .

3.2 Epäparametrinen uskottavuusfunktio kilpailevien riskien tilanteessa

Seuraavaksi esitellään luvun 2.3 tapaan kilpailevien riskien mallin epäparametrinen uskottavuusfunktio diskreetissä tilanteessa. Olkoot $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ tutkimuskohortissa havaitut päätetapahtuma-ajat. Oletetaan, että päätetapahtumia j sattuu d_{ji} kappaletta ajanhetkellä t_i . Kilpailevien riskien tilanteessa uskottavuusfunktio voidaan tällöin muotoilla

$$L = \prod_{j=1}^m \left(\prod_{i=1}^k \left\{ [S_j(t_i) - \lim_{x \rightarrow 0^+} S_j(t_i + x)] \prod_{\substack{v=1 \\ v \neq j}}^m S_v(t_i) \right\}^{d_{ji}} \prod_{l=1}^{C_i} \lim_{x \rightarrow 0^+} S_j(t_{il} + x) \right),$$

jossa t_{i1}, \dots, t_{iC_i} ovat aikapisteen t_i ja seuraavan päätetapahtuma-aikapisteen välillä sattuneiden sensuroitumisten ajat. Uskottavuusfunktion ensimmäinen tekijä sisältää komponentit päätetapahtuman j intensiteetille ajanhetkellä t_i ja kaikkien muiden $m - 1$ päätetapahtuman välttämiseksi samalla ajanhetkellä. Muotoilu sallii, että kohortissa voi olla useampi päätetapahtuma samalla ajanhetkellä, vaikka tietty yksilö voi kohdata vain yhden päätetapahtuman.

Jatkuvan satunnaismuuttujan tilanteessa uskottavuus saadaan ylläolevan lausekkeen pohjalta muotoiltua samalla tapaa kuin luvussa 2.3. Muotoilemalla uskottavuus edellämainitun luvun tapaan hasardeilla saadaan, että päätetapahtumalle j syykohtaisen hasardin suurimman uskottavuuden estimaattori on $\hat{\lambda}_{ji} = d_{ji}/n_i$, jossa n_i on riskijoukon koko ajanhetkellä t_i . Kilpailevien riskien tilanteessa riskijoukkoon n_i kuuluvat siis ne yksilöt, joille mikään päätetapahtuma (tai sensurointi) ei ole sattunut ajanhetkeen t_i mennessä.

3.3 Parametriset mallit – syykohtaisten hasardien uskottavuusfunktio

Tarkastellaan seuraavaksi syykohtaisten hasardien uskottavuusfunktiota parametrisessa mallissa. Oletetaan, että n :n yksilön muodostama aineisto on $(t_i, \delta_{ji}, j_i, \mathbf{x}_i)$, $i = 1, \dots, n$, jossa t_i on havaittu seuranta-aika, δ_{ji} päätetapahtumaindikaattori päätetapahtumalle j , j_i päätetapahtumatyyppi ($j = 1, \dots, m$) ja \mathbf{x}_i yksilön i kovariaatti/kovariaatit. Oletetaan myös epäinformatiivinen sensurointi. Syykohtaisten hasardien uskottavuusfunktio on tällöin

$$\begin{aligned} L(\lambda_1, \dots, \lambda_m; \{t_i\}, \{\mathbf{x}_i\}, \delta_{ji}) &= \prod_{j=1}^m \left(\prod_{i=1}^n \{[\lambda_{j_i}(t_i; \mathbf{x}_i)]^{\delta_{ji}} S(t_i; \mathbf{x}_i)\} \right) \\ &= \prod_{j=1}^m \left(\prod_{i=1}^n \left\{ [\lambda_{j_i}(t_i; \mathbf{x}_i)]^{\delta_{ji}} \prod_{j=1}^m \exp \left[- \int_0^{t_i} \lambda_j(u; \mathbf{x}_i) du \right] \right\} \right). \end{aligned}$$

Kunkin yksilön kontribuutio on osatiheysfunktio, kun $\delta_{ji} = 1$. Muussa tapauksessa eli kun $\delta_{ji} = 0$, yksilön lauseke on todennäköisyys, että mikään päätetapahtuma ei ole sattunut ennen sensuroitumista.

3.3.1 Suhteellisten hasardien malli ja osittaisuskottavuus

Suhteellisten hasardien malli syykohtaisille hasardeille muotoillaan seuraavasti:

$$\lambda_j(t; \mathbf{x}_i) = \lambda_{0j}(t) \exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta}_j), \quad j = 1, \dots, m.$$

Oletetaan siis, että sekä nurkkahasardi $\lambda_{0j}(\cdot)$ että regressioparametrivektori $\boldsymbol{\beta}_j$ voivat olla erilaisia kullekin päätetapahtumatyypille. Regressioparametrivektori $\boldsymbol{\beta}_j$:n uskottavuusfunktio on nyt

$$L(\boldsymbol{\beta}_j; \{t_i\}, \{\mathbf{x}_i\}, \delta_{ji}) \propto \prod_{i=1}^n \left\{ [\lambda_{0j_i}(t_i) \exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta}_j)]^{\delta_{ji}} \prod_{j=1}^m \exp \left[- \int_0^{t_i} \lambda_{0j_i}(u) du \right]^{\exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta}_j)} \right\}.$$

Parametrivektorien β_1, \dots, β_m osittaisuskottavuus on puolestaan

$$L(\beta_1, \dots, \beta_m) = \prod_{j=1}^m \prod_{i=1}^{k_j} \left(\frac{\exp(\mathbf{x}_{ji}^\top \beta_j)}{\sum_{l \in R(t_{ji})} \exp(\mathbf{x}_l^\top \beta_j)} \right). \quad (16)$$

Yhtälössä (16) jokaiselle j päätetapahtumalle on k_j kappaletta päätetapahtumakkoja, $j = 1, \dots, m$. Yhtälö sallii myös useammat samanaikaiset päätetapahtumat eri päätetapahtumatyypeille.

3.4 Kumulatiivinen syykohtainen hasardi ja kumulatiivinen ilmaantuvuusfunktio

Tässä luvussa käsitellään tutkielman soveltavassa osuudessa käytettävien epäparametristen menetelmien eli kumulatiivisen syykohtaisen hasardin ja kumulatiivisen ilmaantuvuusfunktion estimointia. Kumulatiivinen syykohtainen hasardifunktio on

$$A_j(t) = \int_0^t \lambda_j(u) du, \quad j = 1, \dots, m. \quad (17)$$

Kumulatiivinen syykohtainen hasardi on siis kumulatiivinen intensiteetti määritellylle päätetapahtumalle ajanhetkeen t mennessä. Funktion (17) epäparametrisena estimaattorina voidaan käyttää Nelson-Aalen estimaattoria [2,31]. Päätetapahtumalle j estimaattori on

$$\hat{A}_j(t) = \sum_{i; t_i \leq t} \frac{d_{ji}}{n_i}. \quad (18)$$

Estimaattorissa (18) tapahtuman sattumisen intensiteetti ajanhetkellä t_i riippuu riskijoukon koosta n_i , joten päätetapahtuman j kumulatiivinen hasardi riippuu myös muista päätetapahtumista, toisin sanoen niiden sattumisesta.

Kumulatiivisen syykohtaisen hasardin lisäksi toinen usein käytetty epäparametrinen menetelmä kilpailevien riskien tilanteessa on kumulatiivinen ilmaantuvuusfunktio (*cumulative incidence function*). Kumulatiiviset ilmaantuvuudet ovat kilpailevien riskien osajakaumia:

$$I_j(t) = P(T \leq t, J = j) = \int_0^t f_j(u) du = \int_0^t \lambda_j(u) S(u) du, \quad j = 1, \dots, m.$$

Ylläolevaa kutsutaan kirjallisuudessa myös marginaaliseksi päätetapahtumatodennäköisyydeksi (*marginal failure probability*) [4]. Päätetapahtuman j kumulatiivisen ilmaantuvuusfunktion arvo hetkellä t on todennäköisyys kohdata ko. tapahtuma ajanhetkeen t mennessä. Kumulatiivisen ilmaantuvuuden epäparametrinen estimaattori päätetapahtumalle j on [34]

$$\hat{I}_j(t) = \sum_{i; t_i \leq t} \frac{d_{ji}}{n_i} \hat{S}(t_i), \quad (19)$$

jossa

$$\hat{S}(t_i) = \prod_{j=1}^m \prod_{l=1}^{i-1} \left(1 - \frac{d_{jl}}{n_l}\right).$$

Kumulatiivisen ilmaantuvuusfunktion varianssiestimaattori saadaan johdettua delta-menetelmällä. Päätetapahtumalle j varianssiestimaattori on

$$\begin{aligned} \text{Var}(\hat{I}_j(t)) = \sum_{i:t_i \leq t} \left\{ [\hat{I}_j(t) - \hat{I}_j(t_i)]^2 \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)} + [\hat{S}(t_i)]^2 \frac{n_i - d_{ji}}{n_i^3} \right. \\ \left. - 2[\hat{I}_j(t) - \hat{I}_j(t_i)][\hat{S}(t_i)] \frac{d_{ji}}{n_i^2} \right\}. \end{aligned} \quad (20)$$

Estimaattorin (20) suora hyödyntäminen voi johtaa luottamusväleihin, jotka ovat välin $[0, 1]$ ulkopuolella. Tämän ongelman ratkaisemiseksi kumulatiiviselle ilmaantuvuusfunktiolle voidaan tehdä $\log(-\log)$ -muunnos. Kumulatiivisen ilmaantuvuusfunktion $\log(-\log)$ -muunnoksen keskivirhe on

$$SE(\log(-\log(\hat{I}_j(t)))) = \frac{SE(\hat{I}_j(t))}{\hat{I}_j(t)[\log(\hat{I}_j(t))]},$$

jossa $SE(\hat{I}_j(t))$ on estimaattorin (20) neliöjuuri. 95 %:n luottamusvälin ala- ja ylärajoiden piste-estimaatit ovat tällöin $(\exp(-\exp(L)), \exp(-\exp(U)))$, jossa

$$\begin{aligned} L &= \log(-\log(\hat{I}_j(t))) - z_{1-0.05/2} SE(\log(-\log(\hat{I}_j(t)))), \\ U &= \log(-\log(\hat{I}_j(t))) + z_{1-0.05/2} SE(\log(-\log(\hat{I}_j(t))), \end{aligned}$$

jossa $z_{1-0.05/2}$ on standardinormaalijakauman 97,5:s persentiili. [24]

Kumulatiivinen ilmaantuvuusfunktio palautuu muotoon $1 - \hat{S}(t)$, kun $m = 1$. Goo-ley ym. osoittivat muutosestimaattien avulla, että muutokset kumulatiivisessa ilmaantuvuusfunktiossa ja Kaplan-Meier -estimaattorissa ovat identtisiä, kunnes ensimmäinen kilpaileva päätetapahtuma sattuu. Käytännössä kilpailevien päätetapahtumien tilanteessa Kaplan-Meier -estimaattori kohtelee niitä yksilöitä, jotka ovat jo kokeneet kilpailevan päätetapahtuman siten, että kyseiset yksilöt ovat vielä riskijoukossa ja voisivat kokea päätetapahtuman. Tämän vuoksi Kaplan-Meier -estimaattori aliestimoi päätetapahtuman välttötodennäköisyyttä – harha on sitä suurempi, mitä todennäköisempi kilpaileva päätetapahtuma on. Tämän takia kilpailevien riskien tilanteessa epäyhtälö $1 - \hat{S}_j(t) \geq \hat{I}_j(t)$ pätee aina ja funktiolla (14) ei ole mielekästä todennäköisyystulkintaa. [19]

Kilpailevien riskien tilanteessa ei ole yksi-yhteen -suhdetta syykohtaisen hasardin ja kumulatiivisen ilmaantuvuuden välillä. Kun kumulatiivista ilmaantuvuutta lasketaan, myös syykohtaiset hasardit tulee huomioida, sillä kumulatiivinen ilmaantuvuus yhdelle päätetapahtumalle riippuu myös muista syykohtaisista hasardeista. Lisäksi on huomioitava, että kumulatiivisen ilmaantuvuusfunktion suhde kovariaatteihin ei ole sama kuin syykohtaisen hasardin suhde kovariaatteihin, sillä ensimmäinen riippuu kovariaattien lisäksi myös syykohtaisista kilpailevista tapahtumista. [5]

4 Aineisto, tutkimuskysymykset ja -menetelmät

Tässä luvussa esitellään tutkielman aineisto, aineiston rajausta, tutkimuskysymykset ja sovellettavat tilastolliset mallit.

4.1 Hoitoilmoitusrekisteri

Tutkielmassa käytettävä aineisto on Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämä hoitoilmoitusrekisteri (Hilmo). Hoitoilmoitusrekisteri koostuu kolmesta eri osasta: sosiaalihuollon hoitoilmoitusrekisteristä (sosiaali-Hilmo), terveydenhuollon hoitoilmoitusrekisteristä (terveys-Hilmo) sekä perusterveydenhuollon ja avohoidon – mukaan lukien työterveyshuolto ja kotihoito – hoitoilmoitusrekisteristä (Avohilmo). Tässä tutkielmassa käytetään terveys-Hilmoa, johon on kerätty terveydenhuollon vuodeosastohoidon ja päiväkirurgian tietoja sekä vuodesta 1998 eteenpäin julkisen erikoissairaanhoidon avohoidon tietoja. Terveydenhuollon hoitoilmoitusrekisteri on otettu käyttöön vuonna 1994, jolloin se korvasi aiemmin vuosina 1969–1993 käytössä olleen hoitoilmoitusrekisterin.

Terveydenhuollon hoitoilmoitusrekisterissä havaintoyksikkö on hoitojakso tai -käynti. Aineisto sisältää tietoja potilaan hoidon alkamisesta ja päättymisestä, diagnooseista, toimenpiteistä sekä muista hoitoon liittyvistä oleellisista seikoista, kuten asiakkaan iästä, sukupuolesta ja hoitoonsaapumistavasta. Hoitoilmoitusrekisterin dimensio on 9 633 875 riviä ja 311 muuttujaa. Kokonaisuudessaan aineisto sisältää 2 800 341:n eri yksilön tietoja. [3,22]

4.2 Verisuonikirurgiset toimenpiteet ja toimenpiteiden jatko-diagnoosit

Käytännön tutkimuskysymyksenä on valtimoihin kohdistuneiden avoverisuonikirurgisten toimenpiteiden kilpailevat jatko-diagnoosit. Verisuonikirurgisiin toimenpiteisiin liittyvää tutkimuskirjallisuutta on runsaasti. Kirjallisuus käsittelee erityisesti ennen operaatiota tunnistettujen (preoperatiivisten) riskitekijöiden vaikutusta verisuonikirurgisten toimenpiteiden aikaisiin (perioperatiivisiin) diagnooseihin. Lisäksi tutkimus on keskittynyt siihen, miten erilaiset pre- ja perioperatiivisessa vaiheessa tunnistetut riskitekijät vaikuttavat verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeiseen kuolleisuuteen ja jatko-diagnoosien ilmaantuvuuteen. [9,27,29] Kirjallisuudessa on raportoitu verisuonikirurgisille toimenpiteille lukuisia eri jatko-diagnooseja. Tämän tutkielman soveltavaan osuuteen valitaan neljä kilpailevaa jatko-diagnoosia: aivoinfarkti, sydäninfarkti, kallonsisäinen verenvuoto ja krooninen munuaissairaus.

