

Ivan Tilov Damgov

Dr. sc. hum.

Building Interactive Metadata Platform and Implementing Novel Joint Models to Foster Applied Clinical Research in Peritoneal Dialysis

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie und Informatik

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Claus Peter Schmitt; Herr Prof. Dr. sc. hum. Meinhard Kieser

Die aktuelle Forschung in der Peritonealdialyse basiert meist auf kleineren Studien und ist daher nur begrenzt in der Lage, experimentelle Ergebnisse mit klinisch wissenschaftlichen Daten umfangreich zu untermauern. Um umfassendere systematische Analyse der bisher erhobenen wissenschaftlichen Daten zu ermöglichen, konzentrierte sich der erste Teil meiner Promotions-Arbeit auf die Entwicklung einer webbasierten Plattform, dem „IMPROVE-PD Finder“. Dieser verbindet akademische und industrielle Forscher im Bereich der Dialyse, um Online Metadaten von Registern, klinischen Studien und Biobanken bereitzustellen und so den kollektiven Nutzen der akkumulierenden wissenschaftlichen Erkenntnisse zu maximieren. Er kombiniert Informationen über den Inhalt der Studien mit aggregierten Daten (Anzahl der Länder, Zentren, Patienten und Proben). Metadaten aus verschiedenen Quellen (Websites, Systemspezifikationen, Studienprotokolle, etc.) werden in einer standardisierten Struktur präsentiert. Die Auffindbarkeit von Informationen wurde verbessert und ermöglicht mit einer Benutzer-freundlichen Oberfläche und einer leicht navigierbaren Suchmaschine Forschern weltweit den gleichberechtigten Zugang zu den Metadaten. Informationen aus Registern, klinischen Studien und Biorepositorien können zusammengefasst und gruppiert werden nach Kohortendeskriptoren (Ausgangssituation und Komorbidität), Informationen zu Proben, biochemischen Daten, Follow-up, kardiovaskulärem Outcome und therapiebezogenen Komplikationen. Um die vergleichende Forschung anzuregen, sind auch Metadaten aus Hämodialyse Studien in die Plattform integriert. Der „IMPROVE-PD Finder“ fördert die umfassende Charakterisierung des klinischen, sozialen und behandlungsbezogenen Risikoprofils der Patienten und die kooperative Grundlagenforschung sowie translationale- und klinische Forschung in der Nierenersatztherapie.

Bisher hat die prognostische Modellierung in der Dialyse keine ausreichend genaue Prädiktion, um in der klinischen Routine Anwendung zu finden. Der zweite integrale Bestandteil dieser Dissertation resultierte daher in der Entwicklung und Anwendung robuster „Joint Models“, die erstmals in der Peritonealdialyse über die standardmäßigen Annahmen zur Normalverteilung für Longitudinalparameter hinausgehen. Mit diesen wurde erstmals die Assoziation zwischen dem Verlauf des Serum-Albumins und der Mortalität in einer der größten prospektiven Dialyse-Studien, dem „IDEAL Trial“ untersucht. Die von mir angewandten Joint Models berücksichtigen verschiedene Formen der Heterogenität unter Verwendung von multivariaten studentsche t-

Verteilungen. Erstens, zu hohe oder zu niedrige Albuminwerte zu Beginn der Behandlung und/oder einen stärkeren Abfall des Albuminwertes im Verlauf („b-Ausreißer“). Zweitens, einzelne Albuminwerte, die stark vom Gesamttrend abweichen („e-Ausreißer“), z.B. getriggert durch passagere klinische Ereignisse. Diese robusten Joint Models spiegelten die beobachteten Trends bei Albumin-Zeitverlauf bei einzelnen Patienten in den analysierten klinischen Daten besser wider als die standardmäßigen Joint Models, die von einer Normalverteilung ausgehen. Selbst bei Vorhandensein verschiedener komplexer Ausreißerstrukturen im Albumin-Zeitverlauf zeigten die Albumin-Hazard-Ratio-Schätzungen starke inverse Assoziationen zwischen dem Albumin-Zeitverlauf und dem Sterberisiko.

