

MIDI-Kolloquium am 27.05.2025

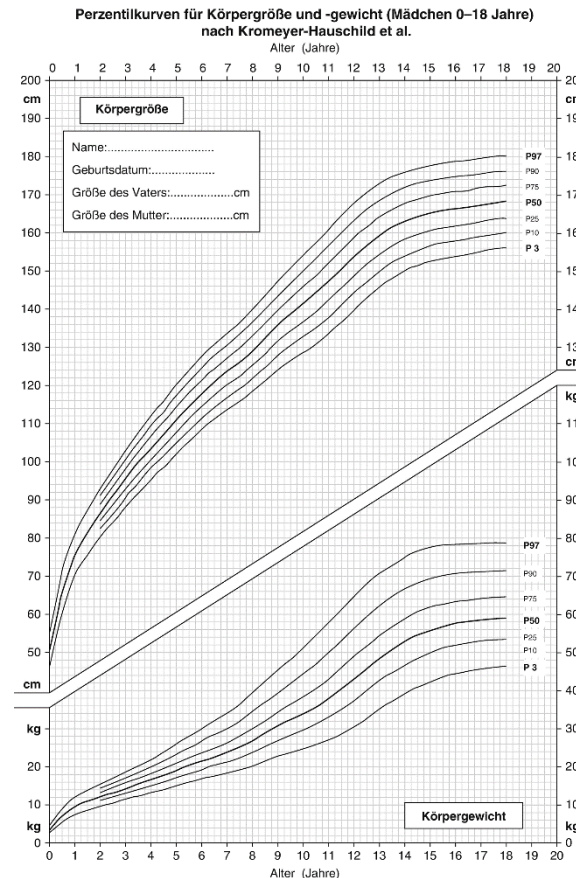
Die PEDREF 2.0-Studie: Data-mining pädiatrischer Referenzintervalle

Jakob Zierk

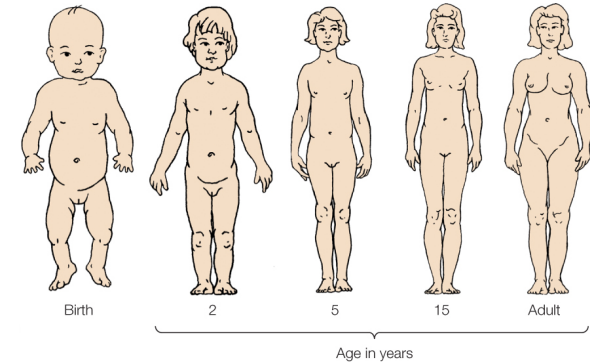
Herausforderungen pädiatrischer Referenzintervalle

Altersabhängige Referenzintervalle sind essentiell zur klinischen Interpretation von Labordaten

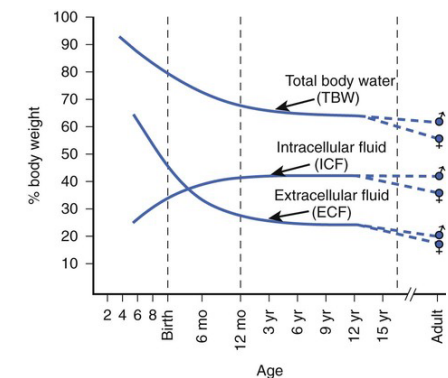
- Labordiagnostik ist essentiell zur Unterstützung klinischer Entscheidungen
- Notwendigkeit der Kenntnis der Verteilung von Testergebnissen bei gesunden Kindern – das Referenzintervall
- Ausgeprägte kontinuierliche physiologische Dynamik im Kindesalter
 - 120-400 Samples pro homogene Gruppe → keine homogenen Altersgruppen im Kindesalter vorhanden
 - > 10.000 Samples
- Messung bei Gesunden notwendig
 - Blutentnahme ist ein invasiver Vorgang
 - Im Kindesalter Ausnahmefällen vorbehalten
- Status quo: Suboptimale Qualität pädiatrischer Referenzintervalle



Kromeyer-Hauschild et al. 2001



Macmillan Higher Education

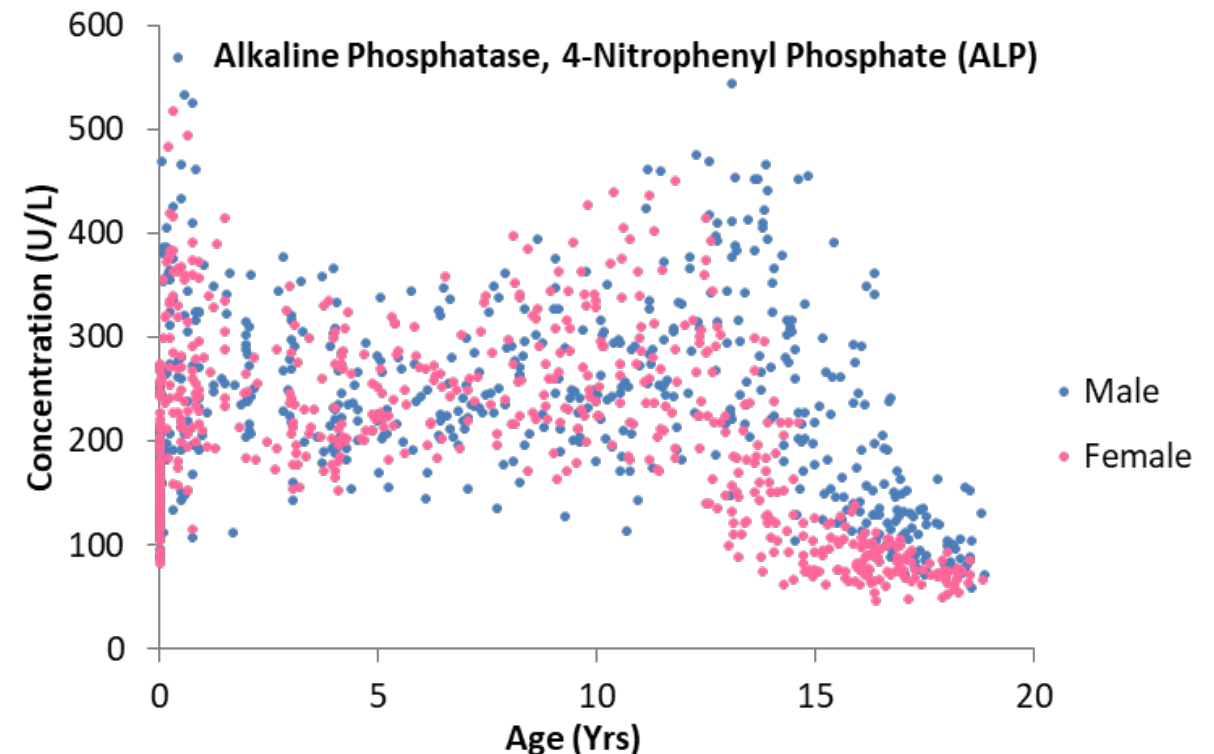


Friis-Hansen 1961

Herausforderungen pädiatrischer Referenzintervalle

Altersabhängige Referenzintervalle sind essentiell zur klinischen Interpretation von Labordaten