Aivoinfarktin diagnoosikoodeihin kuuluvat vuodesta 1996 lähtien käytössä olleella ICD-10 luokituskoodistolla kaikki I63-alkuiset koodit. Aivoinfarkti tai aivohalvaus on äkillinen infarkti, jossa aivokudosta tuhoutuu verenkierron häiriintymisen vuoksi. Sydäninfarkteihin kuuluvat kaikki I21-alkuiset diagnoosikoodit. Sydäninfarkti on äkillisen hapenpuutteen aiheuttama vaurio sydänlihaksessa, tyypillisimpänä syytekijänä sepelvaltimotaudin aiheuttama sepelvaltimon tukos. Kallonsisäisiin verenvuo-

toihin luokitellaan I60-alkuiset diagnoosit – kyseessä on tyypillisesti jonkun sairau-
den tai vamman aiheuttama verenvuoto kallonsisäisissä verisuonissa. Krooninen mu-
nuaisten vajaatoiminta kattaa N18-alkuiset diagnoosikoodit, ja näihin luokitellaan
yleisesti kaikenlaiset munuaisten vajaatoimintaan liittyvät sairaudet. [8,28,36,37]

Yllämainittujen diagnoosien ja verisuonikirurgisten toimenpiteiden väliseen yhtey-
teen on saatavilla runsaasti tutkimuskirjallisuutta. Kirjallisuus on kuitenkin pää-
asiassa keskittynyt siihen, mitkä taustatekijät selittävät verisuonikirurgisten toi-
menpiteiden aikaisia tai jälkeisiä diagnooseja ja kuolleisuutta. Varsinaisesti tässä
tutkielmassa kiinnostuksen kohteena olevien jatkodiagnoosien vertailua kilpailevien
riskien mallin mukaisesti ei juurikaan löydy tutkimuskirjallisuudesta. Kroonisen mu-
nuaistaudin osalta tutkimuksia on tehty peri- ja preoperatiivisesta riskifaktorinäkö-
kulmasta selittämään verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeistä kuolleisuutta (ks.
esim. [7,21]). Kallonsisäisten verenvuotojen osalta kirjallisuus on keskittynyt siihen,
mitkä taustamuuttajat selittävät verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeistä kallonsi-
säistä verenvuotoa (ks. esim. [25,32]). Aivoinfarktien osalta tutkimus on keskittynyt
perioperatiivisten aivoinfarktien kuolleisuusanalyysiin (ks. esim. [35]) sekä siihen,
mitkä taustamuuttajat selittävät postoperatiivisten aivoinfarktien ilmaantuvuutta
(ks. esim. [12,39]). Sydäninfarkteista tutkimuskirjallisuutta löytyy niin ikään siitä,
mitkä taustamuuttajat selittävät peri- ja postoperatiivisten sydäninfarktien ilmaan-
tuvuutta (ks. esim. [10,40]).

Jatkossa kiinnostuksen kohteena olevia toimenpiteitä eli valtimoihin kohdistuneita
ta avoverisuonikirurgisia toimenpiteitä kutsutaan lyhyesti *verisuonikirurgiseksi toi-
menpiteeksi*. Hoitojaksoa, jolla edellämainittu verisuonikirurginen toimenpide suori-
tettiin, kutsutaan tästä eteenpäin *verisuonikirurgiseksi toimenpidehoitojaksoksi*. Kil-
pailevia jatkodiagnooseja (aivoinfarkti, sydäninfarkti, kallonsisäinen verenvuoto ja
krooninen munuaissairaus) kutsutaan jäljempänä *päätetapahtumiksi* ja hoitojaksoa,
jolla jokin kilpaileva päätetapahtuma diagnosoitiin, kutsutaan *päätetapahtumahoit-
tojaksoksi*.

4.3 Aineiston rajaus ja mallinnuksessa käytettävät kovariaa- tit

Aineiston muodostaminen aloitettiin hakemalla hoitoilmoitusrekisteristä kaikki hoi-
tojaksot tai -käynnit, joilla oli tehty jokin veri- ja imusuonistoon (P*) kohdistu-
nut toimenpide – toimenpiteiden rajauksessa huomioitiin pelkästään päätoimenpi-
demuuttuja. Näistä toimenpiteistä poissuljettiin radiologiset (PA1*-9*), laskimoki-
rurgiset (PH*) ja imusuonikirurgiset (PJ*) toimenpiteet. Lisäksi poissuljettiin pie-
net uusintaleikkaukset ja muu pieni diagnostinen verisuonikirurgia (PW* ja PX*).
Edellä ”*”-merkintä kattaa kaikki kyseisellä koodistolla alkavat toimenpiteet – var-
sinainen toimenpidekoodi voi siis olla pidempi kuin kaksi- tai kolmimerkkinen. Pois-
sulun jälkeen toimenpiteet kattavat valtimoihin kohdistuneet avoverisuonikirurgiset
toimenpiteet, joita tästä eteenpäin kutsutaan siis yleiskäsitteellä verisuonikirurgisik-
si toimenpiteiksi (ks. luku 4.2). Aineisto rajattiin vuosien 2000–2018 hoitojaksoihin
ja jokaiselta potilaalta valittiin aineistoon kyseiseltä aikaväliltä potilaan ajallisesti

ensimmäinen hoitojakso, jolla verisuonikirurginen toimenpide oli suoritettu.

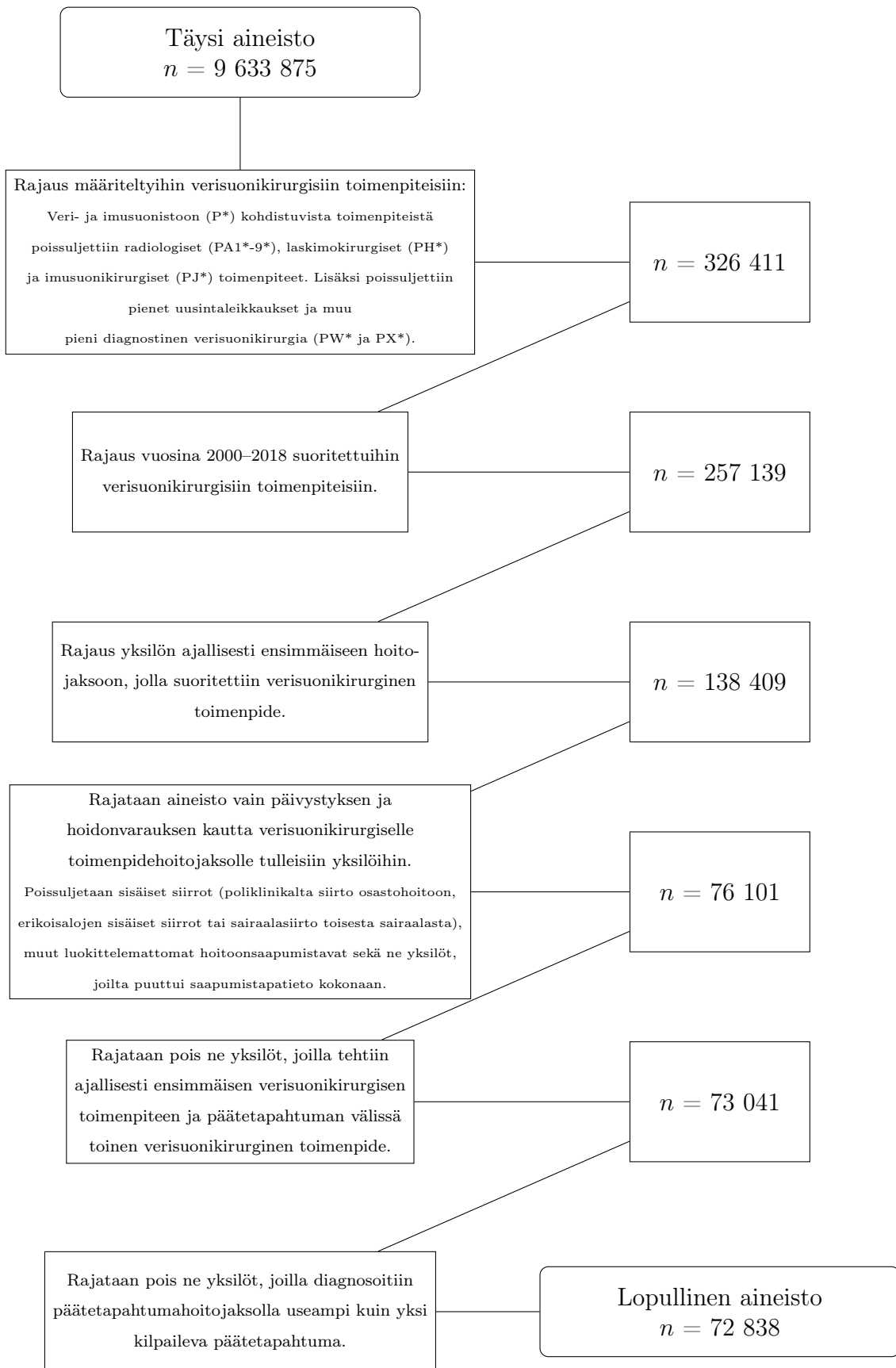
Mallinnuksessa kovariaatteina käytetään potilaan ikää verisuonikirurgisella toimenpidehoitojaksolla sekä hoitoonsaapumistapaa kyseiselle hoitojaksolle. Hoitoonsaapumistavan osalta aineisto rajattiin vain päivystyksen ja hoidonvarauksen kautta verisuonikirurgiselle toimenpidehoitojaksolle tulleisiin potilaisiin. Saapumistavan osalta poissuljettiin näin ollen sisäiset siirrot (poliklinikalta siirto osastohoitoon, erikoisalojen sisäiset siirrot tai sairaalasiirto toisesta sairaalasta), muut luokittelemattomat hoitoonsaapumistavat sekä ne yksilöt, joilta puuttui kokonaan saapumistapatieo. Ikä käsitellään luokiteltuna muuttujana ($\{18-40, 41-60, 61-80, 80+\}$), mutta tämän osalta aineistoon ei tehty rajauksia.

Kilpaileviksi päätetapahtumiksi valittiin jo edellä mainitut aivoinfarkti, sydäninfarkti, kallonsisäinen verenvuoto ja krooninen munuaissairaus. Hakukriteerissä huomioitiin aineiston kymmenen ensimmäistä diagnoosimuuttujaa. Toisin sanoen: mikäli hoitojaksolla kymmenessä ensimmäisessä diagnoosimuuttujassa oli yhdessäkin jokin kriteerit täyttävä diagnoosikoodi, kyseinen hoitojakso sisällytettiin tässä vaiheessa aineistoon. Päätetapahtuman ajankohdaksi määriteltiin kyseisen hoitojakson alkamisajankohta. Koska yksittäisellä potilaalla saattoi olla useampia päätetapahtumahoitojaksoja, aineistoon huomioitiin vuosien 2000–2021 väliltä potilaan ajallisesti ensimmäinen verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeinen päätetapahtumahoitojakso. Näiden päätetapahtumahoitojaksojen ajankohdat ja ajankohtien päätetapahtuma(t) yhdistettiin verisuonikirurgisiin toimenpidehoitojaksoihin rajattuun aineistoon yksilön tunnistenumeron mukaisesti. Seuranta-aika alkoi täten verisuonikirurgisen toimenpidehoitojakson alkamisajankohdasta ja päättyi kunkin yksilön ajallisesti ensimmäiseen verisuonikirurgisen toimenpidehoitojakson jälkeiseen päätetapahtumahoitojakson alkamisajankohtaan. Niissä tapauksissa, joissa päätetapahtuman ajankohta oli sama kuin verisuonikirurgisen toimenpidehoitojakson alkamisajankohta, yksilön seuranta-ajaksi määriteltiin yksi päivä.

Kuten elinaika-analysissä on tyypillistä, on mahdollista että yksilö vältti kaikki edellämainitut päätetapahtumat. Näille yksilöille seuranta-ajan päätepiste oli 31.12.2021. Perusteena tälle päivämäärälle oli käytettävissä olevan aineiston luotettava kattavuus kyseiseen päivämäärään asti. Pienelle osalle tapauksista oli saatavilla kuolintietoja, lähinnä tilanteissa, jossa hoitojakson yhteydessä oli sattunut kuolintapaus. Näille yksilöille seuranta-ajan katsottiin päättyneen kuolinaikaan.

Univariaattisten kilpailevien riskien teoriaan kuuluu, että yksilö voi kokea vain yhden kilpailevan päätetapahtuman. Tämän tutkielman aineistossa oli mahdollista, että yksilö voi kokea päätetapahtumahoitojaksolla useamman kilpailevan päätetapahtuman. Aineistossa useamman kilpailevan päätetapahtuman kohtaamat yksilöt kattoivat kuitenkin hyvin pienen osuuden (0,28 %), ja nämä rajattiin tutkielman aineistosta pois. Lisäksi oli mahdollista, että yksilölle oli tehty ensimmäisen verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeen toinen verisuonikirurginen toimenpide ennen ensimmäisen päätetapahtuman kohtaamista. Näitä tapauksia aineistossa oli noin 4 %, mutta ne rajattiin aineistosta kokonaan pois.

Kuten luvussa 4.2 todettiin, verisuonikirurgisessa kirjallisuudessa on tutkittu paljon erityisesti perioperatiivisia eli leikkaustoimenpiteen yhteydessä ilmaantuvia diagnooseja. Analyysissa yksi osatarkastelu on yksilöiden osittaminen retrospektiivisesti peri- ja postoperatiiviseen ryhmään. Perioperatiiviseen ryhmään kuuluvat ne yksilöt, joilla päätetapahtuma sattui verisuonikirurgisen toimenpiteen yhteydessä. Perioperatiivisen ryhmän yksilöillä päätetapahtuma siis sattui joko yksilön ajallisesti ensimmäisen verisuonikirurgisen toimenpiteen yhteydessä eli seurannan aloituspisteessä tai yksilölle tehtiin ajallisesti ensimmäisen verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeen uudemman kerran verisuonikirurginen toimenpide, jonka yhteydessä sattui päätetapahtuma. Perioperatiivisen ryhmän yksilöille oletetaan, että päätetapahtuman sattuminen liittyy selkeästi leikkaustoimenpiteen aikaiseen vaiheeseen. Lisäksi on tärkeää huomata, että perioperatiivisessa ryhmässä ei ole ollenkaan kokonaan oikealta sensuroituneita yksilöitä. Postoperatiiviseen ryhmään kuuluvat puolestaan ne yksilöt, joilla päätetapahtumahoitojakson yhteydessä ei suoritettu verisuonikirurgista toimenpidettä. Kyseessä on esimerkiksi sairauden kautta pitkän ajan kuluessa ilmenevä päätetapahtuma, johon verisuonikirurgisella toimenpiteellä ei ollut välitöntä ajallista yhteyttä. Lisäksi kokonaan oikealta sensuroituneet yksilöt luokitellaan postoperatiiviseen ryhmään.



Kuva 3: Poissulkugraafi. Vasemmalla poissulku ja oikealla aineiston koko poissulun jälkeen.

Kuva 3 esittää analyysiaineiston muodostamisen poissulkugraafina. Poissulkujen ja muokkausten jälkeen aineisto on taulukon 1 esittämässä muodossa. Taulukossa esitellään aineiston kolme hypoteettista yksilöä. Jokaisella yksilöllä on aineistossa havaintoja neljä riviä. Yksilö 1 koki päätetapahtumana aivoinfarktin ja yksilö 2 sydäninfarktin – samalla he välttivät kaikki muut kilpailevat päätetapahtumat. Yksilö 3 on kokonaan oikealta sensuroitunut tapaus, joka seuranta-ajan puitteissa vältti kaikki neljä kilpailevaa päätetapahtumaa.

