



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Statistical modelling of time-varying covariates for survival data

Spreafico, M.

Citation

Spreafico, M. (2022, October 12). *Statistical modelling of time-varying covariates for survival data*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3479768>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3479768>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Tijdsafhankelijke covariaten zijn van groot belang in klinisch onderzoek. Ze geven namelijk zowel inzicht in de evolutie van dynamische patronen, als in de invloed daarvan op de gezondheidsstatus en ziekteprogressie van een patiënt. De literatuur beschouwt zulke gegevens meestal als stuksgewijs-constant of met vaste baseline. Daarbij gaat een potentieel aan informatie verloren, wat wél benut kan worden wanneer goed wordt gekeken naar de associatie tussen de tijdsafhankelijke covariaat enerzijds, en de *tijd tot een bepaalde* gebeurtenis anderzijds. De genoemde fenomenen zijn complex, wat vraagt om een geavanceerd analytisch kader waarbinnen men zowel de evolutie van de ziekte als de relatie met de dynamische aard van tijdsafhankelijke kenmerken adequaat kan modelleren. Een dergelijk analytisch kader wordt nog zelden overwogen, terwijl het nieuwe inzichten kan verschaffen voor medisch onderzoek. Dit vormt een uitdaging van zowel klinische als statistische relevantie.

Dit proefschrift richt zich op het ontwikkelen van wiskundige en statistische methoden om tijdsafhankelijke processen adequaat weer te geven en te modelleren binnen de context van de analyse van de tijd tot een gebeurtenis. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van toegespitste “Cox”modellen. Het voornaamste doel is het verrijken van de huidige kennis op dit gebied, door kenmerken toe te voegen die relevant zijn voor de betreffende tijdsafhankelijke covariaten. De inspanningen van dit werk zijn tweeledig: ze richtten zich op de complexiteit van (i) de ontwikkeling van adequate dynamische karakterisering van de bestudeerde processen (d.w.z. het *representatieprobleem*) en (ii) de identificatie en kwantificering van het verband tussen tijdsafhankelijke processen en de overleving van patiënten (d.w.z. het *tijd-tot-gebeurtenis modelleringsprobleem*). In beide gevallen is het voornaamste probleem het hanteren van complexe gegevensbronnen, waarbij men twee aspecten in ogenschouw moet houden: ten eerste de aard van de processen en hun bijzondere kenmerken – denk aan temporele dynamiek, categorische niveaus of terugkerende gebeurtenissen – en ten tweede de complexe balans tussen klinische interpreteerbaarheid en mathematische formulering.

Afhankelijk van de context van het onderzoek worden verschillende benaderingen voorgesteld. Wat betreft *representaties* wordt ten eerste gebruikgemaakt van complexe data-integratie en “functionele”data-analyse. Nieuwe longitudinale of functionele kenmerken maken het mogelijk om trends en variaties in de evolutie van processen in de tijd op te nemen. Ten tweede worden nieuwe statistische methoden geïntroduceerd waarmee men bijkomende informatie, om precies te zijn longitudinale dan wel functionele gegevens, kan ontfangen aan verschillende bronnen. Om antwoord te geven op onderzoeksvragen

worden onder andere stochastische procestheorie, latente Markovmodellen en compositionele data-analyse gebruikt. Wat betreft het *modelleren* van de tijd tot de gebeurtenis worden geavanceerde versies van regressiemodellen van het Cox-type voorgesteld. Op die manier is het mogelijk om dynamische covariaten in de overlevingsanalyse op te nemen. Afhankelijk van het type studie en gegevens wordt gekozen voor gecombineerde of functionele overlevingsmodellen, die technieken gebruiken om de dimensie te verminderen, of marginale structurele modellen.

Met het oplossen van bovengenoemde statistische uitdagingen heeft dit werk niet alleen impact voor de wiskundige en statistische onderzoeksgemeenschap. Het tracht daarnaast artsen en andere klinici te ondersteunen door instrumenten aan te bieden die nuttig zijn voor hun beroepspraktijk. Alle onderzoeksonderwerpen zijn ingegeven door specifieke klinische vragen, met als doel om meer inzicht te krijgen in gepersonaliseerde behandelingen voor cardiologische en oncologische patiënten. Deel I van dit proefschrift is gericht op de studie van de processen van medicijngebruik, therapietrouw aan medicatie en heropnames bij patiënten met hartfalen. Deel II betreft het onderzoek van tijdsafhankelijke aspecten van chemotherapiebehandeling bij patiënten met een osteosarcoom. Denk hierbij aan dosiswijzigingen, biomarkers en accumulatie van toxiciteiten.

De nieuw ontwikkelde, op maat gemaakte methoden verbeteren dus de modellering van de tijd tot een gebeurtenis waarbij tijdsafhankelijke kenmerken worden meegenomen. Dit markeert een belangrijke stap voorwaarts in de definitie van nieuwe, aangepaste én flexibele monitoringinstrumenten. De in dit werk ontwikkelde instrumenten vinden hun toepassing in onderzoek naar diverse ziektebeelden, waarbij men beschikt over complexe gegevensbronnen.