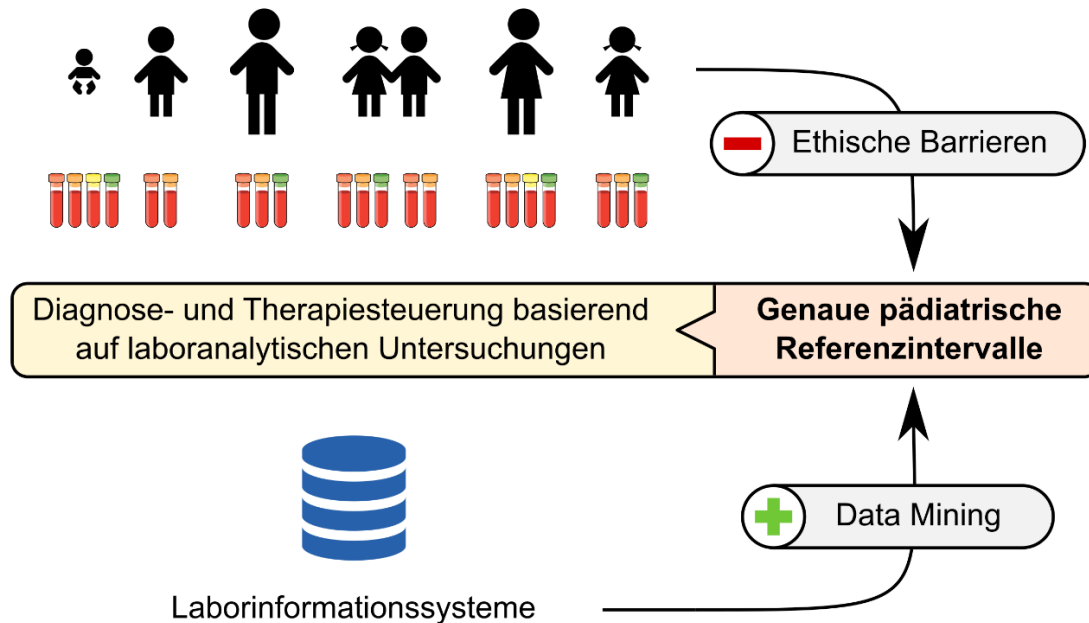
- Labordiagnostik ist essentiell zur Unterstützung klinischer Entscheidungen
- Notwendigkeit der Kenntnis der Verteilung von Testergebnissen bei gesunden Kindern – das Referenzintervall
- Ausgeprägte kontinuierliche physiologische Dynamik im Kindesalter
 - 120-400 Samples pro homogene Gruppe → keine homogenen Altersgruppen im Kindesalter vorhanden
 - > 10.000 Samples
- Messung bei Gesunden notwendig
 - Blutentnahme ist ein invasiver Vorgang
 - Im Kindesalter Ausnahmefällen vorbehalten
- Status quo: Suboptimale Qualität pädiatrischer Referenzintervalle



Colantonio et al. *Clin Chem* 2012

Data-Mining pädiatrischer Referenzintervalle

Sekundärdatennutzung von Labordaten aus der Patientenversorgung



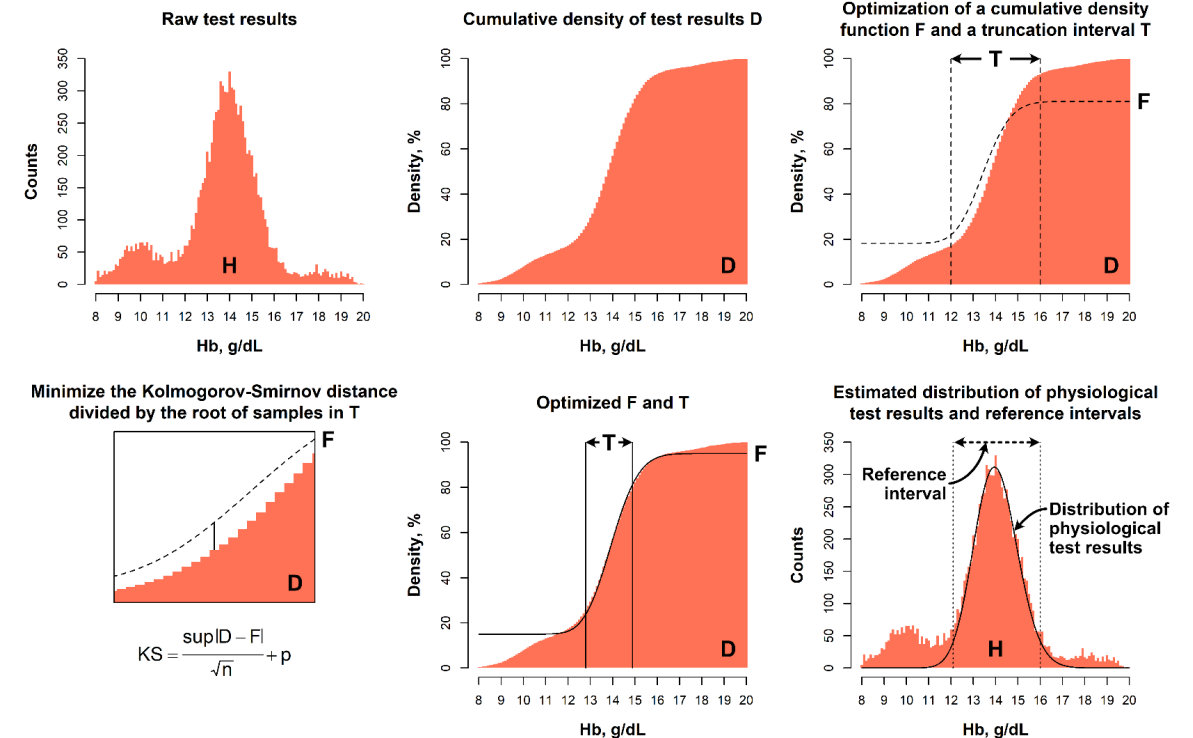
- > 500.000 Samples / Jahr
22 häufigste Analyte Kinderklinik UK Erlangen
- Sekundärdatennutzung
 - *Data-Mining*
 - *Big Data*
 - *Machine Learning*
- → ungenutztes Potential
- Herausforderung:
 - Mischung physiologischer und pathologischer Werte
 - Identifikation des physiologischen Anteils

Berechnung der Referenzintervalle mit *kosmic*

Reference Interval Estimation from Mixed Distributions using Truncation Points and the Kolmogorov-Smirnov Distance (*kosmic*)

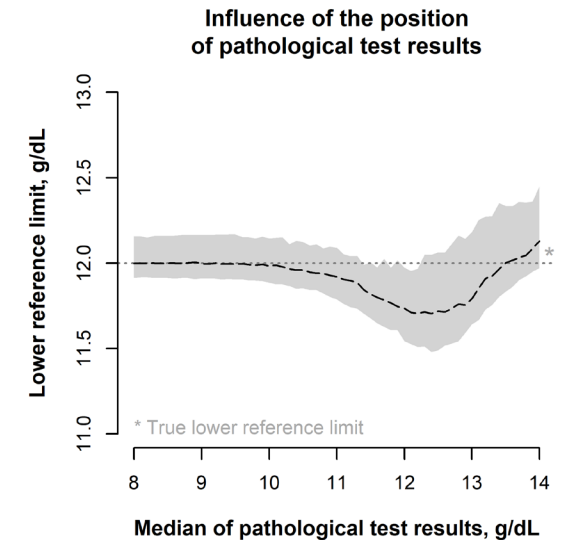
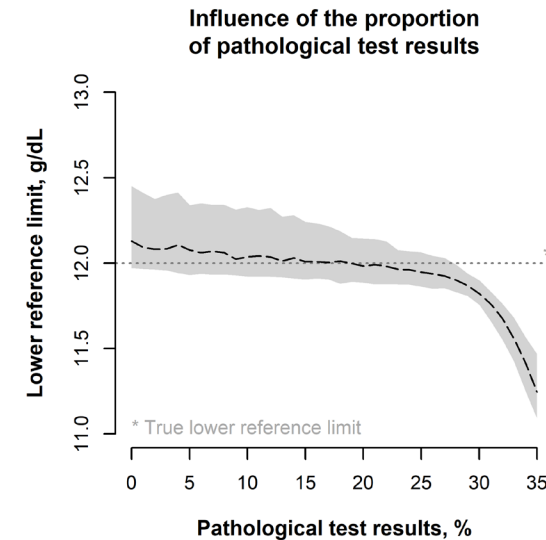
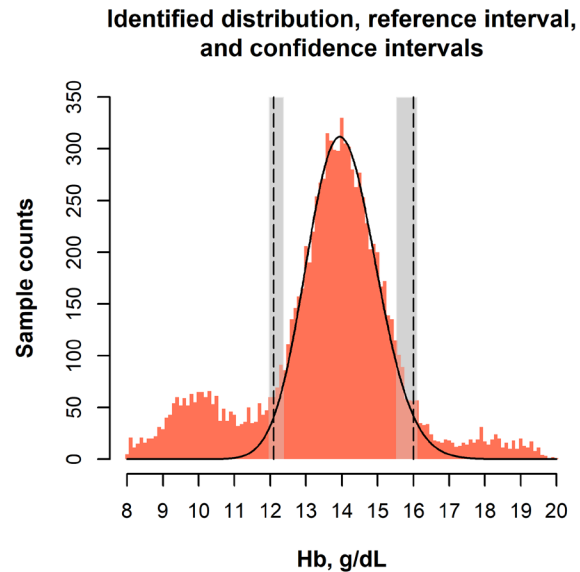
– Grundannahmen:

