



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Challenges in survival analysis: sequential analysis, prediction and non-parametric estimation

Gomon, D.

Citation

Gomon, D. (2025, June 19). *Challenges in survival analysis: sequential analysis, prediction and non-parametric estimation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4250285>

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/1887/4250285>

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

Samenvatting

Het eerste deel van dit proefschrift gaat over het inspecteren van de kwaliteit van zorg. Inspectieprocedures zijn van belang voor het waarborgen van de kwaliteit van behandeling door een enkele chirurg, een afdeling of zelfs een heel ziekenhuis. Meer specifiek ligt de focus op het detecteren van een blijvende verandering in de medische uitkomsten van de patiënten. Er bestaan veel methoden voor dergelijke problemen in het domein van industriële toepassingen, waar uitkomsten direct na productie worden waargenomen. Helaas is de uitkomst voor een patiënt in een medische omgeving vaak pas lang na de behandeldatum bekend of wordt deze zelfs nooit waargenomen, waardoor het gebruik van overlevingsuitkomsten noodzakelijk is. Dit proefschrift pakt dit probleem aan door bestaande methodologie uit het veld van sequentiële analyse uit te breiden met behulp van overlevingsanalyse.

Door de patiëntenpopulatie in een ziekenhuis te beschouwen als een sequentiële stroom van overlevingsuitkomsten, kan het probleem in wiskundige termen geformuleerd worden. Regelkaarten worden gebruikt om te bepalen wanneer er een blijvende verandering in de uitkomsten heeft plaatsgevonden. Er bestaat een veelvoud aan regelkaarten, maar specifieke aandacht wordt besteed aan de cumulatieve som (CUSUM) regelkaart [87] in dit proefschrift. Bijzondere aandacht wordt besteed aan de controlelimiet, een belangrijke parameter van de CUSUM regelkaart die wordt gebruikt om te bepalen wanneer een verandering in de kwaliteit van het proces moet worden signaleerd.

De eenvoudige aanpak van het negeren van de overlevingsaard van de gegevens wordt besproken in Hoofdstuk 1 door de Bernoulli CUSUM regelkaart te beschouwen. Twee bestaande technieken voor het bepalen van een geschikte waarde voor de controlelimiet worden uitgebreid om rekening te houden met risico-aanpassing, waardoor de variabiliteit tussen patiënten aan de hand van hun covariaten kan worden gemodelleerd. Het negeren van de overlevingsaard van de gegevens blijkt tot meerdere nadelen te leiden, wat de vraag oproept of dergelijke inspectieschema's echt passend zijn.

Om de nadelen aan te pakken die in Hoofdstuk 1 zijn geconstateerd, wordt in Hoofdstuk 2 de CGR-CUSUM regelkaart voorgesteld. Deze nieuwe regelkaart integreert alle informatie die in de overlevingsuitkomsten zit. Door gebruik te maken van de gegeneraliseerde likelihood ratio-statistiek, is het niet langer noodzakelijk om van tevoren de verwachte toename in de hoeveelheid negatieve uitkomsten te specificeren, welke meestal niet op voorhand bekend is. De CGR-CUSUM blijkt snellere en geschiktere detecties op te leveren dan methoden die vaak in medische contexten worden

gebruikt. Daarnaast levert een toepassing op een dataset van heupvervangingsoperaties enkele interessante inzichten op in kwaliteitsproblemen die niet eenvoudig door simplere methodologie gedetecteerd worden.

Niet elke chirurg behandelt hetzelfde aantal patiënten per jaar, en niet elk ziekenhuis heeft hetzelfde aantal chirurgen. De invloed van dit verschil in het volume van uitkomsten wordt besproken in Hoofdstuk 3. Er wordt een adaptieve manier om de controlelimiet te kiezen voorgesteld en meerdere regelkaarten worden vergeleken op een dataset van colorectale kankeroperaties. Regelkaarten kunnen ook worden gebruikt om een toename van de kwaliteit van zorg te detecteren. Met deze aanpak is het mogelijk om te inspecteren of patiënten na een procedure significant langer in het ziekenhuis moeten blijven. De software om alle regelkaarten die in de eerste drie hoofdstukken worden beschouwd te construeren, wordt beschreven in Hoofdstuk 4, samen met een handleiding voor het gebruik van deze software op echte datasets.

Hoofdstuk 5 behandelt een ander probleem: de voorspelling van overlevingskansen wanneer gegevens over patiënten in de loop van de tijd worden verzameld. Naarmate de tijd vordert, komt er steeds meer informatie beschikbaar. Dit maakt het mogelijk om voorspellingen bij te werken wanneer nieuwe informatie beschikbaar komt, wat bekend staat als “dynamische voorspelling”. Door longitudinale informatie samen te vatten met behulp van functional data analysis, wordt het voorspellingsprobleem aanzienlijk vereenvoudigd. Er is echter een extra laag van complexiteit omdat deze longitudinale informatie afhankelijk is van de overlevingskans. Om hiervoor te compenseren wordt landmarking gebruikt, waarbij het model gebouwd wordt op alleen relevante individuen.

Veel gebeurtenissen naast overleving of ziekte zijn ook van groot belang, zoals de burgerlijke staat, de werkgelegenheidsstatus en educatieve prestaties. Zulke informatie over burgers worden meestal regelmatig bijgewerkt, maar de exacte tijd waarop een individu zijn baan verliest en opnieuw wordt aangenomen, is vaak niet bekend. Deze onzekerheid in de tijd van uitkomsten staat bekend als interval-censurering en is bestudeerd in enkele bekende contexten. Soms is het interessant om paden tussen meerdere (openvolgende) gebeurtenissen te bestuderen, wat een extra laag aan complexiteit toevoegt. Dergelijke analyse kan worden uitgevoerd door multi-state modellen te beschouwen. Hoofdstuk 6 combineert het probleem van interval-censurering met multi-state modellen, waardoor de analyse van complexe paden tussen gebeurtenissen mogelijk wordt. Er wordt een niet-parametrische schatter voor de transitie-intensiteiten voorgesteld, en deze wordt uitgebreid om een mix van interval- en rechts-censurering toe te staan.