



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Predicting time-to-event outcomes under different intervention strategies: methods and applications

Prosepe, I.

Citation

Prosepe, I. (2025, December 3). *Predicting time-to-event outcomes under different intervention strategies: methods and applications*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4284487>

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/1887/4284487>

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

Samenvatting

Dit proefschrift richt zich op het ontwikkelen en toepassen van statistische methoden voor het maken van ‘wat als’ voorspellingen in klinisch onderzoek. Met deze methoden kunnen schattingen gemaakt worden van hoe lang het zal duren tot een patiënt een bepaalde gebeurtenis meemaakt (bijvoorbeeld tijd-tot-overlijden), gebruikmakend van observationeel verzamelde gegevens. In het bijzonder worden deze schattingen gemaakt onder verschillende behandelstrategieën (wat als we A doen, wat als we B doen) en wordt daarbij rekening gehouden met de kenmerken van de individuele patiënt en behandeling. Voor het maken van zulke voorspellingen zijn aannames nodig over hoe de voorspellingen linken aan de beschikbare data (*identificeerbaarheid aannames*). Deze aannames worden in dit proefschrift voor verschillende situaties uitgewerkt.

In **Hoofdstuk 2** geven we een overzicht van eerder gepubliceerde voorspellingsmodellen op het gebied van Covid-19 en beoordelen we voor ieder model of de gebruikte analysemethode aansluit bij het beoogde doel van het voorspelmodel. Dit hoofdstuk vormt de motivatie voor de rest van het proefschrift en de later ontwikkelde schattingsmethoden. Uit dit hoofdstuk bleek dat er vaak sprake was van discrepanties: 64% van de publicaties raadde het gebruik van het voorspelmodel aan voor het ondersteunen van behandelbeslissingen, maar maakte gebruik van analysemethoden die niet passend waren voor dat doel. Bovendien ontbrak bij 21% van de modellen een duidelijk gedefinieerde *estimand* (schattingsdoel), waardoor de betekenis van de door het model geschatte kansen onduidelijk was. Deze bevindingen wijzen erop dat de analysemethoden vaak niet overeenkomen met de beoogde schattingsdoelen. Aan de hand van gegevens van patiënten die in 2020 in Nederlandse ziekenhuizen waren opgenomen met Covid-19, illustreerden we hoe een dergelijke discrepantie misleidend kan zijn: het kan leiden tot zowel een onder- als overschatting van de kansen.

Hoofdstukken 3 en 4 onderzoeken het concept van *survival benefit*, gedefinieerd als het verschil in verwachte levensduur tussen twee interventiestrategieën (met behandeling versus zonder behandeling) over een bepaalde tijdshorizon, waarbij rekening gehouden wordt met patiënten met verschillende kenmerken. Dit concept wordt onderzocht in de context van de toewijzing van levers van overleden donoren aan patiënten die een nieuwe lever nodig hebben, waarbij die toewijzing op basis van verwachte *survival benefit* kan gebeuren. **Hoofdstuk 3** toont het gebruik van *marginal structural models* die rekening houden met meerdere tijdschalen. Hiermee werd de *survival benefit* voor getransplanteerde patiënten op meerdere (kalender-) tijdstippen geschat, waarbij werd gecorrigeerd voor tijdsafhankelijke *confounding* (vertekening). Door deze methode toe te passen op transplantatiegegevens van de wachtlijst van het Amerikaanse United Network for Organ Sharing (UNOS), vergeleken we patiënten met en zonder hepatocellulair carcinoom (HCC) en stelden vast dat de grootste transplantatiewinst in levensjaren werd behaald bij patiënten zonder HCC, hetgeen wijst op mogelijke ongelijkheden in de toegang tot transplantatie tussen de twee groepen.