Yksilö	Aika	Status	Päätetapahtuma	Luokiteltu ikä	Saapumistapa	Perioperatiivisuus
1	630	1	aivoinfarkti	18–40	Päivystys	1
1	630	0	sydäninfarkti	18–40	Päivystys	1
1	630	0	kallo	18–40	Päivystys	1
1	630	0	KRMS	18–40	Päivystys	1
2	1450	0	aivoinfarkti	80+	Hoidonvaraus	0
2	1450	1	sydäninfarkti	80+	Hoidonvaraus	0
2	1450	0	kallo	80+	Hoidonvaraus	0
2	1450	0	KRMS	80+	Hoidonvaraus	0
3	2800	0	aivoinfarkti	41–60	Päivystys	0
3	2800	0	sydäninfarkti	41–60	Päivystys	0
3	2800	0	kallo	41–60	Päivystys	0
3	2800	0	KRMS	41–60	Päivystys	0

Taulukko 1: Aineiston rakenne. Taulukko esittää kolmen hypoteettisen yksilön rivit havaintomatriisissa. Aika on yksilön seuranta-aika (päiviä) verisuonikirurgisesta toimenpiteestä laskettuna. Status on päätetapahtumaindikaattori, joka saa arvon 1, mikäli ko. rivin päätetapahtuma sattui ja 0 muuten. Luokiteltu ikä kuvaa yksilön ikää vuosina verisuonikirurgisella toimenpidehoitajaksolla eli seurannan aloituspisteessä. Saapumistapa kuvaa hoitoonsaapumistapaa verisuonikirurgiselle toimenpidehoitajaksolle. Perioperatiivisuus määrittää yksilöt peri- (1) ja postoperatiiviseen (0) ryhmään (ks. luku 4.3).

4.4 Tutkimuskysymykset ja käytettävät menetelmät

Tutkielman keskeiset tutkimuskysymykset ovat

- Mikä verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeinen kilpaileva päätetapahtuma kohdataan todennäköisimmin erikseen määritellyissä aikapisteissä?
- Miten päätetapahtumien todennäköisyydet ja todennäköisyyksien suhteet muuttuvat ajan kuluessa?
- Miten keskeiset kovariaattivaikutukset (hasardisuhteet) eroavat päätetapahtumien syykohtaisten hasardien välillä?

Soveltavan osuuden alkuosassa tarkastellaan aineiston frekvenssijakaumaa. Varsinainen mallinnus tehdään epäparametrisella, semiparametrisella ja parametrisella menetelmällä.

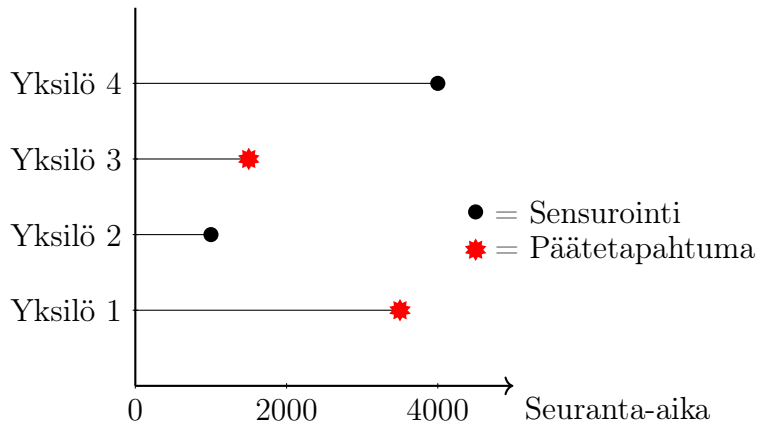
Epäparametrinen malli

Epäparametrinen mallina tutkielmassa sovelletaan kumulatiivista ilmaantuvuusfunktioita, joka lasketaan erikseen jokaiselle päätetapahtumalle. Ilmaantuvuuden laskemisessa hyödynnetään luvussa 3.4 esiteltyä kumulatiivisen ilmaantuvuuden estimaattoria (19). Lisäksi päätetapahtumien kumulatiiviset ilmaantuvuudet lasketaan erikseen luokitellun iän ja hoitoonsaapumistavan mukaisesti. Kumulatiivisten ilmaantuvuuksien 95 %:n luottamusvälit lasketaan $\log(-\log)$ -muunnetuille ilmaantuvuuksille (ks. luku 3.4) – luottamusvälien laskemisessa hyödynnetään estimaattoria (20). Ilmaantuvuuksien välinen vertailu suoritetaan luottamusvälitarkastelulla erikseen määritellyissä seuranta-aikapisteissä. Lisäksi päätetapahtumille sekä päätetapahtumille kovariaattijaoteltuna lasketaan kumulatiiviset syykohtaiset hasardit. Kumulatiiviset syykohtaiset hasardit lasketaan luvussa 3.4 esitellyllä kumulatiivisen syykohtaisen hasardin Nelson-Aalen estimaattorilla (estimaattori (18)).

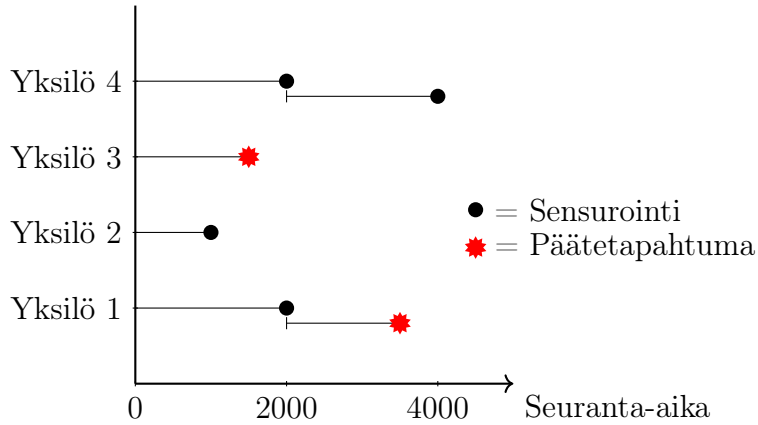
Semiparametrinen malli

Semiparametrinen mallina käytetään suhteellisten hasardien Coxin mallia. Kovariaatteina malleissa käytetään luokiteltua ikää sekä hoitoonsaapumistapaa. Pääasiallisesti aineistoon sovitetaan luvussa 3.3.1 esitelty kilpailevien päätetapahtumien mukaisesti ositettu suhteellisten hasardien Coxin malli, jossa osituskriteerinä on päätetapahtumatyyppi. Jäljempänä päätetapahtumien mukaisesti ositetut mallit ositetaan vielä peri- ja postoperatiiviseen ryhmään – osituskriteeri on tarkemmin kuvattu luvussa 4.3. Osittaminen tarkoittaa edellisissä tilanteissa teknisesti siis sitä, että nurkkahasardi sekä hasardisuhteet oletetaan erisuuriksi eri ositteissa (ks. luku 2.4.4).

Aineistoon sovitettujen suhteellisten hasardien Coxin mallien Schoenfeldin residuaalitarkastelun pohjalta näyttää siltä, että hasardien suhteellisuusoletus yli ajan ei kauttaaltaan toteudu. Tämän vuoksi semiparametristen (ja myöhemmin parametristen) mallien tarkastelu ositetaan kahteen eri aikaintervalliin, rajana 2000. seurantapäivä. Kuvissa 4 ja 5 on esitetty hypoteettisten yksilöiden seuranta-aika ilman aikaintervalliositusta ja aikaintervalliosituksella. Kuvan 4 yksilöt 1 ja 3 kokevat päätetapahtuman seuranta-ajan puitteissa. Vastaavasti saman kuvan yksilöiden 2 ja 4 päätetapahtumat ovat sensuroituneita. Kuvassa 5 yksilöiden 2 ja 3 tilanne ei muutu kuvan 4 tilanteesta, sillä yksilö 2 sensuroitui ja yksilö 3 koki päätetapahtuman ennen 2000. seurantapäivää. Sen sijaan yksilö 4 sensuroituu ensin ensimmäisestä aikaintervallista ja jälkimmäisessä aikaintervallissa hänellä on seuranta-aikaa 2000 päivää ennen sensuroitumista. Yksilö 1 puolestaan sensuroituu ensimmäisestä aikaintervallista, mutta kokee toisessa aikaintervallissa päätetapahtuman – yksilöllä on seuranta-aikaa jälkimmäisessä aikaintervallissa 1500 päivää.



Kuva 4: Seuranta-aika hypoteettisilla yksilöillä. Vaaka-akselilla seuranta-aika ja pystyakselilla yksilöt.



Kuva 5: Seuranta-aika hypoteettisilla yksilöillä, aikaintervalliosittaminen kahdentuhannen seuranta-päivän kohdalla. Vaaka-akselilla seuranta-aika ja pystyakselilla yksilöt.

Suhteellisten hasardien Coxin malleissa \mathbf{x}_1 on ikäryhmän kovariaattivektori, \mathbf{x}_2 on kovariaattivektori hoitoonsaapumistavalle, β_{ika} on ikäryhmien ja β_{hoito} hoitoonsaapumistavan regressioparametrivektori. Vertailu- eli nurkkaluokiksi valitaan ikäryhmä 18–40 ja hoitoonsaapuminen hoidonvarauksella. Ositettaessa aikaintervallin ja päätetapahtumatyyppin mukaisesti mallit ovat

$$\begin{aligned} \lambda_{1js}(t; \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) &= \lambda_{0js}(t) \exp(\mathbf{x}_1^\top \beta_{js,ika}), \\ \lambda_{2js}(t; \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) &= \lambda_{0js}(t) \exp(\mathbf{x}_2^\top \beta_{js,hoito}), \\ \lambda_{3js}(t; \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) &= \lambda_{0js}(t) \exp(\mathbf{x}_1^\top \beta_{js,ika} + \mathbf{x}_2^\top \beta_{js,hoito}), \end{aligned}$$

jossa $s = 1, 2$ on aikaintervalli ennen 2000. seuranta-päivää ($s = 1$) ja jälkeen kyseisen seuranta-päivän ($s = 2$) ja $j = 1, \dots, 4$ ovat kilpailevat päätetapahtumat. Peri- ja postoperatiivisiin ryhmiin ositettaessa mallit muotoillaan ainoastaan täydellä kovariaattivaikutuksella. Malleissa tehdään lisäksi edellämainittu aikaintervalliositus ja

mallit ovat tällöin

$$\lambda_{1pjs}(t; \mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \lambda_{0pjs}(t) \exp(\mathbf{x}_1^\top \boldsymbol{\beta}_{pjs,ika} + \mathbf{x}_2^\top \boldsymbol{\beta}_{pjs,hoito}),$$

jossa $p = 1, 2$ on ositusindeksi peri- ($p = 1$) ja postoperatiiviseen ($p = 2$) ryhmään.

Parametrinen malli

Parametriseina mallina aineistoon sovitetaan Poisson-regressio samoilla kovariaateilla kuin suhteellisten hasardien Coxin malleissa. Poisson-regression mallikehikko saadaan johdettua suhteellisten hasardien oletuksella eksponenttiregressiomallin pohjalta. Log-odotusarvo päätetapahtumien kokonaislukumäärälle D kirjoitetaan

$$\log(E(D)) = \log[\lambda \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta})T] = \log \lambda + \mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta} + \log(T).$$

Mallissa $\log(T)$ on nk. offset-termi, joka kuvaa kertynyttä henkilöaikaa. Verrattuna suhteellisten hasardien Coxin malleihin, nyt myös nurkkatermi λ estimoidaan. Poisson-regression muotoilulla mallit päätetapahtuma- ja aikaintervalliositteissa ovat

$$\begin{aligned}\log(E(D_{1js})) &= \log \lambda_{js} + \mathbf{x}_1^\top \boldsymbol{\beta}_{js,ika} + \log(t_s), \\ \log(E(D_{2js})) &= \log \lambda_{js} + \mathbf{x}_2^\top \boldsymbol{\beta}_{js,hoito} + \log(t_s), \\ \log(E(D_{3js})) &= \log \lambda_{js} + \mathbf{x}_1^\top \boldsymbol{\beta}_{js,ika} + \mathbf{x}_2^\top \boldsymbol{\beta}_{js,hoito} + \log(t_s),\end{aligned}$$

joissa t_s on kertynyt henkilöaika aikaintervallilla s ja D_{js} päätetapahtuman j kokonaislukumäärä aikaintervallilla s . Analyysissa Poisson-regression ennustetarkkuutta arvioidaan kymmenkertaisella ristiinvalidoinnilla.

Käytettävä ohjelmisto

Analyysit tehtiin R:llä (versio 4.0.5). Kirjastoja `zoo`, `reshape2` ja `dplyr` hyödynnettiin aineiston muokkaamisessa ja rajaamisessa. Suhteellisten hasardien Coxin mallien sovituksessa ja kumulatiivisten hasardien laskemisessa hyödynnettiin kirjastoja `ggfortify`, `survminer` ja `survival`. Tulosten visualisointiin käytettiin kirjastoja `ggplot2`, `grid` ja `cowplot`.

5 Analyysi

Taulukkoon 2 on koottu aineiston taustamuuttujien frekvenssijakaumat koko aineistosta sekä erikseen päätetapahtumakohtaisesti. Analysoitava aineisto sisältää 72 838 yksilöä. Yhteensä 11 223 (15,4 %) yksilöä koki jonkun neljästä päätetapahtumasta seuranta-ajan kuluessa. Ikäryhmänä 61–80-vuotiaat olivat selkeästi suurin ikäryhmä koko aineistossa sekä päätetapahtuman kokeneissa. Suurin osa yksilöistä saapui verisuonikirurgiselle toimenpidehoitajaksolle hoidonvarauksen kautta. Päätetapahtumista aivoinfarktit ja krooniset munuaissairaudet olivat yleisimpiä, kun taas kallonsisäinen verenvuoto oli melko harvinainen päätetapahtuma. Vertailtaessa taustamuuttujien päätetapahtumakohtaisia prosenttiosuuksia, näyttää siltä, että

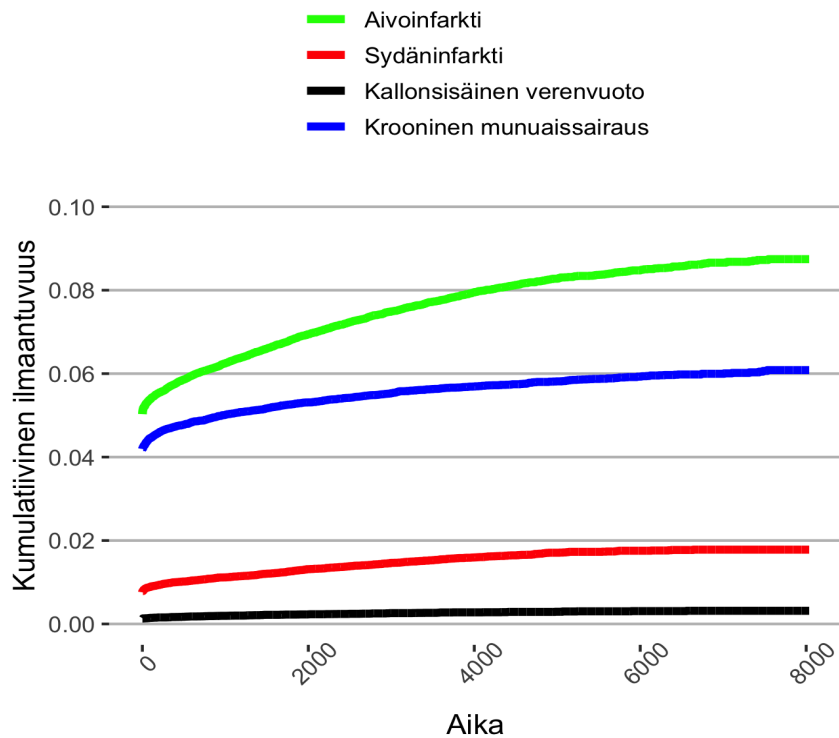
kallonsisäinen verenvuoto ja krooninen munuaissairaus olivat suhteessa yleisempiä päätetapahtumia erityisesti 18–40-vuotiaiden keskuudessa, kun taas aivo- ja sydäninfarktit olivat suhteessa yleisempiä vanhemmilla ikäluokilla. Saapumistavan osalta erityisesti sydäninfarkti oli suhteessa yleisempi päätetapahtuma päivystyspotilailla, kun taas krooninen munuaissairaus oli suhteessa yleisempi päätetapahtuma hoidonvarauksen kautta tulleilla potilailla.