- Es existiert ein nicht durch pathologische Werte „kontaminierter“ Bereich in der Gesamtverteilung
- Die Verteilung physiologischer Testergebnisse kann durch eine Box-Cox-transformierte Normalverteilung mit den 3 Parametern λ , μ und σ beschrieben werden



Validierung von *kosmic* 1/2

Reference Interval Estimation from Mixed Distributions using Truncation Points and the Kolmogorov-Smirnov Distance (*kosmic*)



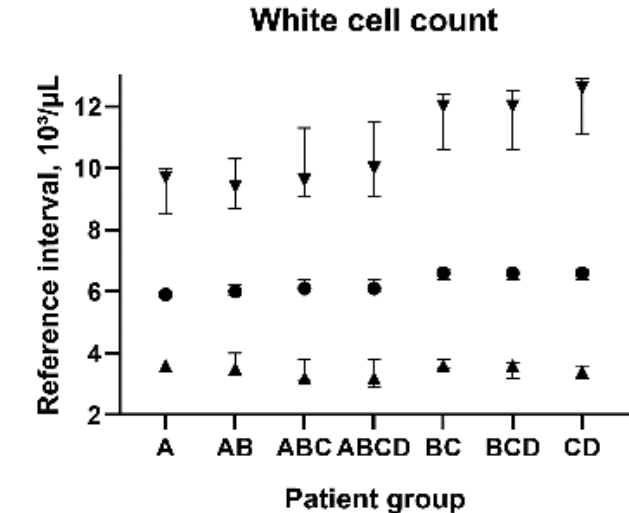
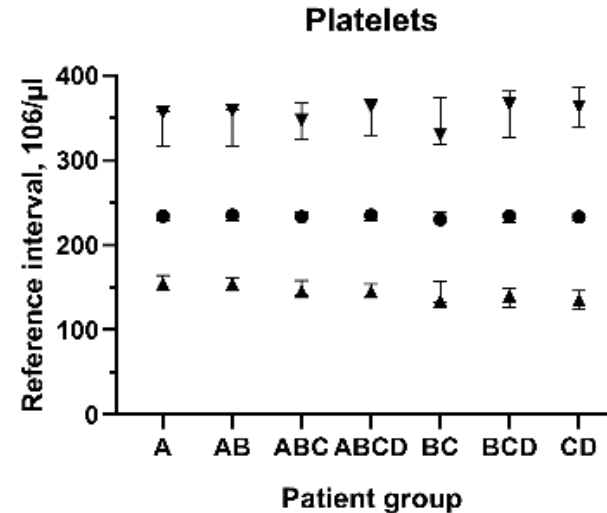
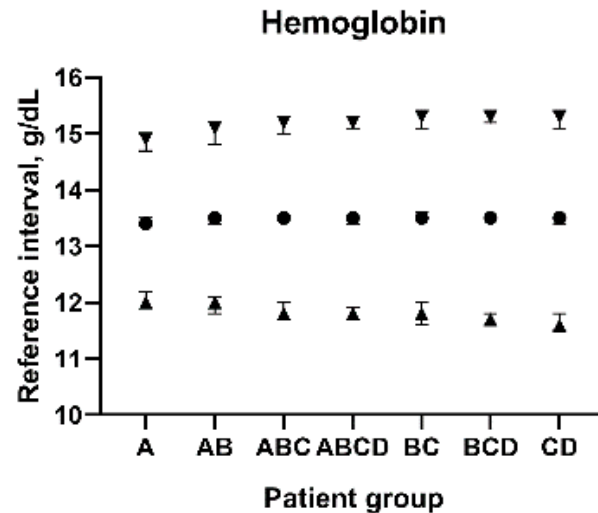
Reference intervals and confidence intervals in simulated "hemoglobin" datasets (12.0-16.0, n=10,000)

		Pathologically high "hemoglobin" values (15.0-19.0)											
		0%			5%			10%			15%		
Pathologically low "hemoglobin" values (10.0-14.0)	0%	12.1	15.9	12.1	15.9	12.1	16.0	12.1	16.0	12.1	16.1	12.0	16.5
	5%	12.0-12.4	15.5-16.1	12.0-12.3	15.6-16.2	12.0-12.4	15.8-16.2	12.0-12.4	15.8-16.3	12.0-12.4	15.9-16.3	12.0-12.1	16.3-16.6
	10%	11.9	15.9	12.0	16.0	12.0	16.0	11.9	16.1	12.0	16.1	11.9	16.5
	15%	11.8-12.3	15.6-16.0	11.8-12.3	15.7-16.1	11.8-12.3	15.7-16.2	11.8-12.3	15.8-16.3	11.8-12.4	15.8-16.4	11.8-12.0	16.4-16.7
	20%	11.8	15.9	12.0	16.0	11.9	16.0	11.9	16.1	12.0	16.2	11.8	16.6
	25%	11.7-12.1	15.6-16.0	11.6-12.1	15.8-16.2	11.6-12.1	15.8-16.2	11.6-12.2	15.9-16.3	11.6-12.2	15.9-16.4	11.5-12.0	16.4-16.8
	30%	11.7	15.9	11.7	16.0	11.7	16.1	11.8	16.1	11.8	16.2	11.6	16.6
	35%	11.6-12.0	15.7-16.0	11.5-12.0	15.8-16.1	11.5-12.0	15.9-16.2	11.4-12.0	15.9-16.4	11.3-12.0	16.0-16.5	11.1-11.7	16.4-17.0
	40%	11.4	16.0	11.3	16.1	11.2	16.2	11.2	16.3	11.0	16.4	10.6	16.9
	45%	11.2-11.6	15.9-16.1	11.0-11.5	16.0-16.2	11.0-11.5	16.1-16.3	10.8-11.6	16.1-16.5	10.6-11.4	16.2-16.7	10.1-11.2	16.5-17.4
Legend													
		Green (11.8-12.2 and 15.8-16.2)						71%		Appropriate for RI estimation.			
		Yellow (11.6-12.4 and 15.6-16.4)						11%		Appropriate for QC control.			
		Red (<11.6 or >12.4 and <15.6 or >16.4)						18%		Inappropriate RIs. Use with caution in select settings.			

