

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/66031> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Balan, T.A.

Title: Advances in frailty models

Issue Date: 2018-09-26

SAMENVATTING

De overlevingsanalyse behelst de studie van de tijdsduur tot een gebeurtenis, wat een belangrijk onderwerp binnen de statistiek is. Een prominent type data over de tijdsduur tot een gebeurtenis is de levensduur, waar veel van de terminologie aan wordt ontleend. Het is gebruikelijk om naar de gebeurtenis waar de interesse naar uitgaat te refereren als *overlijden* of *falen*. Een individu dat risico loopt om te *overlijden* wordt in *leven* genoemd. Waarschijnlijk is de meest karakteristieke eigenschap van overlevingsdata dat de gebeurtenis waar de interesse naar uitgaat niet altijd wordt geobserveerd. De enige informatie die dan beschikbaar is, is dat het individu niet voor een bepaald tijdstip overleden is. Dit fenomeen staat bekend als *rechtscensurering* en is de drijfveer geweest voor de ontwikkeling van speciale statistische methoden voor dit soort data.

De kans om op een bepaald tijdstip in leven te zijn wordt gegeven door de *overlevingsfunctie*. De meest populaire manier om deze te schatten in geval er rechtscensureerde waarnemingen zijn is de “product-limit” schatter, die beter bekend is als de “Kaplan-Meier” schatter (Kaplan en Meier, 1958). Hun belangrijke paper, *Nonparametric estimation from incomplete observations*, bleek in een recent artikel in *Nature* (Van Noorden, Maher en Nuzzo, 2014) het meest geciteerde statistiek-artikel te zijn.

De instantane kans om te overlijden op een bepaald tijdstip, gegeven dat het individu niet al eerder overleden is, staat bekend als de hazardfunctie. In demografische studies wordt dit ook wel de instantane mortaliteitsgraad genoemd. In de overlevingsanalyse is het gebruikelijker om met de hazard te werken dan met de dichtheidsfunctie. Het meest populaire regressiemodel voor overlevingsdata is het “proportionele hazards-model, waar vaak naar verwezen wordt als het Cox-model. Het artikel waarin dit model werd geïntroduceerd, genaamd Regression Models and Life-Tables, is het op één na meest geciteerde statistiekartikel, volgens hetzelfde artikel in *Nature*.

In *The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality* (Vaupel, Manton en Stallard, 1979), verwijzen de auteurs naar het effect van ongeobserveerde heterogeniteit op mortaliteit als fragiliteit (*frailty*). De auteurs zeggen dat “de mortali-

teit van een individu kan sneller toenemen als de leeftijd toeneemt dan de waargenomen mortaliteit in cohorten”. Dit impliceert dat er een onderscheid is tussen de individuele hazard (“mortaliteit”) en de populatiehazard (“mortaliteit voor cohorten”). Belangrijk hierbij is dat Vaupel et al. inzien dat de individuele hazard niet direct kan worden waargenomen wanneer er sprake is van ongeobserveerde ongelijksoortigheid.

Het subtiele kenmerk van de hazard is dat deze per definitie de individuen betreft die op een bepaald tijdstip nog in leven zijn. Aangezien individuen met een hoge fragiliteit geneigd zijn eerder te overleden, is het aannemelijk dat individuen die langer overleefd hebben, gemiddeld gezien minder fragiel zijn, in vergelijking met de hele steekproef aan het begin van de studie. Fragiliteitsmodellen, die als doel hebben om ongeobserveerde ongelijksoortigheid te modelleren met behulp van zogeheten “random effects”, worden behandeld in de meeste boeken over overlevingsanalyse (Andersen, Borgan e.a., 1993; Kalbfleisch en Prentice, 2002; Klein en Moeschberger, 2005; Aalen, Borgan en Gjessing, 2008). Meerdere boeken bieden een uitvoerige uiteenzetting van zulke modellen (Hougaard, 2000; Duchateau en Janssen, 2007; Wienke, 2010).

In dit proefschrift wordt nieuwe statistische methodologie beschreven, die als doel heeft om meer inzicht in verschillende aspecten van fragiliteitsmodellen te bieden. Zowel theoretische eigenschappen als praktische problemen worden behandeld. Speciale aandacht gaat uit naar “gedeelde fragiliteit” modellen, die gebruikt worden wanneer de fragiliteit “gedeeld” wordt onder meerdere waarnemingen. Dit is meestal het geval wanneer een individu meerdere gebeurtenissen kunnen overkomen (recurrente gebeurtenissen) of wanneer individuen verwant zijn aan elkaar (geclusterde overlevingsdata). In Hoofdstuk 1 ligt de nadruk op fragiliteitseffecten op waarneembare grootheden in Cox-modellen. In Hoofdstuk 2 presenteren we een simulatiestudie die gericht is op eigenschappen van gedeelde fragiliteitsmodellen voor geclusterde overlevingsdata, wanneer de clusters klein zijn. In Hoofdstuk 3 bespreken we een voorgestelde score toets voor associatie tussen een recurrent gebeurtenissenproces en een terminale gebeurtenis, wanneer de frailty wordt gedeeld door beide processen. In Hoofdstuk 4 bespreken we selectiebias in de context van recurrente gebeurtenissen, waar de selectie afhangt van de uitkomst en de onderliggende fragiliteit. In Hoofdstuk 5 presenteren we de schattingsprocedure geïmplementeerd in de **frailtyEM** R software. Hieronder volgt een meer gedetailleerde samenvatting van elk hoofdstuk.