	Koko aineisto	Päätetapahtuman kokeneet				Yhteensä
		Aivoinfarkti	Sydäninfarkti	Kallonsisäinen verenvuoto	Krooninen munuaissairaus	
	<i>n</i> = 72 838	<i>n</i> = 5737 (%)	<i>n</i> = 1144 (%)	<i>n</i> = 201 (%)	<i>n</i> = 4141 (%)	<i>n</i> = 11 223 (%)
Ikäryhmä						
18–40-vuotiaat	2870	39 (10,5)	4 (1,0)	16 (4,3)	312 (84,1)	371 (100)
41–60-vuotiaat	13 660	929 (41,7)	153 (6,9)	58 (2,6)	1090 (48,9)	2230 (100)
61–80-vuotiaat	42 740	3924 (55,6)	725 (10,3)	114 (1,6)	2292 (32,4)	7055 (100)
Yli 80-vuotiaat	13 568	845 (53,9)	262 (16,7)	13 (0,8)	447 (28,5)	1567 (100)
Saapumistapa						
Päivystys	19 109	1504 (58,4)	488 (18,9)	74 (2,9)	511 (19,8)	2577 (100)
Hoidonvaraus	53 729	4233 (49,0)	656 (7,6)	127 (1,5)	3630 (42,0)	8646 (100)

Taulukko 2: Taustamuuttujien ja päätetapahtumien havaitut lukumäärät ja osuudet (suluissa). Ikäryhmä ja saapumistapa määritellään verisuonikirurgisen toimenpidehoitojakson iän/saapumistavan mukaisesti. Prosenttiosuudet taustamuuttujissa on laskettu rivikohtaisen kokonaistapausmäärän mukaan.

5.1 Päätetapahtumien kumulatiiviset ilmaantuvuudet ja kumulatiiviset syykohtaiset hasardit

Tarkastellaan ensiksi aineistoon sovitettuja epäparametrisia malleja. Kuva 6 esittää kumulatiiviset ilmaantuvuudet päätetapahtumatyypeittäin. Taulukossa 3 on päätetapahtumien kumulatiivisten ilmaantuvuuksien piste-estimaatit ja 95 %:n luottamusvälit ensimmäisen, kahdentuhannen, viidentuhannen ja seitsemäntuhannen seuranta-päivän kohdalla. Seurannan loppuvaiheessa (noin kahdeksantuhannen seuranta-päivän kohdalla) päätetapahtumat olivat harvinaisia ja toisaalta riskijoukon koko oli myös niin pieni, että luotettavaa päättelyä kumulatiivisista ilmaantuvuuksista kyseisessä aikapisteessä ei voitu tehdä. Tämän vuoksi taulukoissa raportoidaan kumulatiiviset ilmaantuvuudet ainoastaan seitsemäntuhanteen seuranta-päivään asti.

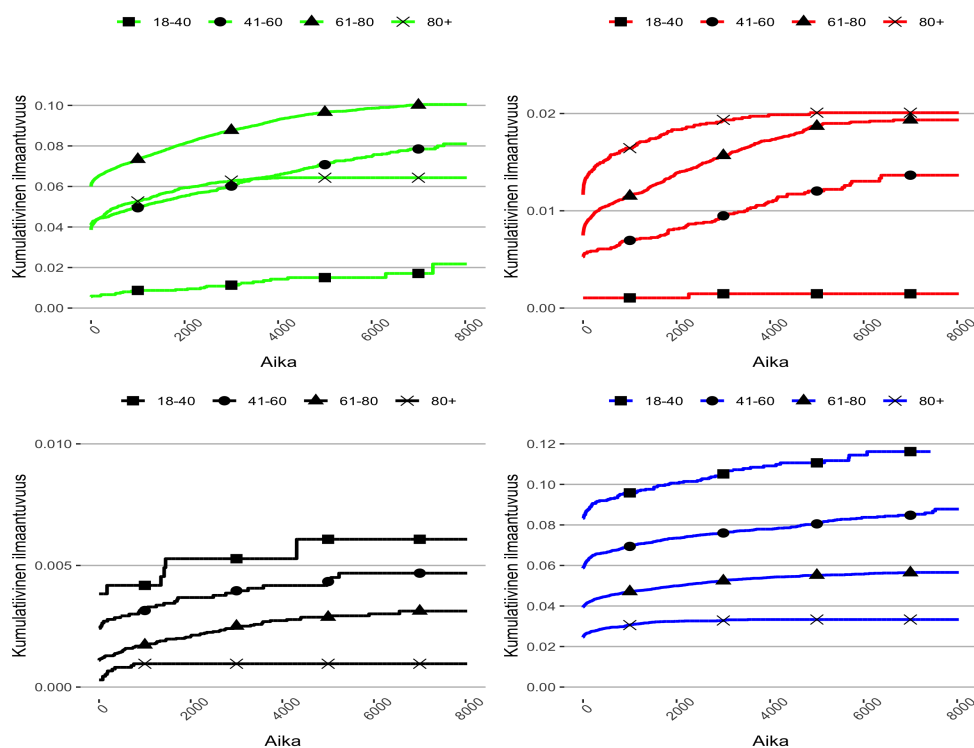


Kuva 6: Kumulatiivinen ilmaantuvuus päätetapahtumittain. Vaaka-akselilla aika (päiviä) verisuonikirurgisesta toimenpiteestä ja pystyakselilla kumulatiivinen ilmaantuvuus.

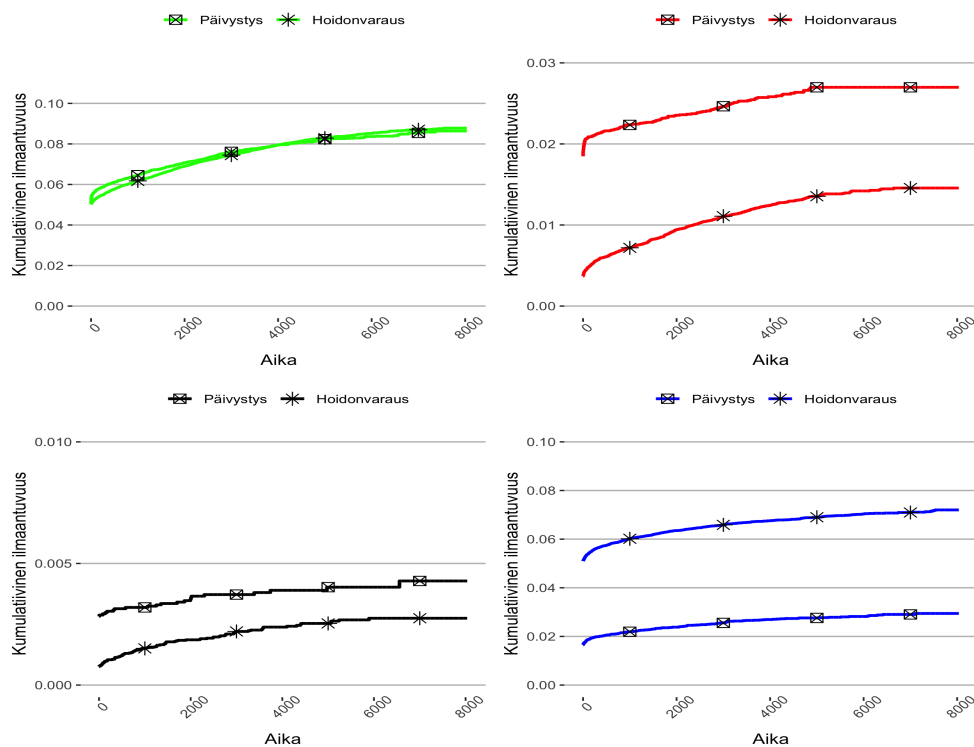
Kuvasta 6 nähdään, että todennäköisin päätetapahtuma koko seuranta-ajan on aivoinfarkti. Toiseksi todennäköisin päätetapahtuma on krooninen munuaissairaus. Sydäninfarkti ja erityisesti kallonsisäinen verenvuoto ovat melko harvinaisia päätetapahtumia koko seuranta-ajan. Lisäksi on huomioitava, että hyvin suuri osa päätetapahtumista sattuu heti seurannan alkuvaiheessa. Erityisesti suurin osa sydäninfarkteista, kallonsisäisistä verenvuodoista ja kroonisista munuaissairauksista diagnosoitetaan heti verisuonikirurgisen toimenpiteen yhteydessä eli ensimmäisenä seuranta-päivänä. Aivoinfarktien todennäköisyys kasvaa muihin päätetapahtumiin verrattuna enemmän seuranta-ajan kuluessa. Taulukosta 3 nähdään, että kumulatiivisten ilmaantuvuuksien 95 %:n luottamusvälit ovat melko kapeat. Luottamusvälitarkastelun pohjalta voidaan todeta, että eri päätetapahtumien kumulatiiviset ilmaantuvuudet poikkeavat toisistaan.

	1	2000	5000	7000
Aivoinfarkti	5,03 (5,03 - 5,03)	6,94 (6,83 - 7,06)	8,27 (8,00 - 8,55)	8,66 (8,09 - 9,25)
Sydäninfarkti	0,76 (0,76 - 0,76)	1,31 (1,20 - 1,43)	1,71 (1,45 - 2,00)	1,78 (1,27 - 2,44)
Kallonsisäinen verenvuoto	0,13 (0,13 - 0,13)	0,23 (0,14 - 0,37)	0,29 (0,10 - 0,70)	0,32 (0,04 - 1,52)
Krooninen munuaissairaus	4,19 (4,19 - 4,20)	5,31 (5,20 - 5,43)	5,81 (5,54 - 6,10)	6,00 (5,43 - 6,59)

Taulukko 3: Kumulatiivinen ilmaantuvuus (%) päätetapahtumittain päivinä 1, 2000, 5000 ja 7000 verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeen. Sulussa 95 %:n luottamusvälit.



Kuva 7: Kumulatiivinen ilmaantuvuus päätetapahtumittain eri ikäluokissa. Kuivissa vaak-akselilla aika (päiviä) verisuonikirurgisesta toimenpiteestä ja pystyakselilla kumulatiivinen ilmaantuvuus. Vihreät viivat käsittävät aivoinfarktin, punaiset viivat sydäninfarktin, mustat viivat kallonsisäisen verenvuodon ja siniset viivat kroonisen munuaissairauden kumulatiiviset ilmaantuvuudet.



Kuva 8: Kumulatiivinen ilmaantuvuus päätetapahtumittain ja hoitoonsaapumista-voittain. Kuvissa vaaka-akselilla aika (päiviä) verisuonikirurgisesta toimenpiteestä ja pystyakselilla kumulatiivinen ilmaantuvuus. Vihreät viivat käsittävät aivoinfarktin, punaiset viivat sydäninfarktin, mustat viivat kallonsisäisen verenvuodon ja siniset viivat kroonisen munuaissairauden kumulatiiviset ilmaantuvuudet.

Tarkastellaan seuraavaksi päätetapahtumien kumulatiivisia ilmaantuvuuksia kovariaattijaoteltuna. Kuvissa 7 ja 8 on esitetty päätetapahtumien kumulatiiviset ilmaantuvuudet ikäryhmittäin ja hoitoonsaapumistavoittain. Taulukoihin 4 ja 5 on puolestaan raportoitu kumulatiivisten ilmaantuvuuksien piste-estimaatit ja 95 %:n luottamusvälit ensimmäisen, kahdentuhannen, viidentuhannen ja seitsemäntuhannen seurantapäivän kohdalla.

Taulukosta 4 nähdään, että aivoinfarkti on todennäköisempi päätetapahtuma 61–80-vuotiaiden ikäryhmässä verrattuna 41–60- ja yli 80-vuotiaiden ikäryhmiin ensimmäisen, kahdentuhannen ja viidentuhannen seurantapäivän kohdalla. Ikäryhmissä 41–60- ja yli 80-vuotiaat aivoinfarktin todennäköisyys on oleellisesti sama koko seuranta-ajan. Ikäryhmässä 18–40-vuotiaat aivoinfarkti on melko harvinainen päätetapahtuma koko seuranta-ajan. Luottamusvälitarkasteluun pohjautuen luotettavaa päättelyä kyseisen ikäryhmän kumulatiivisista ilmaantuvuuksista ei voi tehdä, lukuun ottamatta seurannan alkuvaihetta.

Sydäninfarktien osalta merkittäviä eroja havaitaan oikeastaan vain seurannan alkuvaiheessa. Ensimmäisen seurantapäivän kohdalla kumulatiiviset ilmaantuvuudet noudattelevat ns. ikäjärjestystä: sydäninfarkti on todennäköisin päätetapahtuma yli

80-vuotiaiden ikäryhmässä ja harvinaisin 18–40-vuotiaiden ikäryhmässä. Samalla tapaa kallonsisäisen verenvuodon osalta havaitaan merkittäviä eroja seurannan alkuvaiheessa, muttei jäljempänä. Tosin verrattuna sydäninfarkteihin, kyseinen päätetapahtuma on ensimmäisenä seurantapäivänä todennäköisin nuorimmassa ikäryhmässä ja harvinaisin yli 80-vuotiaiden ikäryhmässä. Kroonisen munuaissairauden osalta näyttää siltä, että ensimmäisen ja kahdentuhannen seurantapäivän kohdalla kyseinen päätetapahtuma on todennäköisin 18–40-vuotiaiden ikäryhmässä verrattuna kaikkiin muihin ikäryhmiin. Kahteentuhanteen seurantapäivään asti todennäköisyydet noudattelevat kallonsisäisen verenvuodon tapaan ikäjärjestyistä eli krooninen munuaissairaus on harvinaisin päätetapahtuma vanhimmassa ikäryhmässä.

Taulukossa 5 on esitetty vastaavat kumulatiiviset ilmaantuvuudet hoitoonsaapumistavoittain. Aivoinfarktin todennäköisyyksissä ei ole kauttaaltaan merkittäviä eroja. Sydäninfarktien osalta puolestaan nähdään, että etenkin viiteentuhanteen seurantapäivään asti kyseinen päätetapahtuma on todennäköisempi, kun verisuonikirurgiselle toimenpidehoitajaksolle on saavuttu päivystyksen kautta. Kallonsisäisen verenvuodon osalta pieniä eroja havaitaan oikeastaan vain ensimmäisen seurantapäivän kohdalla, jolloin todennäköisyys kohdata kyseinen päätetapahtuma on korkeampi päivystyspotilailla. Krooninen munuaissairaus on todennäköisempi päätetapahtuma koko seuranta-ajan potilailla, jotka saapuivat verisuonikirurgiselle toimenpidehoitajaksolle hoidonvarauksen kautta.