- Simulationsergebnis: Referenzintervalle bei bis zu 20-30 % pathologischen Testergebnissen korrekt (unter schlechten Bedingungen)
- Referenzintervallschätzung am schlechtesten, wenn die pathologischen Ergebnisse auf den Referenzlimits liegen

Validierung von *kosmic* 2/2

Reference Interval Estimation from Mixed Distributions using Truncation Points and the Kolmogorov-Smirnov Distance (*kosmic*)

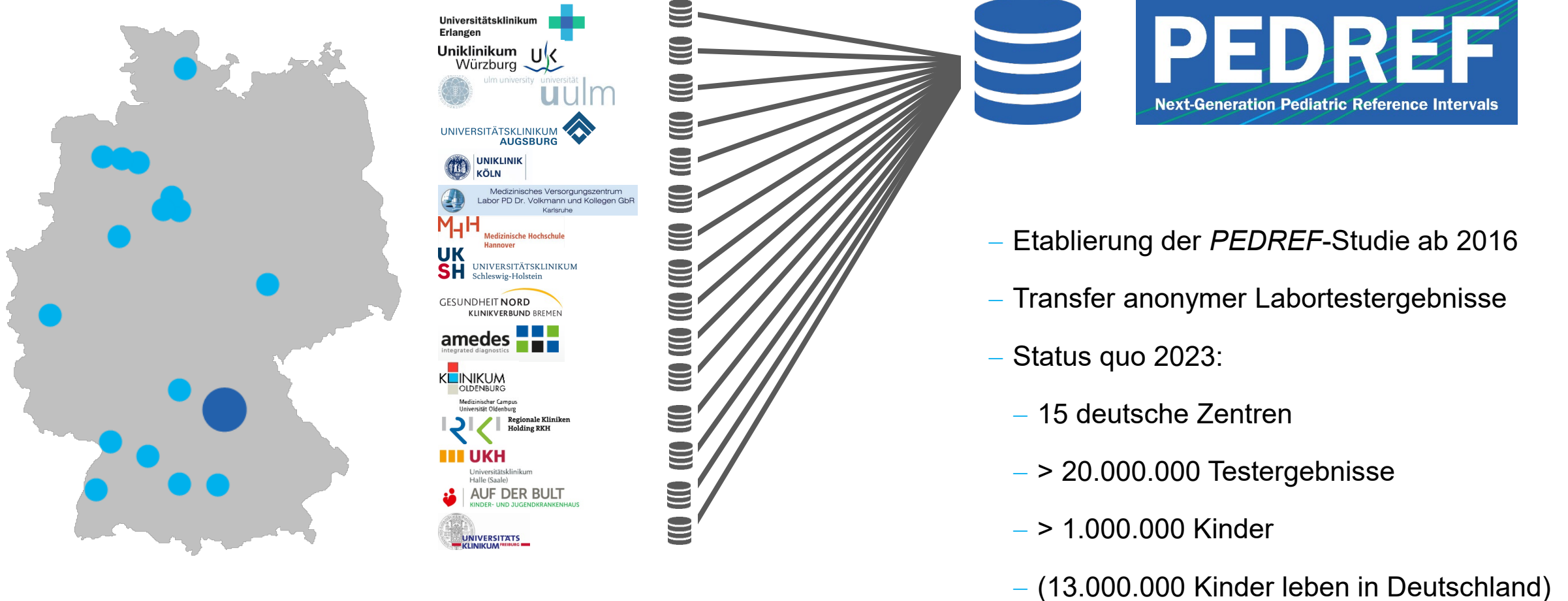


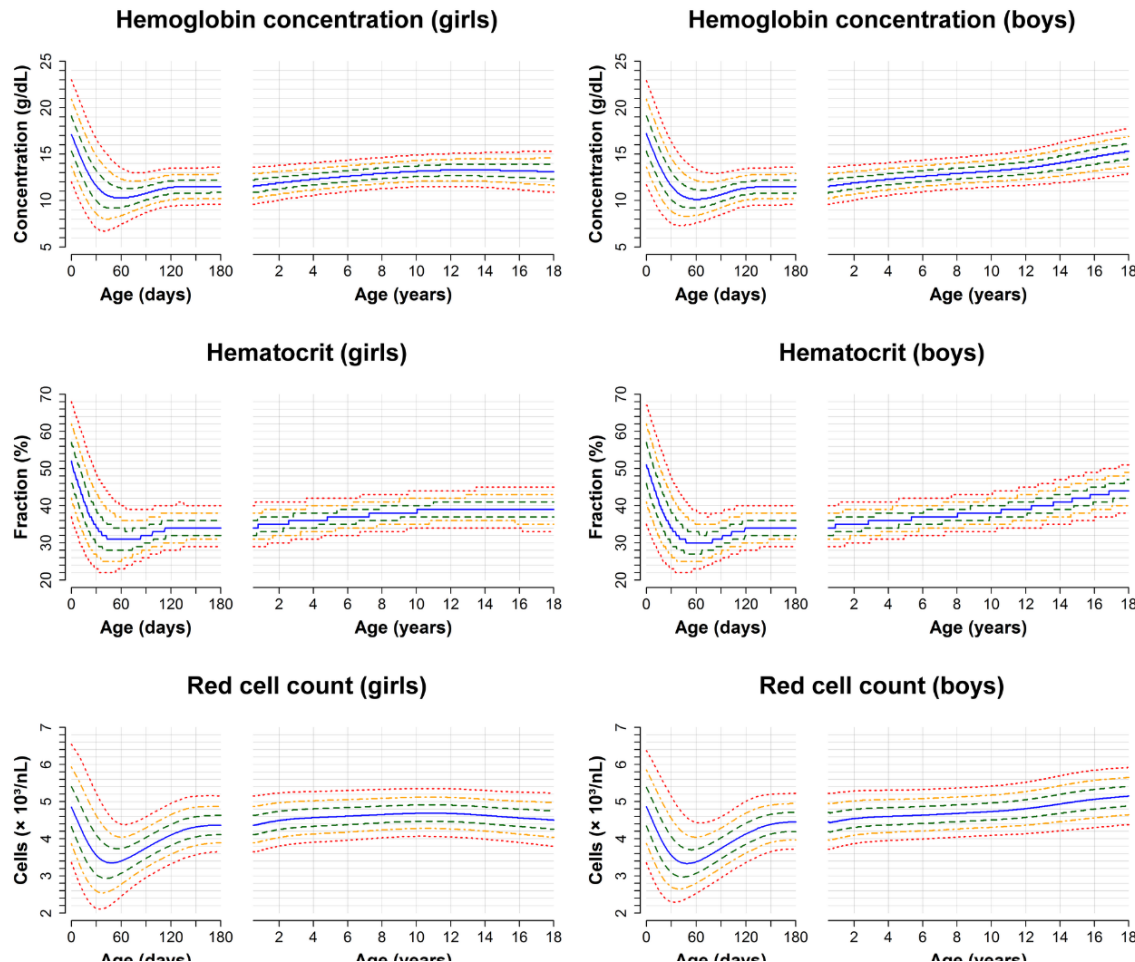
- Selbst unter extremen Bedingungen (Einschluss sehr kranker Patienten) können hilfreiche Referenzintervalle ermittelt werden

- A: „gesund“ (Betriebsärztliche Vorsorgen)
- B: niedrige Prävalenz (Endokrinologie, ...)
- C: hohe Prävalenz (Notaufnahme, ...)
- D: Onkologie, Intensivstationen, Strahlentherapie

- **refineR: A Novel Algorithm for Reference Interval Estimation from Real-World Data.**
Ammer T, Schützenmeister A, Prokosch HU, Rauh M, Rank CM, Zierk J. Scientific Reports 2021
 - Führende Algorithmus für indirekte Referenzintervalle
- **Rlbench: A Proposed Benchmark for the Standardized Evaluation of Indirect Methods for Reference Interval Estimation.**
Ammer T, Schützenmeister A, Prokosch HU, Zierk J, Rank CM, Rauh M. Clinical Chemistry 2022
 - Erster Benchmark für indirekte Referenzintervalle
- **A pipeline for the fully automated estimation of continuous reference intervals using real-world data.**
Ammer T, Schützenmeister A, Prokosch HU, Rauh M, Rank CM, Zierk J. Scientific Reports 2023
 - Von uns verwendete Pipeline zur Erstellung kontinuierlicher, altersabhängiger Referenzintervalle
- In Kooperation mit Roche Diagnostics