Hoofdstuk 1 is de inleiding van dit proefschrift. Het heeft de structuur van een tutorial, en geeft een overzicht van de theorie en praktijk rondom fragiliteitsmodellen. In Sectie 1.2 bespreken we univariate fragiliteitsmodellen. Deze worden gerelateerd aan de originele formulering van Vaupel, Manton en Stallard (1979), waar de uitkomst waar de interesse naar uitgaat een enkelvoudige gebeurtenissen is for individuen (overlijden), en waarbij wordt aangenomen dat de individuele gebeurtenistijdstippen onafhankelijk zijn van elkaar. Met behulp van gesimuleerde voorbeelden illustreren we twee fenomenen die specifiek voor Cox-modellen zijn. Ten eerste het selectieproces, dat de verdeling van de risicofactoren in de overlevendenpopulatie beschrijft. Ten tweede, het geobser-

veerde marginale covariateneffect in het Cox-model, wanneer belangrijke verklarende variabelen worden weggelaten. Dezelfde fenomenen worden dan in detail binnen fragiliteitsmodellen bestudeerd, voor verschillende fragiliteitsverdelingen. De sectie wordt afgesloten met een discussie van de identificeerbaarheidseigenschappen van fragiliteitsmodellen in univariate overlevingsdata.

In Sectie 1.3 illustreren we door middel van simulatie hoe marginale correlatie tussen gebeurtenistijdstippen kan ontstaan, wanneer door verwante individuen “gedeelde” covariaten ontbreken. Dit wordt verder bestudeerd aan de hand van gedeelde fragiliteitsmodellen, waarin wordt aangenomen dat een “random effect” wordt gedeeld door meerdere individuen. We bestuderen hoe verschillende correlatiepatronen ontstaan bij verschillende fragiliteitsverdelingen, en we bespreken hoe gedeelde fragiliteitsmodellen gebruikt kunnen worden voor het modelleren van recurrente gebeurtenissen. In Sectie 1.4 gaan we in op praktische zaken rondom het schatten van fragiliteitsmodellen. We bespreken verschillende procedures voor semiparametrische en parametrische modellen, geven een overzicht van de beschikbare software en beschrijven hoe verschillende soorten data kunnen worden geanalyseerd in softwarepakketten. Tot slot bespreken we in Sectie 1.5 verscheidene voorgestelde uitbreidingen van het fragiliteitsmodel.

In **Hoofdstuk 2** analyseren we situaties waarin het moeilijk is om het verschil te zien tussen hazards en ongeobserveerde ongelijksoortigheid. Dit hoofdstuk bouwt voort op de resultaten uit Hoofdstuk 1, in het bijzonder degene over de identificeerbaarheid van fragiliteitsmodellen. Een zeer bekend resultaat is dat het fragiliteitsmodel identificeerbaar is als er covariaten zijn en de fragiliteitsverdeling eindige momenten heeft. We beargumenteren dat dit problematisch is, omdat de fragiliteit onterecht het effect van een tijdsafhankelijke covariaat kan toewijzen aan ongeobserveerde ongelijksoortigheid. Terwijl over het algemeen gedacht wordt dat dit geen probleem is voor gedeelde fragiliteitsmodellen, laten we zien dat het dat toch kan zijn, vooral als de clusters klein zijn.

In Sectie 2.2 beschouwen we het proportionele hazards-model en de conditionele proportionele hazards-aanname die vaak gemaakt wordt voor fragiliteitsmodellen. vervolgens bespreken we hoe marginale hazards kunnen ontstaan van verschillende fragiliteitsmodellen. In Sectie 2.3 presenteren we de simulatiestudie. We bestuderen het effect van cluster grootte (in feite hoe “multivariaat” de uitkomst is) op het detecteren van fragiliteitsmodellen, wanneer er in werkelijkheid geen ongeobserveerde ongelijksoortigheid is. We analyseren de uitkomsten voor meerdere grootheden waar de interesse naar uitgaat: de likelihood ratio-toets, de score toets voor ongelijksoortigheid en geschatte parameters. Onze belangrijkste conclusie is dat effecten van tijdsafhankelijke covariaten onterecht kunnen worden opgevat als bewijs voor fragiliteit, wanneer het tijdsverloop van het effect enigszins lijkt op de marginale hazardratio geassocieerd met het fragiliteitsmodel. Alhoewel dit probleem minder sterk is bij grotere steekproefgroottes, is het onderscheid tussen ongeobserveerde ongelijksoortigheid en covariaateffecten subtiel wanneer de clusters klein zijn (e.g. 2,3). De resultaten worden uitgebreid naar

recurrente gebeurtenissen, en een combinatie van tijdsafhankelijke covariaateffecten in de aanwezigheid van fragiliteit. Ter afsluiting worden de fenomenen die geanalyseerd worden in dit hoofdstuk geïllustreerd aan de hand van een data-analyse van een bekende dataset over recurrente nierinfecties.