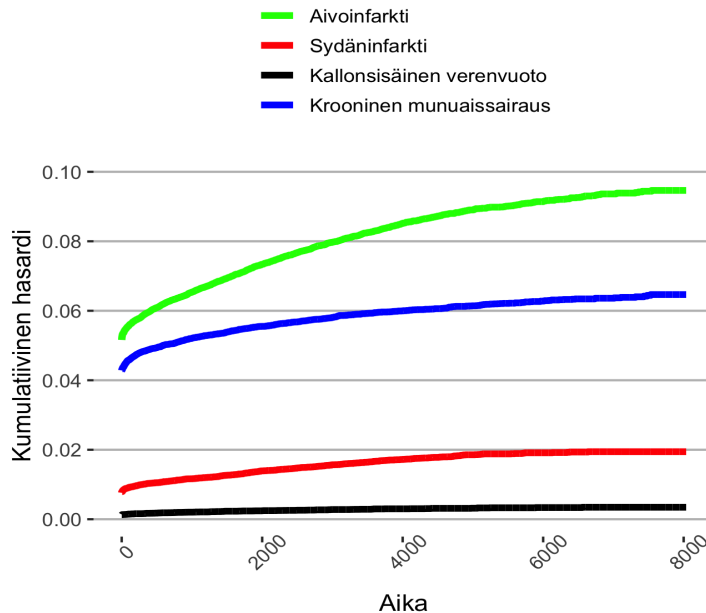
		1	2000	5000	7000
Aivoinfarkti	18–40	0,56 (0,49 - 0,63)	NA	NA	NA
	41–60	4,11 (4,10 - 4,12)	5,52 (4,93 - 6,16)	7,08 (5,78 - 8,54)	7,85 (5,32 - 11,00)
	61–80	6,00 (5,99 - 6,00)	8,12 (7,93 - 8,32)	9,66 (9,20 - 10,14)	10,01 (9,10 - 10,98)
	80+	3,85 (3,84 - 3,87)	5,94 (5,33 - 6,59)	6,43 (4,92 - 8,21)	6,43 (3,22 - 11,17)
Sydäninfarkti	18–40	0,10 (0,05 - 0,19)	NA	NA	NA
	41–60	0,53 (0,51 - 0,54)	0,81 (0,36 - 1,64)	1,20 (0,32 - 3,31)	1,37 (0,09 - 7,09)
	61–80	0,75 (0,74 - 0,75)	1,39 (1,20 - 1,60)	1,87 (1,44 - 2,38)	1,93 (1,15 - 3,05)
	80+	1,16 (1,15 - 1,18)	1,83 (1,28 - 2,55)	2,01 (0,81 - 4,21)	2,01 (0,15 - 9,46)
Kallonsisäinen verenvuoto	18–40	0,38 (0,32 - 0,46)	NA	NA	NA
	41–60	0,24 (0,23 - 0,26)	0,37 (0,05 - 1,56)	NA	NA
	61–80	0,11 (0,11 - 0,11)	0,21 (0,07 - 0,50)	0,29 (0,04 - 1,19)	NA
	80+	0,03 (0,02 - 0,05)	NA	NA	NA
Krooninen munuaissairaus	18–40	8,33 (8,26 - 8,39)	10,06 (7,37 - 13,24)	11,06 (4,92 - 20,00)	11,62 (1,09 - 35,87)
	41–60	5,86 (5,85 - 5,88)	7,35 (6,76 - 7,98)	8,05 (6,74 - 9,50)	8,48 (5,93 - 11,59)
	61–80	3,93 (3,93 - 3,94)	5,00 (4,80 - 5,19)	5,52 (5,06 - 6,00)	5,64 (4,75 - 6,63)
	80+	2,45 (2,44 - 2,47)	3,24 (2,66 - 3,92)	3,33 (1,96 - 5,28)	3,33 (0,80 - 9,09)

Taulukko 4: Kumulatiivinen ilmaantuvuus (%) päätetapahtumittain ja ikäryhmittäin päivinä 1, 2000, 5000 ja 7000 verisuonikirurgisen toimenpiteiden jälkeen. Suluisa 95 %:n luottamusväli. NA-merkintä tarkoittaa sitä, että ilmaantuvuuden luottamusväli ovat niin laajat, ettei luotettavaa päättelyä voi tehdä.

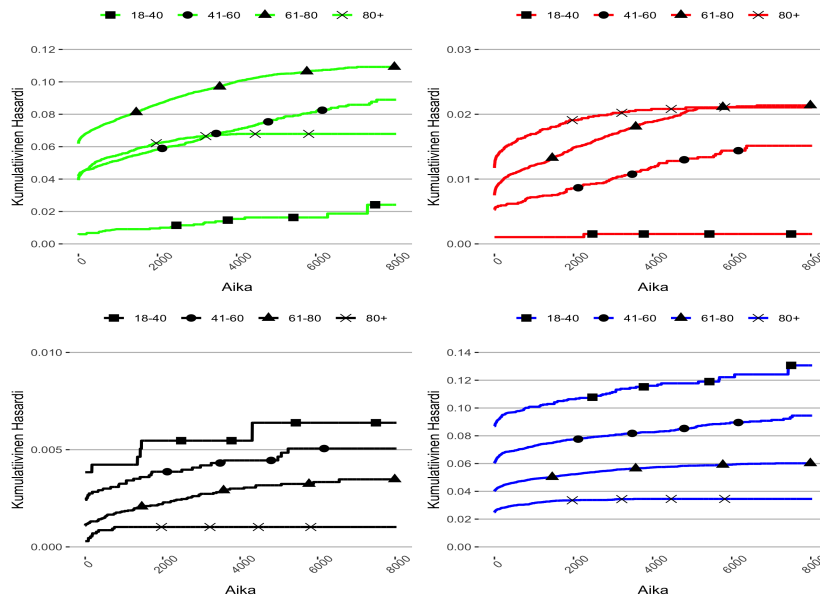
		1	2000	5000	7000
Aivoinfarkti	Päivystys	5,08 (5,07 - 5,09)	7,07 (6,64 - 7,52)	8,24 (7,21 - 9,34)	8,55 (6,57 - 10,83)
	Hoidonvaraus	5,01 (5,01 - 5,01)	6,90 (6,75 - 7,05)	8,29 (7,92 - 8,66)	8,70 (7,93 - 9,52)
Sydäninfarkti	Päivystys	1,85 (1,84 - 1,86)	2,35 (1,94 - 2,83)	2,70 (1,78 - 3,93)	2,70 (1,12 - 5,49)
	Hoidonvaraus	0,37 (0,37 - 0,37)	0,94 (0,80 - 1,11)	1,35 (1,02 - 1,77)	1,46 (0,81 - 2,43)
Kallonsisäinen verenvuoto	Päivystys	0,28 (0,27 - 0,29)	0,35 (0,09 - 1,09)	0,40 (0,01 - 3,31)	NA
	Hoidonvaraus	0,08 (0,07 - 0,08)	0,19 (0,08 - 0,41)	0,25 (0,05 - 0,94)	NA
Krooninen munuaissairaus	Päivystys	1,65 (1,64 - 1,66)	2,38 (1,97 - 2,86)	2,76 (1,83 - 3,98)	2,90 (1,29 - 5,64)
	Hoidonvaraus	5,10 (5,09 - 5,10)	6,35 (6,20 - 6,51)	6,90 (6,53 - 7,28)	7,10 (6,33 - 7,92)

Taulukko 5: Kumulatiivinen ilmaantuvuus (%) päätetapahtumittain ja hoitoonsaapumistavoittain päivinä 1, 2000, 5000 ja 7000 verisuonikirurgisen toimenpiteiden jälkeen. Suluissa 95 %:n luottamusvälit. NA-merkintä tarkoittaa sitä, että ilmaantuvuuden luottamusvälit ovat niin laajat, ettei luotettavaa päätelyä voi tehdä.

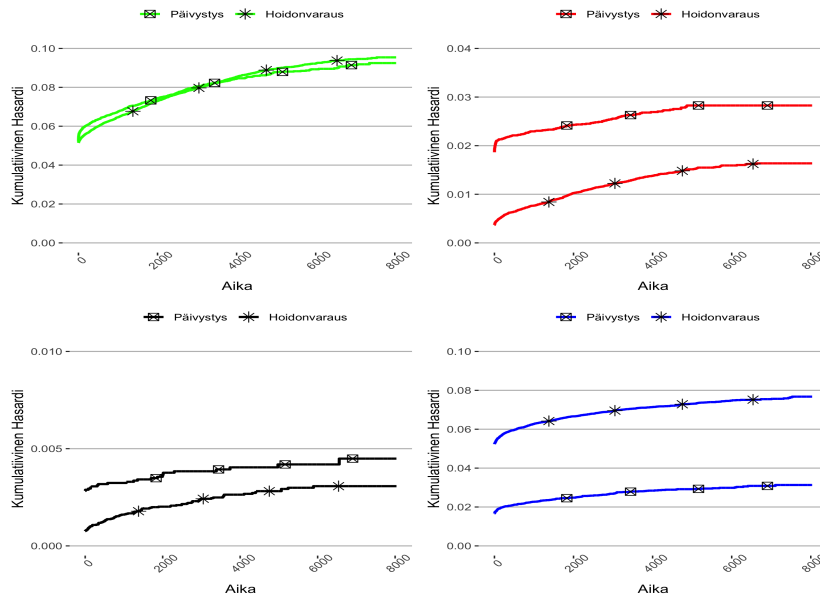
Kuvissa 9, 10 ja 11 on esitetty kumulatiiviset hasardit päätetapahtumatyypeittäin ja päätetapahtumatyypeittäin kovariaattijaoteltuna. Kuvasta 9 nähdään, että kumulatiiviset hasardit noudattelevat samaa järjestystä kuin kumulatiiviset ilmaantuvuudet: aivoinfarktilla on korkein kumulatiivinen hasardi läpi seuranta-ajan ennen kroonista munuaissairautta, sydäninfarktia ja kallonsisäistä verenvuotoa. Kuvasta nähdään myös hyvin, että erityisesti aivoinfarkteja diagnosoidaan vielä melko myöhäisissäkin seuranta-aikapisteissä.



Kuva 9: Kumulatiiviset hasardit päätetapahtumittain. Vaaka-akselilla aika (päiviä) verisuonikirurgisesta toimenpiteestä ja pystyakselilla kumulatiivinen hasardi.



Kuva 10: Kumulatiivinen hasardi päätapahtumittain eri ikäryhmissä. Kuivissa vaaka-akselilla aika (päiviä) verisuonikirurgisesta toimenpiteestä ja pystyakselilla kumulatiivinen hasardi. Vihreät viivat käsittävät aivoinfarktin, punaiset viivat sydäninfarktin, mustat viivat kallonsisäisen verenvuodon ja siniset viivat kroonisen munuaissairauden kumulatiiviset hasardit.



Kuva 11: Kumulatiivinen hasardi päätapahtumittain ja hoitoonsaapumistavoittain. Kuivissa vaaka-akselilla aika (päiviä) verisuonikirurgisesta toimenpiteestä ja pystyakselilla kumulatiivinen hasardi. Vihreät viivat käsittävät aivoinfarktin, punaiset viivat sydäninfarktin, mustat viivat kallonsisäisen verenvuodon ja siniset viivat kroonisen munuaissairauden kumulatiiviset hasardit.

Kuvista 10 ja 11 nähdään niin ikään, että kumulatiiviset hasardit noudattelevat samaa järjestystä kuin kuvissa 7 ja 8 esitetyt kumulatiiviset ilmaantuvuudet. Kuvista myös havaitaan, että kumulatiiviset hasardit ovat suurempia kuin vastaavat kumulatiiviset ilmaantuvuudet. Tosin merkittäviä eroja kumulatiivisten ilmaantuvuuksien ja kumulatiivisten hasardien välillä ei ole. Tämä johtunee osaltaan siitä, että koko aineisto huomioiden päätetapahtumat ovat melko harvinaisia koko seuranta-ajan.

5.2 Suhteellisten hasardien Coxin malli

Käsitellään seuraavaksi aineistoon sovitettujen semiparametrinen mallien tuloksia. Luvussa 4.4 mainittuihin aikaintervalli- ja päätetapahtumaosittuihin aineistoihin sovitetaan kolme eri mallia. Ensimmäisessä mallissa mukana on kovariaattivaikutuksena luokiteltu ikä, toisessa mallissa hoitoonsaapumistapa ja kolmannessa mallissa molemmat kovariaatit ilman yhdysvaikutusta. Taulukoissa 6 ja 7 on aikaintervalli- ja päätetapahtumaosittujen suhteellisten hasardien Coxin mallien estimoidut hasardisuhteet sekä mallien Schoenfeldin residuaalitarkastelun p-arvot.

	Aivoinfarkti			Sydäninfarkti			Kallonsisäinen verenvuoto			Krooninen munuaissairaus		
	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8	M 9	M 10	M 11	M 12
Ikä, 41–60	6,18 (4,18 - 9,13)		6,25 (4,23 - 9,24)	7,76 (2,47 - 24,44)		9,20 (2,92 - 28,99)	0,71 (0,40 - 1,26)		0,80 (0,45 - 1,43)	0,73 (0,64- 0,83)		0,64 (0,56 - 0,73)
Ikä, 61–80	9,16 (6,23 - 13,47)		9,27 (6,30 - 13,63)	13,29 (4,27 - 41,32)		15,76 (5,07 - 49,01)	0,39 (0,23 - 0,69)		0,45 (0,26 - 0,78)	0,49 (0,43- 0,55)		0,43 (0,38 - 0,49)
Ikä, 80+	6,57 (4,44 - 9,71)		6,57 (4,45 - 9,72)	17,42 (5,58 - 54,39)		17,73 (5,68 - 55,36)	0,18 (0,09 - 0,38)		0,18 (0,09 - 0,39)	0,31 (0,27- 0,36)		0,31 (0,27 - 0,36)
Hoitoonsaa- puminen, päivystys		1,02 (0,96 - 1,09)	1,08 (1,01 - 1,15)		2,52 (2,22 - 2,86)	2,52 (2,21 - 2,86)		1,89 (1,39 - 2,58)	2,00 (1,46 - 2,73)		0,37 (0,33 - 0,41)	0,37 (0,34 - 0,41)
SR, p-arvo	<0,05	0,8	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,2	<0,05	<0,05	0,1	<0,05	<0,05

Taulukko 6: Suhteellisten hasardien Coxin mallin mukaiset estimaatit alle kahden-tuhannen seurantapäivän aikaintervallissa. Taulukkoon on raportoitu kustakin päätetapahtumaositteesta muodostettujen mallien hasardisuhteet ja hasardisuhteiden 95 %:n luottamusvälit (suluissa). Schoenfeldin residuaalitarkastelun (SR) p-arvon avulla tarkastellaan suhteellisuusoletuksen toteutumista. Mikäli p-arvo on alle 0,05, tulkitaan, että suhteellisuusoletus yli koko tarkastelujakson ei toteudu ja hasardisuhteita ei voida suoraan tulkita. M-indeksillä viitataan malliin. Malleissa 1,4,7 ja 10 on kovariaattina luokiteltu ikä, malleissa 2,5,8, ja 11 hoitoonsaapumistapa ja malleissa 3,6,9 ja 12 molemmat kovariaatit ilman yhdysvaikutusta.

	Aivoinfarkti			Sydäninfarkti			Kallonsisäinen verenvuoto			Krooninen munuaissairaus		
	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8	M 9	M 10	M 11	M 12
Ikä, 41–60	2,62 (1,49 - 4,60)		2,56 (1,46 - 4,51)	8,22 (1,13 - 59,70)		7,85 (1,08 - 57,06)	1,53 (0,19 - 12,22)		1,47 (0,18 - 11,82)	0,70 (0,44 - 1,10)		0,66 (0,42 - 1,05)
Ikä, 61–80	2,39 (1,38 - 4,15)		2,35 (1,35 - 4,08)	9,14 (1,28 - 65,33)		8,77 (1,22 - 62,72)	1,71 (0,23 - 12,57)		1,65 (0,22 - 12,19)	0,45 (0,29 - 0,69)		0,43 (0,28 - 0,66)
Ikä, 80+	0,77 (0,42 - 1,42)		0,77 (0,42 - 1,42)	3,26 (0,43 - 24,67)		3,25 (0,43 - 24,62)	NA		NA	0,07 (0,03- 0,16)		0,07 (0,03 - 0,16)
Hoitoonsaa- puminen, päivystys		0,80 (0,67 - 0,95)	0,91 (0,76 - 1,08)		0,70 (0,49 - 0,99)	0,79 (0,56 - 1,12)		0,69 (0,30 - 1,57)	0,82 (0,36 - 1,89)		0,70 (0,52 - 0,93)	0,77 (0,58 - 1,03)
SR, p-arvo	<0,05	0,64	<0,05	0,09	0,86	0,17	0,52	0,91	0,68	<0,05	0,41	<0,05

Taulukko 7: Suhteellisten hasardien Coxin mallin mukaiset estimaatit yli kahdentuhannen seuranta päivän aikaintervallissa. Taulukkoon on raportoitu kustakin päätetapahtumaositteesta muodostettujen mallien hasardisuhteet ja hasardisuhteiden 95 %:n luottamusvälit (suluissa). Schoenfeldin residuaalitarkastelun (SR) p-arvon avulla tarkastellaan suhteellisuusoletuksen toteutumista. Mikäli p-arvo on alle 0,05, tulkitaan, että suhteellisuusoletus yli koko tarkastelujakson ei toteudu ja hasardisuhteita ei voida suoraan tulkita. M-indeksillä viitataan malliin. Malleissa 1,4,7 ja 10 on kovariaattina luokiteltu ikä, malleissa 2,5,8, ja 11 hoitoonsaapumistapa ja malleissa 3,6,9 ja 12 molemmat kovariaatit ilman yhdysvaikutusta. NA-merkintä tarkoittaa sitä, että hasardisuhteen luottamusvälit ovat niin laajat, ettei hasardisuhteesta voi tehdä luotettavaa päättelyä.