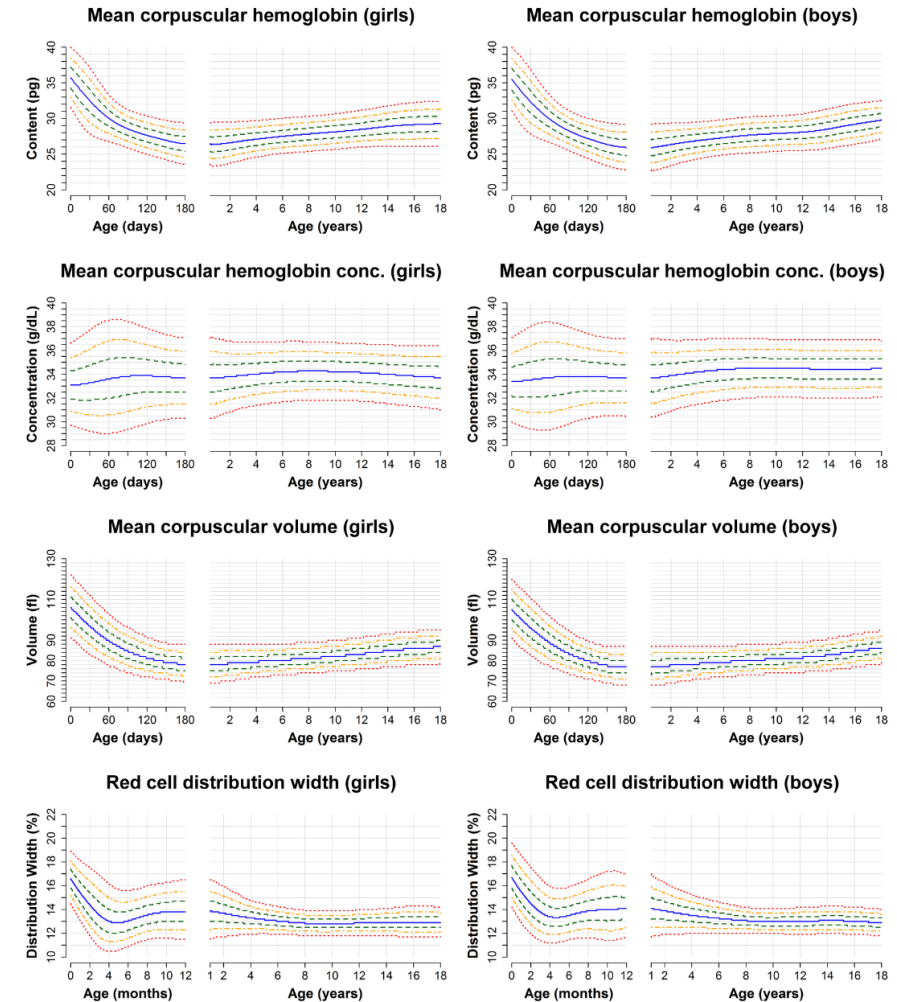
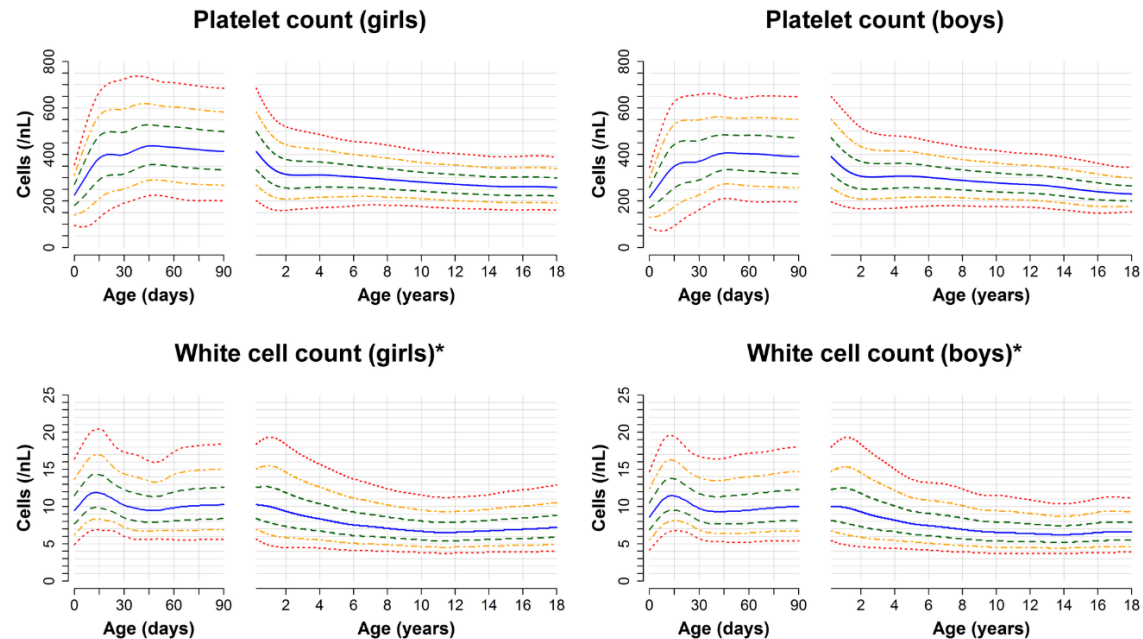




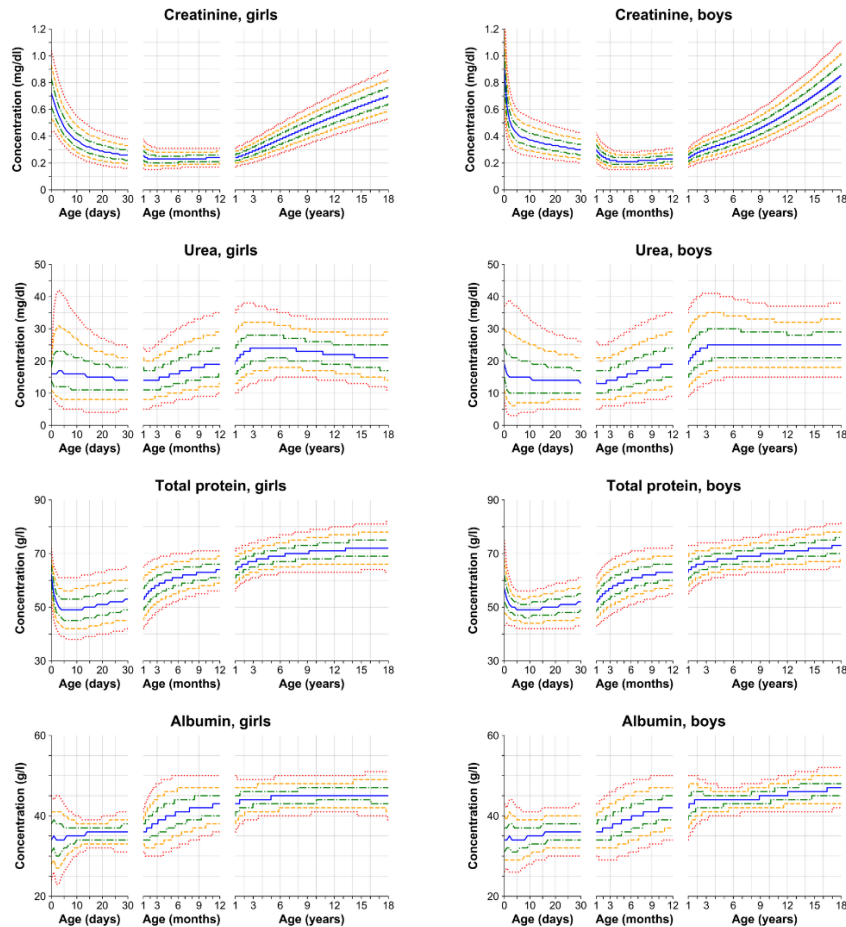


Hämatologische Referenzintervalle:

- 10 Deutsche Zentren
- 9.576.910 Labortestergebnisse
- 358.292 Kinder
- 412.905-1.278.987 Testergebnisse pro Analyt
- Analyse mit Farhad Arzideh's *TML*-Methode („*RLE*“)
- Anschließend Fusion zu kontinuierlichen Referenzintervallen