In **Hoofdstuk 3**, introduceren we een score toets voor associatie tussen recurrente gebeurtenissen en een terminale gebeurtenis. Als er fragiliteit aanwezig is en zeer fragiele individuen een associatie hebben met zowel een hoger aantal recurrente gebeurtenissen als een hogere mortaliteit, dan moeten beide gebeurtenisprocessen gezamenlijk worden geanalyseerd. Dit is ingewikkeld in de praktijk, vooral met semiparametrische modellen. We stellen een eenvoudige score toets voor associatie voor, die de nulhypothese dat de twee modellen onafhankelijk zijn toetst. Als deze niet verworpen wordt, kunnen eenvoudigere analyses worden uitgevoerd.

In Sectie 3.2 wordt een gezamenlijk model voor recurrente gebeurtenissen en een terminale gebeurtenis geïntroduceerd, met een fragiliteit die een gammaverdeling heeft. Dit model bevat een associatieparameter die geschat kan worden, waarvoor verschillende inferentiemethoden worden vergeleken. In Sectie 3.3 wordt de "robuste score-toets" geïntroduceerd, samen met andere bekende statistische toetsen, voor de nulhypothese dat er geen associatie is. In Sectie 3.4 laten we met een simulatiestudie zien dat de voorgestelde toets goed werkt en qua onderscheidend vermogen vergelijkbaar is met gecompliceerde alternatieven. In Sectie 3.5 wordt de voorgestelde methodologie geïllustreerd met een toepassing op data over recurrente huidtumoren.

In **Hoofdstuk 4**, wordt het probleem van selectiebias (ook wel "toerekeningsbias") bij recurrente gebeurtenissen geanalyseerd. Het begeleidende voorbeeld is een dataset bestaande uit recurrente klapplongen. De data is alleen verzameld voor individuen met tenminste één geregistreerde gebeurtenis gedurende een zekere aanwasperiode. Voor de geselecteerde individuen is de gehele gebeurtenisgeschiedenis verzameld. Het probleem is dat door deze opzet individuen met een hoger aantal gebeurtenissen overgepresenteerd zullen zijn in deze steekproef. Als ongeobserveerde gelijksoortigheid aanwezig is, zullen zeer fragiele patiënten overgerepresenteerd zijn. In dit hoofdstuk bestuderen we het schatten van fragiliteitsparameters en covariaateffecten in dit soort scenarios.

In Sectie 4.2 worden een aantal selectiemethoden en een algemene geadjusteerde likelihoodbenadering geïntroduceerd. We bespreken de effecten van de selectie op de schattingen van een model zonder fragiliteit en van een model met fragiliteit. Voor laatstgenoemd model wordt een pseudo-maximum-likelihood schattingsalgoritme gepresenteerd. In Sectie 4.3 worden de prestaties van de geadjusteerde likelihoodbenadering bestudeerd voor verschillende selectiescenarios, en wordt getoond dat deze over het algemeen goed werkt. Tot slot wordt in Sectie 4.4 de voorgestelde methodologie geïllustreerd door toepassing op de begeleidende dataset.

In **Hoofdstuk 5**, bestuderen we het schatten van semiparametrische gedeelde fragiliteitsmodellen in de praktijk, met de nadruk op de **frailtyEM** software (Balan en Putter, 2017) voor de programmeertaal R. Deze software is bedoeld om de flexibiliteit van semiparametrische modellen te combineren met een ruime keuze aan fragiliteitsverdelingen. Een belangrijke reden om deze software te schrijven was om te voorzien in goedgedocumenteerde mogelijkheden op gebruikersniveau. In Sectie 5.1 geven we een overzicht van op het moment beschikbare software voor het schatten van fragiliteitsmodellen.

In Sectie 5.2 worden de constructie van de likelihood en het effect van linkstruncatie en selectie besproken in de context van fragiliteitsmodellen. Daarna geven we een overzicht van gerelateerde resultaten voor praktische problemen: hypothese toetsen, marginale en conditionele grootheden en kwaliteit van de fit. In Sectie 5.3 wordt de softwareimplementatie van een geprofileerd verwachtingsmaximalisatiealgoritme besproken. De voorgestelde schattingsmethode en de berekeningen die nodig zijn om standaardfouten te verkrijgen worden gepresenteerd. Uit praktisch oogpunt worden de functies uit de software gepresenteerd, samen met de bijbehorende syntax. Tot slot worden de mogelijkheden van de software geïllustreerd met voorbeelden waar drie bekende datasets in voorkomen, en die drie belangrijke scenarios omvatten: recurrente gebeurtenissen in kalendertijd, recurrente gebeurtenissen in tussenliggende tijd, en geclusterde overlevingsgegevens.