Hoofdstuk 4 introduceert een nieuwe methode voor het herhaald schatten van de verwachte *survival benefit* voor alle patiënten op de wachtlijst voor transplantatie. Voortbouwend op

de methodologie uit het vorige hoofdstuk, hebben we een aangepaste herweging methode ontworpen die is gericht op de volledige wachtlijst in plaats van alleen op getransplanteerde patiënten. Deze uitbreiding vereiste een zorgvuldige formulering van de *estimands* en identificeerbaarheid aannames, evenals het aanpakken van extra data-complexiteiten die zich niet voordoen bij het schatten van de *survival benefit* voor alleen getransplanteerde patiënten. In een simulatiestudie toonden we aan dat de voorgestelde methode betere schattingen maakt dan eenvoudigere benaderingen die geen rekening houden met tijdsafhankelijke *confounders* en meerdere tijdschalen. We hebben onze methodologie toegepast op een Europese dataset van patiënten op de wachtlijst voor levertransplantatie. Hierbij hebben we aangetoond dat met onze voorspellingen een vergelijking gemaakt kan worden tussen het huidige toewijzings-systeem van levers (waarbij de MELD score een belangrijke rol speelt) en een nieuw systeem waarbij de prioritering gebaseerd zou zijn op *survival benefit*.

In Hoofdstuk 5 wordt een algoritme ontwikkeld ter ondersteuning van behandelbeslissingen op de NICU (Neonatal Intensive Care Unit). Voor premature baby's met ernstige trombocytopenie schatten we het risico op ernstige bloedingen of overlijden binnen drie dagen gegeven twee interventiestrategieën: (i) het toedienen van een profylactische bloedplaatjestransfusie binnen 6 uur of (ii) het uitstellen van de transfusie gedurende ten minste drie dagen. Voor de ontwikkeling van het model is gebruikgemaakt van een internationaal multicenter cohort (2017-2021) en is landmarking gecombineerd met clone-censor-reweighting om rekening te houden met tijdsafhankelijke *confounders*. Het model is vervolgens gevalideerd in een nationaal multicenter cohort (2010-2014) met behulp van *performance measures* die zijn aangepast voor modellen gericht op het voorspellen onder specifieke interventiestrategieën. De validatie toonde aan dat ons model goed gekalibreerd was.

Hoofdstuk 6 presenteert een nieuwe statistische methode die *multistate*-modellen combineert met *g-computation*. Hiermee schatten we het causale effect van het moment waarop een behandeling wordt gegeven (gerekend vanaf baseline), met behulp van observationele patiëntgegevens, rekening houdend met *confounders* op baseline. We hebben de aannames voor dit model opgesteld, bestaand uit zowel causale identificeerbaarheid aannames als aannames van correcte model specificatie. In een simulatiestudie hebben we onze voorgestelde methode vergeleken met de *clone-censor-reweight* methode. Hoewel beide methodes onder hun respectieve aannames asymptotisch *unbiased* zijn, maakte onze methode efficiënter gebruik van de gegevens (wat leidt tot een kleinere variantie). We hebben de methode toegepast om het effect van het moment van behandeling te schatten bij een cohort van koppels met onverklaarde subfertiliteit die intrauteriene inseminatie ondergingen.

Hoofdstuk 7 introduceert *interventional updating*, een methode waarbij externe informatie (bijvoorbeeld resultaten uit experimentele studies) wordt gebruikt om voorspellingen bij te werken in situaties waar de vigerende behandelprotocollen snel veranderen over de tijd. Deze aanpak biedt een oplossing voor het probleem dat voorspellingsmodellen snel achter kunnen lopen wanneer behandelrichtlijnen evolueren. Aan de hand van elektronische medische dossiers van Covid-19-patiënten opgenomen in het ziekenhuis tussen maart en juli 2020 hebben we een model ontwikkeld voor de sterftেকans over een periode van 28 dagen. Vervolgens hebben we zowel standaard- als *interventional updating* toegepast op gegevens van patiënten in de daaropvolgende maanden. In deze *case study* leidde *interventional updating* niet tot een betere discriminatie, maar wel tot een betere kalibratie in vergelijking met standaardtechnieken.