Ein weiterer innovativer Aspekt meiner bioinformatischen Entwicklungen, ist die Berücksichtigung von mit dem Auftreten des Todes konkurrierenden Risiken (Wechsel an die Hämodialyse und Nierentransplantation). Dies lieferte weitere Belege für die starke inverse Assoziation zwischen Albumin und der Mortalität, die auch nach Bereinigung um komplexe Ausreißerstrukturen im Albumin-Zeitverlauf bestehen blieb. Die Ergebnisse wurden durch zwei separate Simulationsstudien gestützt.

Die methodischen und rechnerischen Entwicklungen ermöglichten erstmals in der Peritonealdialyse Forschung dynamische Mortalitäts-Prognosen aus robusten Joint Models mit und ohne Berücksichtigung der konkurrierenden Risiken zu erstellen. 12 anhand eines Testdatensatzes entwickelte Joint Models wurden zur Berechnung der Überlebensprognose in einem internen Validierungsdatensatz nach 1, 1,5 und 2 Jahren Follow-up für die Prognosehorizonte 6 Monate und 1 Jahr angewandt. Ihre prognostische Genauigkeit wurde mit zwei Cox-Modellen verglichen, die in den letzten Jahrzehnten traditionell in der Überlebensanalyse verwendet wurden. Die prognostische Genauigkeit der Joint Models verbesserte sich mit längerer Nachbeobachtung der Patienten und die Berücksichtigung der konkurrierenden Risiken erhöhte die Genauigkeit der Prognosen für alle Modelle. Alle Joint Models übertrafen hinsichtlich des prädiktiven Wertes die traditionellen Cox-Modelle. Somit sind Joint Models den Cox-Modellen durch die unverzerrte Schätzung der Hazard Ratios und der höheren prognostischen Genauigkeit unter Berücksichtigung der dynamischen Veränderungen substantiell überlegen. Diese Schlussfolgerungen zur Leistung dynamischer Mortalitäts-Prognosen der von mir entwickelten Joint Models wurden auch durch eine entsprechende Simulationsstudie bestätigt.

Des Weiteren gelang im Rahmen dieser Dissertation die Entwicklung einer Software für die Berechnung von Joint Models, die die bestehende Software in Bezug auf die Geschwindigkeit um den Faktor 3 bis 6 und die Stichprobeneffizienz um den Faktor 4.1 bis 12.9 übertrifft. Außerdem können damit erstmals konkurrierende Risiken und komplexe Ausreißerstrukturen in Longitudinalparametern gleichzeitig berücksichtigt werden. Diese Software ist universell einsetzbar, d.h. unabhängig vom konkreten medizinischen Kontext und wurde urheberrechtlich geschützt.

Als Beleg für die Universalität des entwickelten Joint Models und der entsprechenden Software wurde die Anwendbarkeit robuster Joint Models mit und ohne konkurrierende Risiken bei den

Hämodialyse Patienten der IDEAL-Studie gezeigt. So konnte erstmals auch für Hämodialyse-Patienten die stark inverse Assoziation zwischen Albumin-Zeitverlauf und Mortalität bei Vorhandensein komplexer Ausreißerstrukturen und dem konkurrierenden Risiko einer Nierentransplantation nachgewiesen. Wiederum übertrafen die entwickelten Joint Models die konventionellen Cox-Modelle hinsichtlich der Mortalitäts-Prognosen. Sie verbesserten sich weiter mit längerer Nachbeobachtung der Patienten und Adjustierung für das konkurrierende Risiko einer Nierentransplantation.

Diese substantiellen Weiterentwicklungen in der Prädiktion klinischer Ereignisse bei Dialysepatienten müssen nun in weiteren, unabhängigen Patienten-Kohorten validiert werden bevor sie in der klinischen Routine Anwendung finden können.