Taulukon 6 tulosten mukaan kallonsisäinen verenvuoto on alle kahdentuhannen seuranta päivän tarkastelujaksossa harvinaisempi päätetapahtuma vanhemmissa ikäluokissa verrattuna nurkkaikäluokkaan (M 7) – esimerkiksi yli 80-vuotiaiden hasardisuhte (95 %:n luottamusväli) on 0,18 (0,09 - 0,38) suhteessa nurkkaikäluokkaan eli 18–40-vuotiaisiin. Lisäksi krooninen munuaissairaus on samalla tapaa harvinaisempi päätetapahtuma vanhempien ikäluokkien keskuudessa verrattuna nurkkaikäluokkaan (M 10). Yli kahdentuhannen seuranta päivän (taulukko 7) tarkastelujaksossa nähdään että aivoinfarktin, sydäninfarktin ja kroonisen munuaissairauden osalta verisuonikirurgiselle toimenpidehoitojaksolle päivystyksen kautta tulleilla yksilöillä on matalampi intensiteetti kohdata päätetapahtuma verrattuna hoidonvarauksen kautta verisuonikirurgiselle toimenpidehoitojaksolle tulleisiin potilaisiin. Muutamissa muissakin taulukon 7 malleissa (esimerkiksi M 4 ja M 6) hasardien suhteellisuusoletus Schoenfeldin residuaalitarkastelun p-arvojen pohjalta toteutuu, mutta näissä malleissa hasardisuhteiden luottamusvälit ovat niin laajat, että luotettavaa päättelyä hasardisuhteista ei voida tehdä.

Tarkastellaan seuraavaksi malleja, joissa yksilöt on ositettu peri- ja postoperatiiviseen ryhmään (ks. luku 4.3). Taulukoihin 8 ja 9 on raportoitu kyseisten ryhmien täysien mallien hasardisuhteet, hasardisuhteiden 95 %:n luottamusvälit ja Schoenfeldin residuaalien p-arvo alle ja yli kahdentuhannen seurantapäivän tarkastelujaksossa.

	Aivoinfarkti		Sydäninfarkti		Kallonsisäinen verenvuoto		Krooninen munuaissairaus	
	peri	post	peri	post	peri	post	peri	post
Ikä, 41–60	7,87 (4,86 - 12,75)	3,94 (2,01 - 7,71)	5,32 (1,68 - 16,85)	NA	0,48 (0,24 - 0,96)	0,84 (0,28 - 2,51)	0,56 (0,49 - 0,64)	1,07 (0,66 - 1,75)
Ikä, 61–80	13,12 (8,14 - 21,13)	5,84 (3,02 - 11,26)	8,74 (2,80 - 27,24)	NA	0,22 (0,12 - 0,43)	0,64 (0,23 - 1,79)	0,34 (0,30 - 0,39)	0,84 (0,53 - 1,34)
Ikä, 80+	11,79 (7,27 - 19,11)	5,99 (3,08 - 11,64)	15,84 (5,05 - 49,69)	NA	0,06 (0,02 - 0,19)	0,46 (0,14 - 1,50)	0,38 (0,32 - 0,44)	0,75 (0,45 - 1,25)
Hoitonsaapuminen, päivystys	1,31 (1,21 - 1,40)	1,15 (1,01 - 1,31)	4,97 (4,24 - 5,84)	0,97 (0,75 - 1,25)	5,32 (3,54 - 7,98)	0,64 (0,35 - 1,18)	0,38 (0,34 - 0,42)	0,60 (0,47 - 0,77)
SR, p-arvo	0,18	<0,05	<0,05	<0,05	0,67	0,14	<0,05	0,63

Taulukko 8: Suhteellisten hasardien Coxin mallin mukaiset estimaatit alle kahdentuhannen seurantapäivän aikaintervallissa ositettuna peri- ja postoperatiiviseen ryhmään (ks. luku 4.3). Taulukkoon on raportoitu kustakin päätetapahtumaositteesta muodostettujen mallien hasardisuhteet ja hasardisuhteiden 95 %:n luottamusvälit (suluissa). Schoenfeldin residuaalitarkastelun (SR) p-arvon avulla tarkastellaan suhteellisuusoletuksen toteutumista. Mikäli p-arvo on alle 0,05, tulkitaan, että suhteellisuusoletus yli koko tarkastelujakson ei toteudu ja hasardisuhteita ei voida suoraan tulkita. NA-merkintä tarkoittaa sitä, että hasardisuhteiden luottamusvälit ovat niin laajat, ettei hasardisuhteesta voi tehdä luotettavaa päättelyä.

	Aivoinfarkti		Sydäninfarkti		Kallonsisäinen verenvuoto		Krooninen munuaissairaus	
	peri	post	peri	post	peri	post	peri	post
Ikä, 41–60	2,85 (0,37 - 22,17)	2,60 (1,45 - 4,68)	NA	7,59 (1,04 - 55,23)	NA	1,47 (0,18 - 11,86)	0,96 (0,46 - 1,98)	0,82 (0,45 - 1,50)
Ikä, 61–80	4,55 (0,61 - 33,86)	2,40 (1,35 - 4,26)	NA	7,93 (1,11 - 56,80)	NA	1,59 (0,21 - 11,77)	0,87 (0,43 - 1,78)	0,58 (0,33 - 1,04)
Ikä, 80+	32,01 (1,77 - 579,56)	0,81 (0,43 - 1,53)	NA	3,24 (0,43 - 24,54)	NA	NA	NA	0,13 (0,06 - 0,32)
Hoitoonsaapuminen, päivystys	1,29 (0,57 - 2,95)	0,91 (0,76 - 1,09)	2,19 (0,64 - 7,52)	0,75 (0,52 - 1,08)	NA	0,85 (0,37 - 1,96)	0,99 (0,55 - 1,81)	0,88 (0,63 - 1,24)
SR, p-arvo	0,42	<0,05	0,65	0,11	0,67	0,73	1	<0,05

Taulukko 9: Suhteellisten hasardien Coxin mallin mukaiset estimaatit yli kahdentuhannen seurantapäivän aikaintervallissa ositettuna peri- ja postoperatiiviseen ryhmään (ks. luku 4.3). Taulukkoon on raportoitu kustakin päätetapahtumaositteesta muodostettujen mallien hasardisuhteet ja hasardisuhteiden 95 %:n luottamusvälit (suluissa). Schoenfeldin residuaalitarkastelun (SR) p-arvon avulla tarkastellaan suhteellisuusoletuksen toteutumista. Mikäli p-arvo on alle 0,05, tulkitaan, että suhteellisuusoletus yli koko tarkastelujakson ei toteudu ja hasardisuhteita ei voida suoraan tulkita. NA-merkintä tarkoittaa sitä, että hasardisuhteiden luottamusvälit ovat niin laajat, ettei hasardisuhteesta voi tehdä luotettavaa päättelyä tai päätetapahtumia ei ole sattunut ollenkaan.

Taulukon 8 selkeimpänä löydöksenä nähdään, että perioperatiivisessa ryhmässä aivoinfarktut ovat huomattavasti todennäköisempiä iäkkäiden yksilöiden keskuudessa. Esimerkiksi hoidonvarauksen kautta tulleilla yli 80-vuotiailla hasardisuhde (95 %:n luottamusväli) suhteessa nurkkaikäluokkaan on 11,79 (7,27 - 19,11). Hasardisuhdetta nostaa saapuminen verisuonikirurgiselle toimenpidehoitojaksolle päivystyksen kautta: verrattuna nurkkaikäluokkaan, yli 80-vuotiaiden ja päivystyksen kautta tulleiden yksilöiden hasardisuhde (95 %:n luottamusväli) on 15,40 (9,51 - 24,93). Lisäksi erityisesti 18–40-vuotiaiden keskuudessa perioperatiivisessa ryhmässä kallonsisäiset verenvuodot ovat todennäköisempiä saavuttaessa verisuonikirurgiselle toimenpidehoitojaksolle päivystyksen kautta: hasardisuhde (95 %:n luottamusväli) suhteessa hoidonvarauksen kautta tulleisiin yksilöihin on 5,32 (3,54 - 7,98). Tässä mallissa on myös huomioitava, että vanhemmilla yksilöillä kallonsisäinen verenvuoto on harvinaisen päätetapahtuma verrattuna nurkkaikäluokkaan. Esimerkiksi hoidonvarauksen kautta tulleilla 61–80-vuotiailla hasardisuhde (95 %:n luottamusväli) suhteessa nurkkaikäluokkaan on 0,22 (0,12 - 0,43). Taulukosta 8 nähdään myös, että postoperatiivisessa ryhmässä kroonisen munuaissairauden intensiteetti on matalampi päivystyksen kautta tulleilla potilailla verrattuna hoidonvarauspotilaisiin. Esimerkiksi nurkkaikäluokassa päivystyksen kautta tulleiden hasardisuhde (95 %:n luottamus-

väli) on 0,60 (0,47 - 0,77). Taulukkoon 9 on koottu jälkimmäisen aikaintervallin tunnusluvut jaettuna peri- ja postoperatiivisiin ryhmiin, mutta taulukosta ei juuri mielenkiintoisia tuloksia havaita.

5.3 Poisson-regressio

Taulukoihin 10 ja 11 on koottu Poisson-regressiomalleilla estimoidut hasardisuhteet ja hasardisuhteiden 95 %:n luottamusvälit – nurkkatermin estimaattia taulukoissa ei raportoida. Vertailtaessa taulukoiden 11 ja 7 sekä taulukoiden 10 ja 6 malleja, nähdään että hasardisuhteet ja hasardisuhteiden 95 %:n luottamusvälit ovat kauttaaltaan liki identtisiä niissä malleissa, joissa hasardisuhteita pystytään luotettavasti tulkitsemaan. Ainoastaan taulukkojen 11 ja 7 mallin 8 hasardisuhteiden 95 %:n luottamusväleissä on havaittavissa jonkinlaisia eroja semiparametrisen ja parametrisen mallin välillä (suhteellisten hasardien Coxin malli: 0,69 (0,30 - 1,57), Poisson-regressio: 0,68 (0,27 - 1,47)).

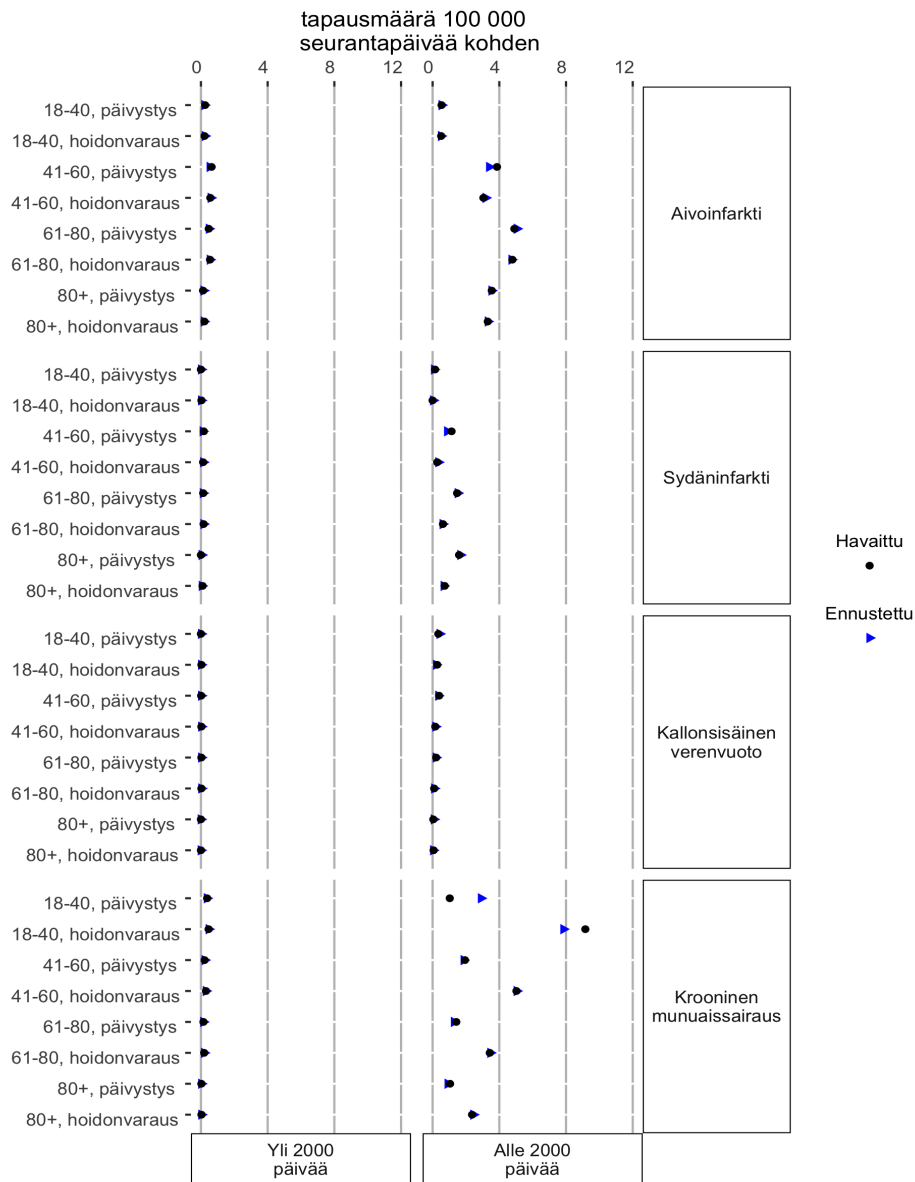
	Aivoinfarkti			Sydäninfarkti			Kallonsisäinen verenvuoto			Krooninen munuaissairaus			
	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8	M 9	M 10	M 11	M 12	
Ikä, 41–60	6,16 (4,26 - 9,35)		6,24 (4,31 - 9,46)	7,83 (2,95 - 31,80)		9,39 (3,54 - 38,16)	0,71 (0,41 - 1,31)		0,81 (0,47 - 1,50)	0,74 (0,65 - 0,85)		0,64 (0,57 - 0,74)	
Ikä, 61–80	9,17 (6,38 - 13,85)		9,28 (6,46 - 14,02)	13,50 (5,19 - 54,42)		16,21 (6,23 - 65,33)	0,40 (0,24 - 0,73)		0,46 (0,28 - 0,84)	0,51 (0,45 - 0,58)		0,44 (0,39 - 0,50)	
Ikä, 80+	6,48 (4,48 - 9,82)		6,50 (4,49 - 9,85)	17,36 (6,63 - 7,01)		17,93 (6,85 - 72,41)	0,18 (0,09 - 0,38)		0,19 (0,09 - 0,39)	0,32 (0,28 - 0,37)		0,31 (0,27 - 0,36)	
Hoiton- saapuminen, päivystys		1,00 (0,95 - 1,07)	1,07 (1,00 - 1,14)		2,48 (2,18 - 2,82)	2,49 (2,19 - 2,83)			1,87 (1,36 - 2,54)	1,97 (1,43 - 2,68)		0,37 (0,33 - 0,40)	0,37 (0,35 - 0,41)

Taulukko 10: Poisson-regressiomallien estimoidut hasardisuhteet alle kahdentuhannen seurantapäivän aikaintervallissa. Taulukkoon on raportoitu kustakin päätapahtumaositteesta muodostettujen mallien hasardisuhteet ja hasardisuhteiden 95 %:n luottamusvälit (suluissa). Malleissa estimoidaan myös nurkkatermi, mutta sitä ei taulukossa raportoida. M-indeksillä viitataan malliin. Malleissa 1,4,7 ja 10 on kovariaattina luokiteltu ikä, malleissa 2,5,8, ja 11 hoitoonsaapumistapa ja malleissa 3,6,9 ja 12 molemmat kovariaatit ilman yhdysvaikutusta.