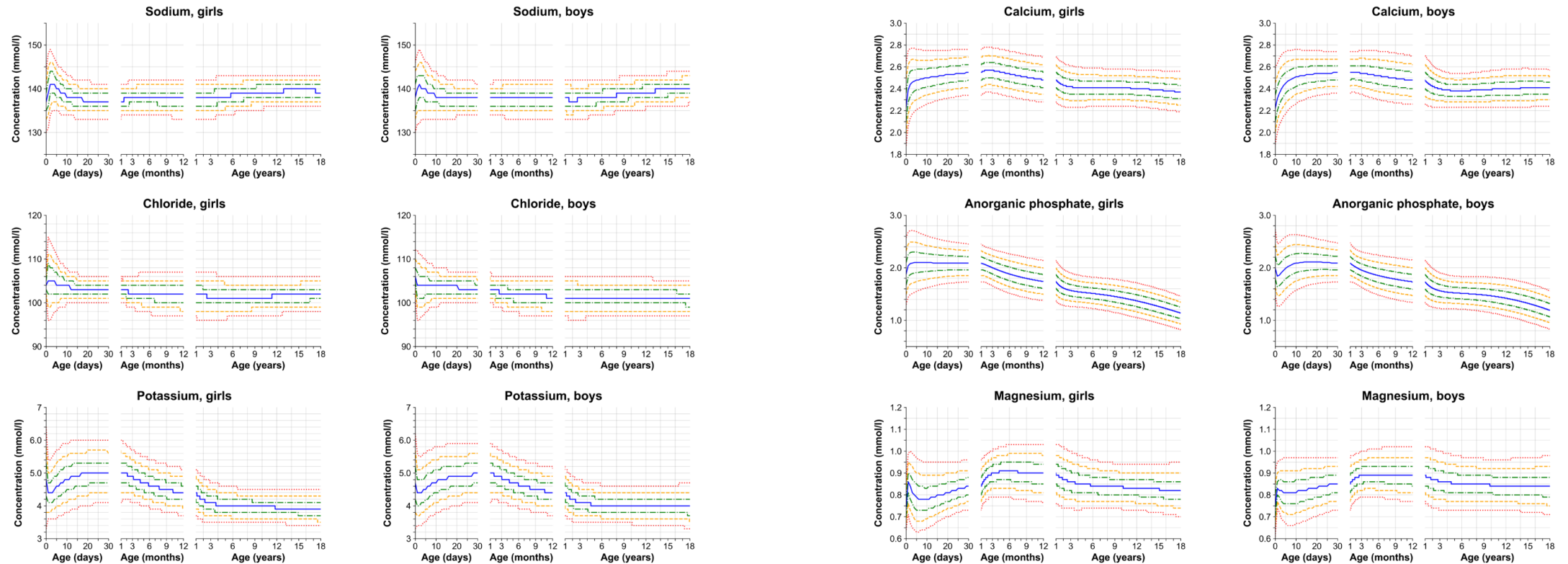
High-resolution pediatric reference intervals for 15 biochemical analytes
described using fractional polynomials

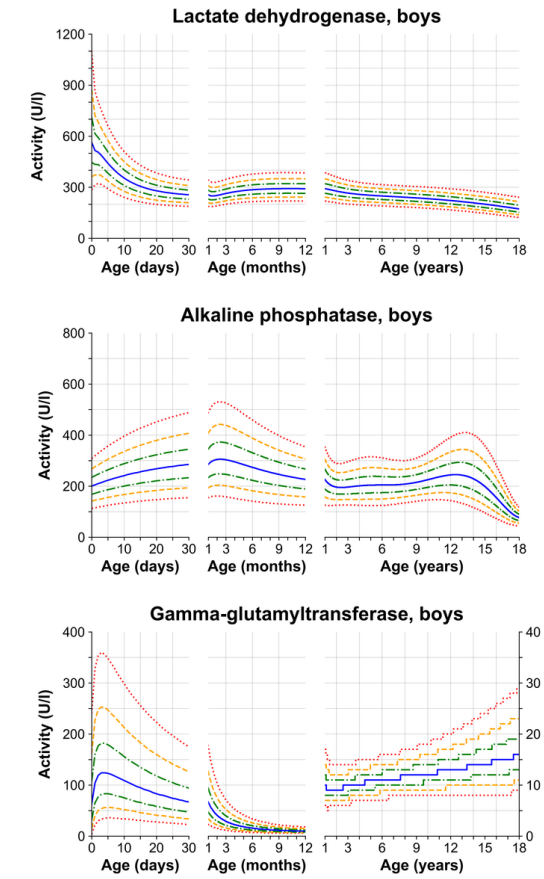
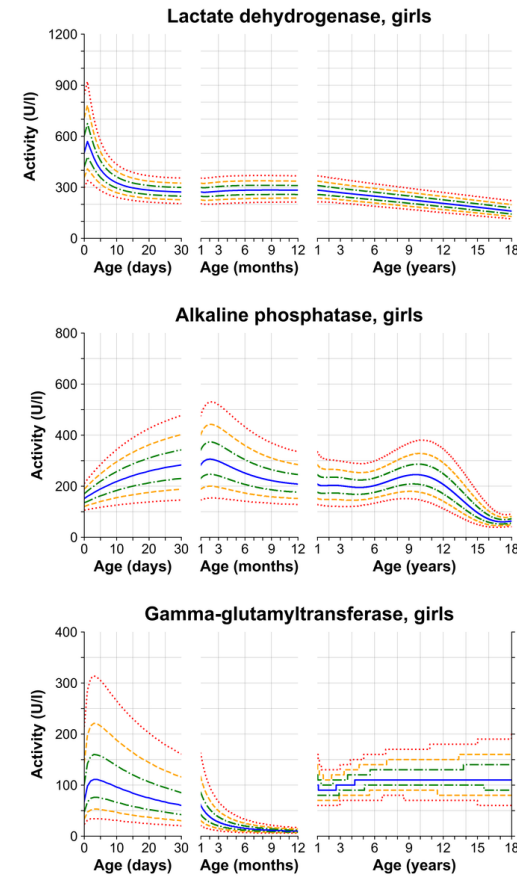
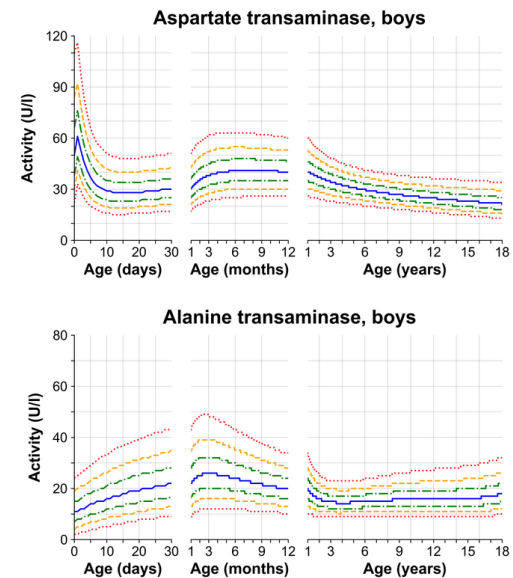
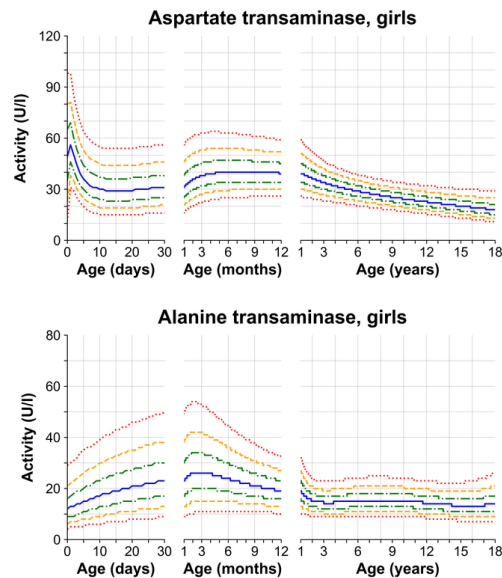


Biochemische Referenzintervalle:

- 13 Deutsche Zentren
- 10.298.067 Labortestergebnisse
- 638.683 Kinder
- 217.883-982.548 Testergebnisse pro Analyt (median 603.745)
- Analyse mittels *kosmic*
- Als Polynome/Terme beschrieben → Referenzlimits sind altersabhängige Funktion $f(x)$

High-resolution pediatric reference intervals for 15 biochemical analytes described using fractional polynomials