	Aivoinfarkti			Sydäninfarkti			Kallonsisäinen verenvuoto			Krooninen munuaissairaus		
	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8	M 9	M 10	M 11	M 12
Ikä, 41–60	2,52 (1,50 - 4,66)		2,46 (1,46 - 4,56)	7,91 (1,73 - 140,30)		7,52 (1,64 - 133,42)	1,47 (0,27 - 27,32)		1,41 (0,26 - 26,72)	0,67 (0,44 - 1,08)		0,64 (0,41 - 1,03)
Ikä, 61–80	2,30 (1,38 - 4,20)		2,25 (1,35 - 4,12)	8,74 (1,96 - 153,81)		8,36 (1,87 - 147,11)	1,64 (0,35 - 29,19)		1,58 (0,33 - 28,20)	0,44 (0,29 - 0,68)		0,41 (0,28 - 0,65)
Ikä, 80+	0,76 (0,43 - 1,47)		0,76 (0,43 - 1,47)	3,24 (0,66 - 58,54)		3,23 (0,66 - 58,46)	NA		NA	0,07 (0,03 - 0,15)		0,07 (0,03 - 0,15)
Hoitoon- saapuminen, päivystys		0,79 (0,66 - 0,94)	0,90 (0,75 - 1,07)		0,69 (0,48 - 0,97)	0,78 (0,54 - 1,10)		0,68 (0,27 - 1,47)	0,82 (0,33 - 1,77)		0,69 (0,52 - 0,92)	0,77 (0,57 - 1,02)

Taulukko 11: Poisson-regressiomallien estimoidut hasardisuhteet yli kahdentuhannen seurantapäivän aikaintervallissa. Taulukkoon on raportoitu kustakin päätetapahtumaositteesta muodostettujen mallien hasardisuhteet ja hasardisuhteiden 95 %:n luottamusvälit (suluissa). Malleissa estimoidaan myös nurkkatermi, mutta sitä ei taulukossa raportoida. M-indeksillä viitataan malliin. Malleissa 1,4,7 ja 10 on kovariaattina luokiteltu ikä, malleissa 2,5,8, ja 11 hoitoonsaapumistapa ja malleissa 3,6,9 ja 12 molemmat kovariaatit ilman yhdysvaikutusta. NA-merkintä tarkoittaa sitä, että hasardisuhteen luottamusvälit ovat niin laajat, ettei hasardisuhteesta voi tehdä luotettavaa päättelyä.

Poisson-regressiomallin ennustekykyä arvioidaan kymmenkertaisella ristiinvalidoinnilla. Kuvassa 12 on esitetty havaittujen arvojen ja ristiinvalidoitujen täyden mallin (kovariaattivaikutuksina ikä ja hoitoonsaapumistapa) ennusteiden välinen vertailu 100 000:ta seurantapäivää kohden. Kuvasta nähdään, että mallit ennustavat hyvinkin tarkasti kokonaistapausmääriä eri päätetapahtumaositteissa ja faktoritasoilla. Ainoastaan 18–40-vuotiaiden ikäryhmässä kroonisen munuaissairauden osalta ennustetut ja havaitut tapausmäärät poikkeavat selkeämmin toisistaan alle kahdentuhannen seurantapäivän tarkastelujaksossa. Kuvasta nähdään myös, että kauttaaltaan suurin osa havaituista päätetapahtumista sattuu alle kahdentuhannen seurantapäivän tarkastelujaksossa.



Kuva 12: Kymmenkertaisella ristiinvalidoinnilla suoritettu Poisson-regressiomallien ennustetarkkuus, vertailuna havaitut ja ennustetut tapausmäärät. Malleina on käytetty ns. täysiä malleja, joissa kovariaattivaikutuksina on luokiteltu ikä ja hoitoon-saapumistapa ilman yhdysvaikutusta. Vaaka-akselilla on tapausmäärät 100 000:ta seurantapäivää kohden ja pystyakselilla mallin faktoritaso.

6 Yhteenveto ja pohdinta

Tässä tutkielmassa sovellettiin epäparametrisia, semiparametrisia ja parametrisia tilastollisia malleja kilpailevien päätetapahtumien mukaisessa tutkimusongelmassa. Pääasiallisena tutkimuskysymyksenä oli selvittää, mikä verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeinen kilpaileva päätetapahtuma kohdataan todennäköisimmin. Lisäksi oltiin kiinnostuneita siitä, miten päätetapahtumien todennäköisyydet ja todennäköisyyksien suhteet muuttuvat seuranta-ajan kuluessa ja miten keskeiset kovariaativaiikutukset eroavat eri päätetapahtumien syykohtaisissa hasardeissa. Tutkielman aineistona käytettiin Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen ylläpitämää hoitoilmoitusrekisteriä luvussa 4 määritellyin rajauksin. Aineisto kattoi vuosilta 2000–2021 yhteensä 72 838:n eri yksilön tietoja.

Epäparametrisena mallina aineistoon sovitettiin päätetapahtumien mukaisesti ositeut kumulatiiviset ilmaantuvuusfunktiot arvioimaan päätetapahtumien sattumisen todennäköisyyksiä seuranta-ajan kuluessa. Ilmaantuvuuksia koskeva päättely suoritettiin 95 %:n luottamusvälitarkastelulla. Tarkastelun pohjalta näyttää siltä, että kauttaaltaan koko 20-vuotisen seuranta-ajan aivoinfarkti oli todennäköisin verisuonikirurgisen toimenpiteen jälkeinen päätetapahtuma. Toiseksi yleisin päätetapahtuma oli krooninen munuaissairaus. Lisäksi on huomioitava, että päätetapahtuma sattui melko usein heti verisuonikirurgisen toimenpiteen yhteydessä – päätetapahtumien yhteenlaskettu kumulatiivinen ilmaantuvuus ensimmäisenä seurantapäivänä oli 10,1 %, kun seitsemäntuhannen seurantapäivän kohdalla kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 16,8 %.

Tarkasteltaessa päätetapahtumien kumulatiivisia ilmaantuvuuksia ikäryhmittäin havaittiin, että systemaattisia koko seuranta-ajan kattavia eroja ikäryhmien välillä ei juurikaan ollut. Viiteentuhanteen seurantapäivään asti aivoinfarkti oli todennäköisempi päätetapahtuma 61–80-vuotiaiden ikäryhmässä 41–60- ja yli 80-vuotiaiden ikäryhmiin verrattuna, ja kahteentuhanteen seurantapäivään asti krooninen munuaissairaus oli puolestaan 18–40-vuotiaiden ikäryhmässä todennäköisempi päätetapahtuma kaikkiin muihin ikäryhmiin verrattuna. Sen sijaan sydäninfarktien ja kallonsisäisten verenvuotojen osalta ilmaantuvuuksista ei voitu tehdä kauttaaltaan luotettavaa päättelyä lukuun ottamatta ensimmäistä seurantapäivää. Ensimmäisenä seurantapäivänä kallonsisäinen verenvuoto oli todennäköisempi päätetapahtuma 18–40-vuotiaiden ikäryhmässä ja sydäninfarkti puolestaan yli 80-vuotiaiden ikäryhmässä kaikkiin muihin ikäryhmiin verrattuna.

Hoitoonsaapumistavan kumulatiivisista ilmaantuvuuksista havaittiin, että viiteentuhanteen seurantapäivään asti sydäninfarkti oli todennäköisempi päätetapahtuma päivystyksen kautta verisuonikirurgiselle toimenpidehoitojaksolle tulleilla potilailla verrattuna hoidonvarauksen kautta tulleisiin potilaisiin. Kroonisen munuaissairauden kohdalla tilanne oli päinvastainen. Nämä ilmiöt saattavat selittyä sillä, että päivystyksen kautta tulleilla potilailla verisuonikirurginen toimenpide voidaan luokitella useimmiten kiireelliseksi, mikä saattaa lisätä riskiä äkillisesti ilmaantuvalla päätetapahtumalle kuten sydäninfarktille. Vastaavasti hoidonvarauksen kautta tulleilla

potilailla verisuonikirurginen toimenpide on monesti luonteeltaan kiireetön, jolloin tyypillisempi toimenpiteen jälkeinen päätetapahtuma on kroonisen munuaissairauden kaltainen vähemmän äkillinen päätetapahtuma. Toisaalta ilmaantuvuustarkastelusta huomattiin myös, että suuri osa edellämainituista päätetapahtumista sattui heti ensimmäisenä seurantapäivänä ja todennäköisyydet eivät juurikaan kasvaneet seuranta-ajan kuluessa. Aivoinfarktin ja kallonsisäisen verenvuodon kumulatiiviset ilmaantuvuudet saapumistapaositteissa olivat likipitäen yhteneväiset kauttaaltaan koko seuranta-ajan.

Kumulatiivisista hasarditarkasteluista havaittiin, että kumulatiiviset hasardit eivät olleet missään ositteessa merkittävästi suuremmat kuin kumulatiiviset ilmaantuvuudet koko seuranta-aika huomioiden. Tämä johtunee pitkälti siitä, että suurin osa päätetapahtumista sattui heti seurannan alkuvaiheessa, jolloin riskijoukon ollessa iso yksittäisen päätetapahtuman vaikutus kumulatiiviseen hasardiin on pieni. Vastaavasti myöhemmissä aikapisteissä päätetapahtumat olivat harvinaisia, jolloin suuria ”hyppäyksiä” kumulatiivisiin hasardeihin ei syntynyt. Lisäksi kokonaisuudessaan päätetapahtumat olivat aineistossa melko harvinaisia eli kaikkien päätetapahtumien välttötodennäköisyys oli korkea.

Semiparametrisina malleina aineistoon sovitettiin päätetapahtumien mukaisesti ositetut suhteellisten hasardien Coxin mallit. Aikaintervalliosittaminen mahdollisti sen, että suhteellisten hasardien malleja pystyttiin tulkitsemaan ainakin joissain ositteissa, joskaan suuressa osassa malleja suhteellisuusoletus ei edelleenkään toteutunut. Semiparametristen mallien selkeänä löydöksenä havaittiin, että alle kahdentuhannen seurantapäivän aikaintervallissa kallonsisäisen verenvuodon intensiteetti oli matalampi vanhemmilla potilailla verrattuna nurkkaikäluokkaan eli 18–40-vuotiaisiin. Ilmiö saattaa selittyä sillä, että vanhemmat ihmiset ovat enemmän ”infarktialttiita”, jolloin he kohtaavat ensimmäisenä päätetapahtumana todennäköisemmin esimerkiksi aivo- tai sydäninfarktin. Vastaavasti nuorilla infarktit ovat yleisesti melko harvinaisia. Toisaalta on huomioitava myös, että kallonsisäinen verenvuoto oli aineistossa melko harvinainen päätetapahtuma.

Peri- ja postoperatiivisten ryhmien osatarkastelun selkein löydös oli se, että perioperatiivisessa ryhmässä seurannan alkuvaiheessa aivoinfarktien intensiteetti oli huomattavasti korkeampi vanhemmilla ihmisillä – lisäksi hasardisuhdetta nosti verisuonikirurgiselle toimenpidehoitajaksole saapuminen päivystyksen kautta. Käytännön ilmiönä tämä tarkoittanee sitä, että iäkkäille ihmisille tehdään kiireellinen verisuonikirurginen toimenpide, jonka yhteydessä ilmenee monesti aivoinfarkti. Lisäksi erityisesti nuorten keskuudessa perioperatiivisessa ryhmässä kallonsisäisen verenvuodon intensiteetti seurannan alkuvaiheissa oli huomattavasti korkeampi, mikäli verisuonikirurgiselle toimenpidehoitajaksole oli saavuttu päivystyksen kautta. Vertailtaessa peri- ja postoperatiivisesti ositettuja malleja ilman ositusta tehtyihin malleihin (taulukot 6 ja 7) nähtiin, että suurilta osin ilman edellämainittuja osituksia tehdyissä täysissä malleissa hasardien suhteellisuusoletus ei toteutunut tai hasardisuhteiden luottamusvälit olivat niin laajat, ettei hasardeista voitu tehdä luotettavaa päätelyä. Tämän vuoksi peri- ja postoperatiivisesti ositettujen mallien tuloksia on vaikea

verrata taulukkojen 6 ja 7 tuloksiin.

Parametrisina malleina aineistoon sovitettiin Poisson-regressiomallit. Hasardisuhteiden osalta vertailua tehtiin suhteellisuusoletukset täyttäviin suhteellisten hasardien Coxin malleihin. Tällöin nähtiin, että hasardisuhteet ja hasardisuhteiden 95 %:n luottamusvälit olivat likipitäen samat parametrisella ja semiparametrisella mallin sovituksella. Vertailtaessa semiparametristen ja parametristen mallien tuloksia epäparametristen mallien tuloksiin havaittiin, että luotettavia yhteneväisiä tuloksia oli melko vähän. Epäparametrisesti tarkasteltuna krooninen munuaissairaus oli kahteentuhanteen seuranta-päivään asti harvinaisempi päätetapahtuma vanhempien ikäluokkien keskuudessa verrattuna nuorimpaan ikäluokkaan. Samalla tapaa semiparametristen mallien sovituksella havaittiin, että kroonisen munuaissairauden intensiteetti alle kahdentuhannen seuranta-päivän tarkastelujaksossa oli matalampi vanhemmilla ikäluokilla verrattuna nuorimpaan ikäluokkaan. Muutoin yhteneväisiä tuloksia ei juuri ollut, mikä johtunee pitkälti siitä, että suhteellisten hasardien mallien hasardisuhteita ei kovinkaan monessa mallissa pystytty luotettavasti tulkitsemaan ja toisaalta epäparametrisesti tarkasteltuna koko seuranta-ajan kattavia eroja havaittiin melko vähän.

Poisson-regressiomallien sovituksessa estimoitiin myös nurkkatermi, mikä mahdollisesti parametristen mallien ennustekyvyn arvioinnin. Ennustekykyä tarkasteltiin kymmenkertaisella ristiinvalidoinnilla. Ennusteita tehtäessä havaittiin, että kokonaistapausmääriä mallit ennustivat melko tarkasti. Tätä edesauttoi toisaalta iso käytettävissä oleva aineisto.

Tutkielmassa käytetyn aineiston vahvuus oli rekisteripohjaisuuden tarjoama kattavuus. Aineistoa voidaan myös pitää kokonaisuudessaan luotettavana, joskin kirjaustekniset seikat voivat jossain määrin heikentää aineiston luotettavuutta. Suurin ongelma oli seuranta-ajan määrittäminen: kuolin- ja maastamuuttotietojen puuttuessa kovinkaan monen sensuroituneen yksilön kohdalla ei voitu varmistaa oikeaa sensuroitumisajankohtaa. Kuolema voidaan yleisesti tutkielman tutkimusasetelmasa tulkita sensuroitumiseksi, sillä se johtuu jostain muusta syystä kuin tutkielman kilpailevista päätetapahtumista. Kuolin- ja maastamuuttotietojen puuttumisella oli eittämättä vaikutusta myös kumulatiivisiin hasardeihin ja hasardien suhteellisuusoletuksen toteutumiseen. Tämän ongelman käsittelemisessä yhtenä vaihtoehtona voisi toimia simulaatiotutkimus, jossa sensuroituneille yksilöille seuranta-aika määritellään esimerkiksi odotetun elinajan pohjalta (ks. esim. [1]). Lisäksi aineiston tarjoamien tietojen pohjalta ei saatu täysin luotettavasti varmistettua epäinformatiivisen oikealta sensuroinnin ja vasemmalta katkaisun oletusten pitävyyttä johtuen pitkälti käytettävissä olleen kovariaattitiedon puutteellisuudesta.

Päätetapahtuman sattumisajankohdaksi määriteltiin hoitojakson alkamisajankohda, joka ei monestikaan ole ollut päätetapahtuman todellinen ilmenemisajankohta. Tarkkaa päätetapahtuman ajankohtaa ei aineiston tarjoamien tietojen puitteissa kuitenkaan voinut saada selville. Lisäksi verisuonikirurgisten toimenpidehoitojaksojen rajauksessa huomioitiin pelkkä päätoimenpidemuuttuja, mutta päätetapahtu-

mien osalta diagnoosihaussa huomioitiin myös sivudiagnoosit. Erityisesti tilanteissa, joissa päätetapahtuman ajankohta oli sama kuin verisuonikirurgisen toimenpitehoitojakson alkamisajankohta, päätetapahtumien yhteys verisuonikirurgisiin toimenpiteisiin ei ole aukoton, mikäli päätetapahtuma oli diagnosoitu sivudiagnoosina. Aineiston perusteella ei myöskään voida aukottomasti selvittää, onko päätetapahtuma ilmennyt pre-, peri- vai akuutissa post-vaiheessa suhteessa verisuonikirurgiseen toimenpiteeseen. Lisäksi sivudiagnoosina diagnosoitu päätetapahtuma ei ole välttämättä hoitojakson pääasiallinen tulosyys.

Kalbfleisch ja Prentice määrittelevät kilpailevien riskien aineiston ja aineiston estimointiin liittyvät kolme pääasiallista ongelmaa: kovariaattien ja määritellyn päätetapahtuman välisen suhteen estimointi, päätetapahtumien todennäköisyyksien suhteiden estimointi ja päätetapahtumien estimointi tilanteessa, kun osa päätetapahtumista poistetaan [23]. Kolmas ongelmista on hyvin tyypillinen ongelma kilpailevien riskien tilanteessa, sillä yleisesti oletetaan, että jos osa päätetapahtumista on poistettu, jäljelle jäävien päätetapahtumien todennäköisyydet pysyvät samoina alkuperäiseen tilanteeseen verrattuna [34]. Kilpailevia päätetapahtumia ja päätetapahtumien poistamisen vaikutusta on aikanaan tarkasteltu kirjallisuudessa myös latenttien päätetapahtuma-aikojen lähestymiskulmasta (ks. esim. [4,23]). Latenteissa päätetapahtuma-ajoissa oletetaan potentiaaliset päätetapahtuma-ajat $\tilde{T}_1, \dots, \tilde{T}_m$ ja varsinainen päätetapahtuman aika määritellään $T = \min(\tilde{T}_1, \dots, \tilde{T}_m)$ ja päätetapahtumatyyppi $J = \{j | \tilde{T}_j \leq \tilde{T}_k, k = 1, \dots, m\}$. Muun muuassa Cox sekä Moeschberger ja David määrittivät latentin päätetapahtuma-ajan T_j ajaksi päätetapahtumalle j , joka olisi havaittu, mikäli kaikki muut päätetapahtumasyyt olisi poistettu [15,30]. Latenteissa päätetapahtuma-ajoissa on vahva oletus, että syyn j päätetapahtuma-aika tilanteessa, jossa on m päätetapahtumasyytä, on täsmälleen sama, vaikka kaikki muut syyt paitsi päätetapahtuma j olisi poistettu [33]. Tässä tutkielmassa sovellettiin kuitenkin syykohtaisia hasardeja, jossa latenttien päätetapahtuma-aikojen mukaista oletusta ei tarvitse tehdä, sillä syykohtaisissa hasardeissa tarkastellaan aina hetkellistä (Δt :n mittaista) ajanjaksoa ehdolla, että mikään päätetapahtuma ei ole sattunut ajanhetkeen t mennessä. Syykohtaisia hasardeja voidaan tässä mielessä pitää latenttien päätetapahtuma-aikojen mukaisen ongelman ratkaisuna.

Päätetapahtumien poistamiseen liittyvä ongelma ei ole varsinaisesti tilastollinen ongelma, sillä tilastolliset menetelmät eivät pysty luotettavasti analysoimaan tilannetta samasta aineistosta, jossa osa päätetapahtumista olisi poistettu. Ennemmin voidaan pohtia sitä, että missä määrin päätetapahtumien poistamiseen liittyvä oletus pitää paikkaansa erityisesti ns. käyttäytymistieteissä: mikäli tarkasteltaisiin kilpailevien riskien mallikehikolla esimerkiksi irtisanottujen työntekijöiden työllistymistä koko- tai osa-aikatyöhön, kasvaisiko osa-aikaiseen työhön työllistymisen todennäköisyys mikäli koko-aikatyön mahdollisuus poistettaisiin ja päinvastoin. Cornfield on tähän liittyen pohtinut myös sitä, että mikäli havaitaan jonkun päätetapahtuman kasvanut todennäköisyys, onko ilmiön taustalla kyseisen päätetapahtuman todennäköisyyden kasvu vai muiden päätetapahtumien todennäköisyyksien väheneminen [14].

Kilpailevien riskien mallikehikko soveltuu hyvin tilanteisiin, jossa mahdollisia lopputiloja alkutilalle on useita ja lopputilat ovat toistensa poissulkevia. Tutkielman soveltavassa osuudessa oletuksena oli tämänkaltainen univariaattisten kilpailevien riskien teoria. Aineiston muodostamisessa nähtiin tämän oletuksen paikkaansapitävyys: hyvin harva yksilö koki kaksi kilpailevaa päätetapahtumaa samalla hoitajakaksolla – täten kilpailevien riskien malli oli hyvä mallikehikko tutkimusongelman mallintamiseen. Määriteltäessä tutkielman mukaisesti päätetapahtuma ns. ensimmäiseksi ilmeneväksi päätetapahtumaksi, päätetapahtumien poistamisella analyysin tuloksiin saattaisi olla se vaikutus, että yksilö saattaisi kohdata jonkun muun päätetapahtuman, muttei välttämättä saman seuranta-ajan puitteissa.

Tutkielman tulosten luotettavuutta saataisiin kasvatettua kuolinrekisteritietojen lisäämisellä ja mahdollisesti simulaatiotutkimuksella. Vaihtoehtoisina mallinnustapoina voisi olla kovariaattien yhdysvaikutuksen lisääminen käytettyihin malleihin tai jonkun muun elinaikamallin, kuin tutkielmassa käytettyjen mallien valinta. Syykohtaisten hasardien lisäksi tutkimusongelmaa olisi voinut lähestyä myös osajakaumahasardin tai monitilamallien lähestymiskulmasta. Osajakaumahasardin pääasiallisena erona syykohtaiseen hasardiin on se, että yksilö, joka kokee jonkun muun päätetapahtuman kuin kiinnostuksen kohteena olevan päätetapahtuman, jää edelleen riskijoukkoon mukaan. Osajakaumahasardin voidaan nähdä mallintavan paremmin yksilöllistä riskiä kun taas syykohtaisen hasardin päätetapahtumien etiologiaa (järjestystä). [18] Monitilamalleissa pääasiallisena erona kilpailevien riskien malleihin on puolestaan se, että ainakin jokin lopputiloista ei ole absorvoiva, jolloin yksilö voi kyseisen päätetapahtuman kohtaamisen jälkeen kokea vielä toisen tai useamman päätetapahtuman [6,23]. Osajakaumahasardin ja erityisesti monitilamallien mukaisen mallinnuksen avulla voitaisiin kuvata verisuonikirurgisten toimenpiteiden jälkeistä diagnoosipolkua – ja siten kokonaisilmiötä – vielä paremmin.

Viitteet

- [1] 0–85-vuotiaan odotettavissa oleva elinaika (elinajanodote) vuosina 1983 ja 2003. (2003). Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt, verkkojulkaisu, ISSN=1799-5051. Helsinki: Tilastokeskus. Saatavissa: https://www.stat.fi/til/ksyyt/2003/ksyyt_2003_2004-11-02_tau_001. Viitattu: 27.12.2022.
- [2] Aalen, O. (1978). Nonparametric inference for a family of counting processes. *Annals of Statistics*, **6**, 701–726.
- [3] Aineistokatalogi.fi – Terveystieteiden tutkimuskeskus 1994- (Hilmo). Saatavissa: <https://aineistokatalogi.fi/catalog/studies/>. Viitattu: 10.10.2022.
- [4] Andersen, P.K., Abildstorm, S.Z., Rosthøj, S. (2002). Competing risks as a multi-state model. *Statistical Methods in Medical Research*, **11**, 203–215.
- [5] Andersen, P.K., Geskus, R.B., De Witte, T., Putter, H. (2012). Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *International Journal of Epidemiology*, **41**, 861–870.
- [6] Andersen, P.K., Keiding, N. (2002). Multi-state models for event history analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, **11**, 91–115.
- [7] Arora, P., Davari-Farid, S., Pourafkari, L., Gupta, A., Dosluoglu H.H., Nader, N.D. (2015). The effect of acute kidney injury after revascularization on the development of chronic kidney disease and mortality in patients with chronic limb ischemia. *J Vasc Surg*, **61**(3), 720–727. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25499712/>. Viitattu: 10.10.2022.
- [8] Atula, S. Aivohalvaus (aivoinfarkti ja aivoverenvuoto). www.terveyskirjasto.fi. Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 26.1.2023.
- [9] Back, M.R., Leo, F., Cuthbertson, D., Johnson, B.L., Shamesmd, M.L., Bandyk, D.F. (2004). Long-term survival after vascular surgery: specific influence of cardiac factors and implications for preoperative evaluation. *J Vasc Surg*, **40**(4), 752–760. Saatavissa <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472605/>. Viitattu: 10.10.2022.
- [10] Bertges, D.J., Neal, D., Schanzer, A., Scali, S.T., Goodney, P.P., Eldrup-Jorgensen, J., Cronenwett, J.L. (2016). The Vascular Quality Initiative Cardiac Risk Index for prediction of myocardial infarction after vascular surgery. *J Vasc Surg*, **64**(5), 1411–1421. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27449347/>. Viitattu: 10.10.2022.
- [11] Breslow, N.E. (1972). Discussion of the paper by D.R. Cox. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **34**, 216–217.
- [12] Bucarius, J., Gummert, J.F., Borger, M.A., Walther, T., Doll, N., Onnasch, J.F., Metz, S., Falk, V., Mohr, F.W. (2003). Stroke after cardiac surgery: a risk factor

- analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*, **75**(2), 472–478. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12607656/>. Viitattu: 10.10.2022.
- [13] Bull, K., Spiegelhalter, D.J. (1997). Tutorial in biostatistics: Survival analysis in observational studies. *Statistics in Medicine*, **16**, 1041–1074.
- [14] Cornfield, J. (1957). The estimation of the probability of developing a disease in the presence of competing risks. *American Journal of Public Health*, **47**, 601–607.
- [15] Cox, D.R. (1959). The analysis of exponentially distributed life-times with two types of failure. *Journal of the Royal Statistical Society*, **21**(2), 411–421.
- [16] Cox, D.R. (1972). Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **34**, 187–220.
- [17] Cox, D.R. (1975). Partial likelihood. *Biometrika*, **62**, 269–276.
- [18] Fine, J.P., Gray, R.J. (1999). A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association*, **94**, 496–509.
- [19] Gooley, T.A., Leisering, W., Crowley, J., Storer, B.E. (1999). Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of older estimators. *Statistics in medicine*, **18**, 695–706.
- [20] Greenwood, M. Jr. (1926). The Natural Duration of Cancer. Reports of Public Health and Related Subjects. *HMSO*, **33**.
- [21] Huber, M., Ozrazgat-Baslanti, T., Thottakkara, P., Scali, S., Bihorac, A., Hobson, C. (2016). Cardiovascular-specific mortality and kidney disease in patients undergoing vascular surgery. *JAMA Surg*, **151**(5), 441–450. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26720406/>. Viitattu: 10.10.2022.
- [22] Häkkinen, P., Mölläri, K., Saukkonen, S.M., Väyrynen, R., Mielikäinen, L., Järvelin, J. (2020). Hilmo – Sosiaali- ja terveydenhuollon hoitoilmoitus 2020. *Terveys ja hyvinvoinnin laitos*. Saatavissa: <https://www.julkari.fi/handle/10024/138288>. Viitattu: 10.10.2022.
- [23] Kalbfleisch, J.D., Prentice, R.L. (1980). The Statistical analysis of failure time data. *Wiley*.
- [24] Kalbfleisch, J.D., Prentice, R.L. (2002). The Statistical analysis of failure time data. 2nd Edition. *John Wiley and Sons*.
- [25] Kang, Z., Nie, C., Ouyang, K., Xiangbo, W., Yin, J., Dong, S., Bin, M. (2022). A nomogram for predicting symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular thrombectomy. *Clin Neurol Neurosurg*. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35605510/>. Viitattu: 10.10.2022.

- [26] Kaplan, E.L., Meier, P. (1958). Non-parametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, **53**, 457–481.
- [27] Kehlet, M., Jensen, L.P., Schroeder, T.V. (2016). Risk factors for complications after peripheral vascular surgery in 3,202 patient procedures. *Ann Vasc Surg*, **36**, 13–21. Saatavissa <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354321/>. Viitattu: 10.10.2022.
- [28] Kettunen, R. Sydäninfarkti ja sydänkohtaus. www.terveyskirjasto.fi. Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 4.12.2020.
- [29] Mehaffey, J.H., Hawkins, R.B., Tracci, M.C., Robinson, W.P., Cherry, K.J., Kern, J.A., Upchurch, G.R.Jr. (2018). Preoperative dementia is associated with increased cost and complications after vascular surgery. *J Vasc Surg*, **68**(4), 1203–1208. Saatavissa <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606569/>. Viitattu: 10.10.2022.
- [30] Moeschberger, M.L., David, H.A. (1971). Life tests under competing causes of failure and the theory of competing risks. *Biometrics*, **27**, 909–923.
- [31] Nelson, W. (1969). Hazard plotting for incomplete failure data. *Journal of Quality technology*, **1**, 27–52.
- [32] Neuberger, U., Kickingeder, P., Schönenberger, S., Schieber, S., Ringleb, P.A., Bendszus, M., Pfaff, J., Möhlenbruch, M.A. (2019). Risk factors of intracranial hemorrhage after mechanical thrombectomy of anterior circulation ischemic stroke. *Neuroradiology*, **61**(4), 461–469. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778621/>. Viitattu: 10.10.2022.
- [33] Prentice, R.L., Kalbfleisch, J.D., Peterson, A.V., Flournoy, JR.N., Farewell, V.T., Breslow, N.E. (1978). The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics*, **34**, 541–554.
- [34] Putter, H., Fiocco, M., Geskus, R.B. (2007). Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. *Statistics in Medicine*, **26**, 2389–2430.
- [35] Reinert, N.J., Partel, B.M., AlShaer, Q.N., Wu, L., Wisniewski, S., Hager, E.S., Dyer, M.R., Thirumala, P.D. (2021). Cause-specific mortality as a sequelae of perioperative stroke following cardiac and vascular surgery. *Neurologist*, **27**(1), 21–26. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34855676/>. Viitattu: 10.10.2022.
- [36] Saarelma, O. Aivotärhdys ja pään vammat (aikuiset). www.terveyskirjasto.fi. Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 30.3.2022.
- [37] Saha, H. Krooninen munuaisten vajaatoiminta (uremia). www.terveyskirjasto.fi. Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 21.6.2021.
- [38] Schoenfeld, D. (1982). Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*, **69**(1), 239–241.

- [39] Sharifpour, M., Moore, L.E., Shanks, A.M., Didier, T.J., Kheterpal, S., Mas-hour, G.A. (2013). Incidence, predictors, and outcomes of perioperative stroke in noncarotid major vascular surgery. *Anesth Analg*, **116**(2), 424–434. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23115255/>. Viitattu: 10.10.2022.
- [40] Sutzko, D.C., Andraska, E.A., Obi, A.T., Henke, P.K., Osborne, N.H. (2018). Risk factors associated with perioperative myocardial infarction in major open vascular surgery. *Ann Vasc Surg*, **47**, 24–30. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893702/>. Viitattu: 10.10.2022.