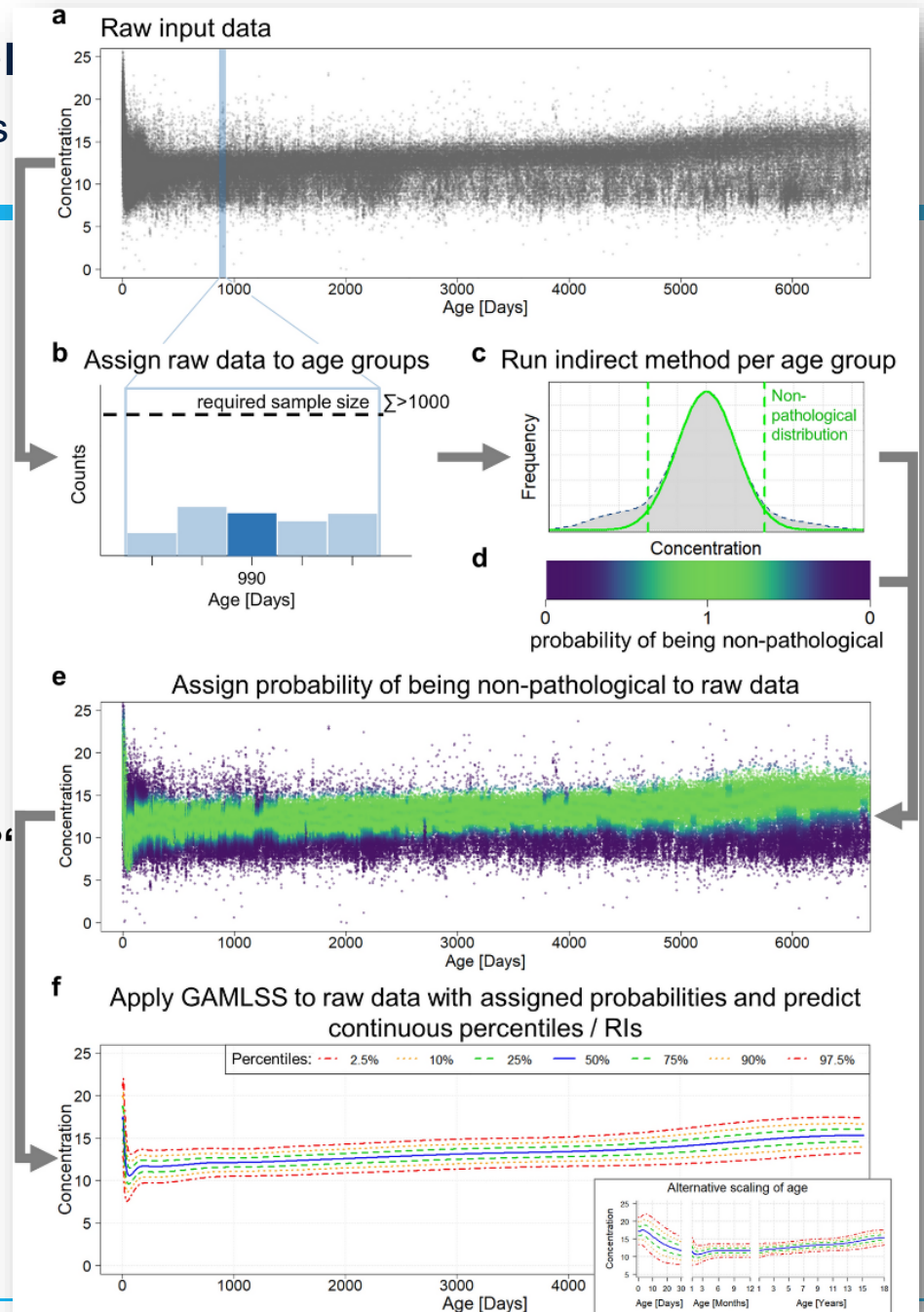


Berechnung kontinuierlicher pädiatrischer Referenzintervalle

A pipeline for the fully automated estimation of continuous reference intervals

Aktuelles Verfahren zur Berechnung kontinuierlicher Referenzintervalle mittels *refineR* und *GAMLSS*

- Einteilung in extrem hochaufgelöste Altersgruppen
 - 1 Altersgruppe pro Lebenstag $\rightarrow 18 \times 365 = 6570$ Altersgruppen
- Berechnung von Referenzintervallen für jede Altersgruppe mit *refineR*
- Verhältnis von Referenzverteilung und beobachteter Verteilung erlaubt die Berechnung von p_{ref} („Wie wahrscheinlich ist ein Sample Teil der Referenzverteilung?“) für jeden einzelnen Datenpunkt
- Anwendung von *GAMLSS* auf den gewichteten Datensatz
- Extrem rechenaufwändig \rightarrow HPC



Data mining pädiatrischer Referenzintervalle

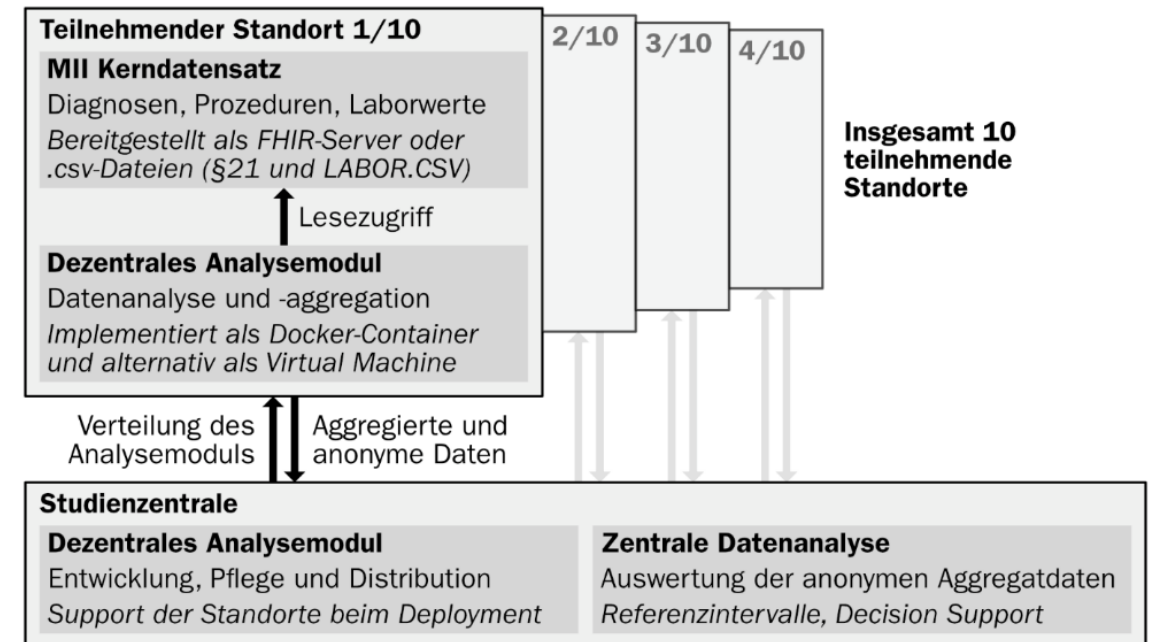
PEDREF-Studie: aktuelle Iteration PEDREF 2.0

PEDREF 2.0

- Nutzung von Metadaten
- Dezentrale Auswertung: kein Rohdatentransfer (aufgrund der hohen Dimensionalität nicht möglich)
- FDPG: Einbezug der Datenintegrationszentren (DIZ), Prüfung und Vertragsmodalitäten über MII
- Verbesserte Referenzintervalle durch Integration von Diagnosen/Prozeduren
- Mehrdimensionale Klassifikation, Einbezug des Outcomes



Funded by
DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft
German Research Foundation



PEDREF 2.0 – Erste Ergebnisse

Anonyme Datenpakete von 18 Zentren empfangen



Praktische Umsetzung:

- Docker-Container wird an den teilnehmenden Zentren ausgeführt/betrieben
- Anonyme Daten werden nach Erlangen verschickt

Ausgewerteter Datensatz:

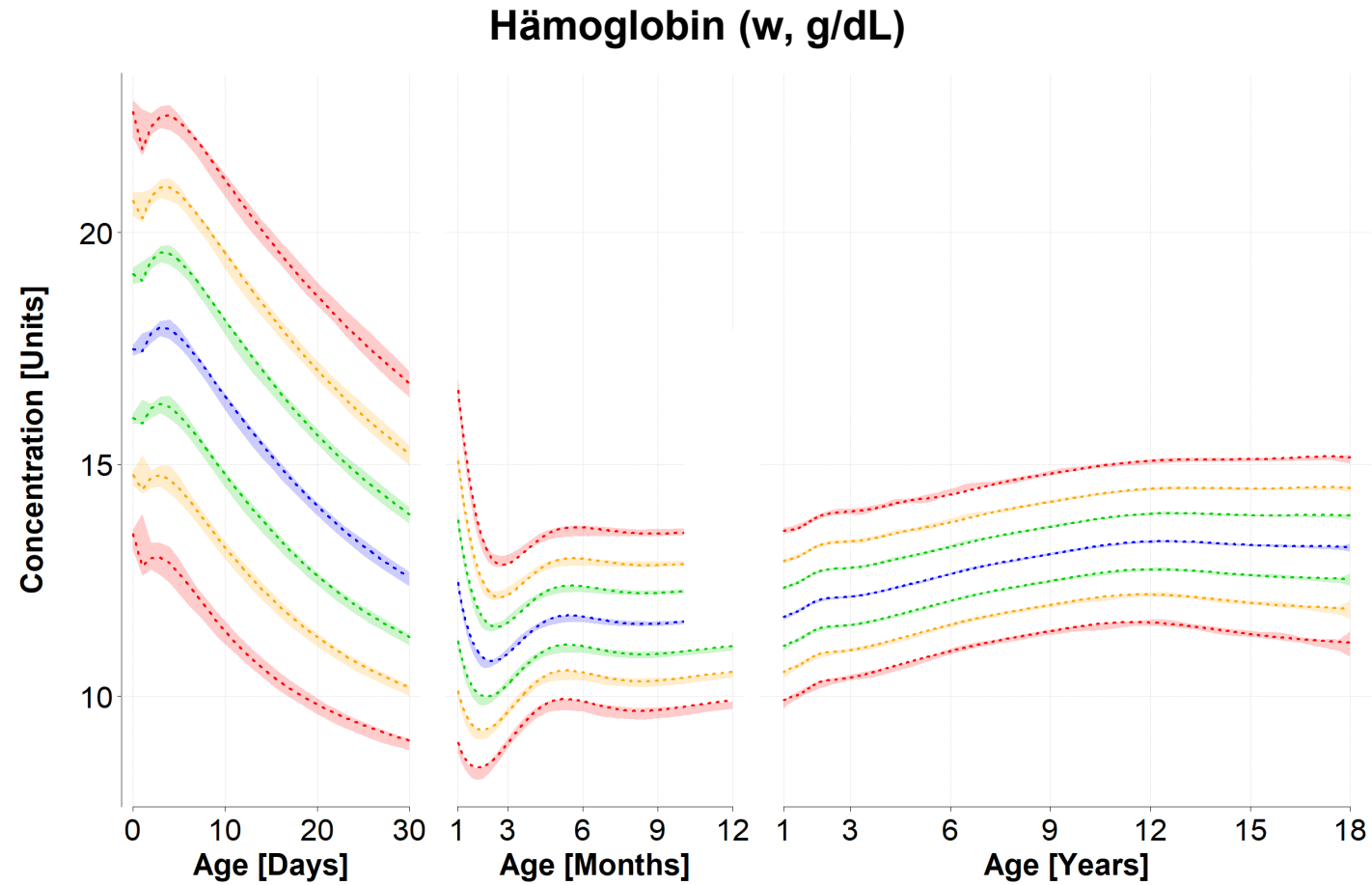
- „Kerndatensatz“ der Medizininformatik-Initiative
 - Basale demographische Daten: Alter, Geschlecht
 - Labortestergebnisse
 - ICD-Codes, OPS-Codes

Letzte Zählung (8 Zentren):

- > 1 Mio. Patienten (Kinder)
- > 100 Mio. Labortestergebnisse
- > 2 Mio. ICD-Codes, > 2 Mio. OPS-Codes

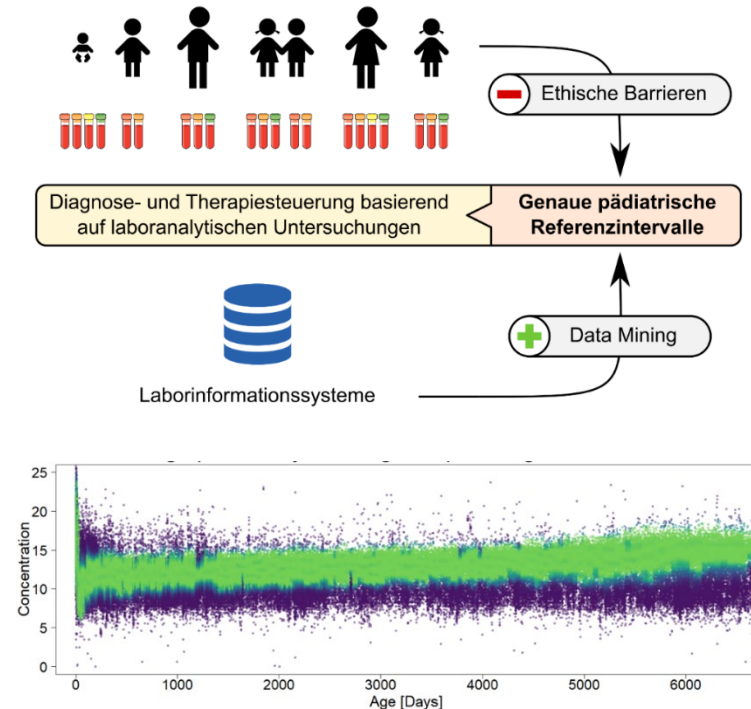
Weitere Zentren in Vorbereitung:

- Universitätsmedizin Mannheim, Universitätsmedizin Oldenburg, Universitätsklinikum Frankfurt, Universitätsmedizin Göttingen



1.468.515 Testergebnisse, nach Filterung 1.036.073

- Ethische und praktische Hürden limitieren die Qualität und Verfügbarkeit von pädiatrischen Referenzintervallen
- Data mining-Verfahren können diese Hürden umgehen:
 - Keine Referenzpopulation erforderlich
 - Neue Algorithmen (*kosmic*, *refineR*) sind frei verfügbar, Pipeline zur Schätzung kontinuierlicher altersabhängiger Referenzintervalle
- **PEDREF**: > 20 Mio. Testergebnisse von > 1 Mio. Kindern aus 15 Zentren
 - Kontinuierliche pädiatrische Referenzintervalle für 24 häufige Analyte
- **PEDREF 2.0**: Datenschutz-gerechte Integration klinischer Daten innerhalb der Strukturen der Medizininformatik-Initiative
 - > 1 Mio. Patienten (Kinder)
 - > 100 Mio. Labortestergebnisse
 - > 2 Mio. ICD-Codes, > 2 Mio. OPS-Codes
 - (8 von > 20 Zentren)
- Klinischer Benefit: verbesserte Interpretation von Labortestergebnissen im Kindesalter



Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg und Uniklinikum Erlangen

Markus Metzler, Hans-Ulrich Prokosch, Wolfgang Rascher, Manfred Rauh, Joachim Wölfle

Kooperationspartner

Allen Mitarbeitern der Datenintegrationszentren und des FDPG, allen klinischen Kooperationspartnern

Doktoranden

Tatjana Ammer, Matthias Beck, Mathias Becker, Sascha Lutzenberger, Franz X. Mayr, Julia Steiner, Theresa Voggenreiter, Görkem Yilmaz

**Uniklinikum
Erlangen**



Funded by

DFG

Deutsche
Forschungsgemeinschaft
German Research Foundation

PEDREF

Next-Generation Pediatric Reference Intervals

