



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Een vooruitziende blik

Houwelingen, J.C. van

Citation

Houwelingen, J. C. van. (2008). Een vooruitziende blik. In . Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19681>

Version: Not Applicable (or Unknown)
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19681>

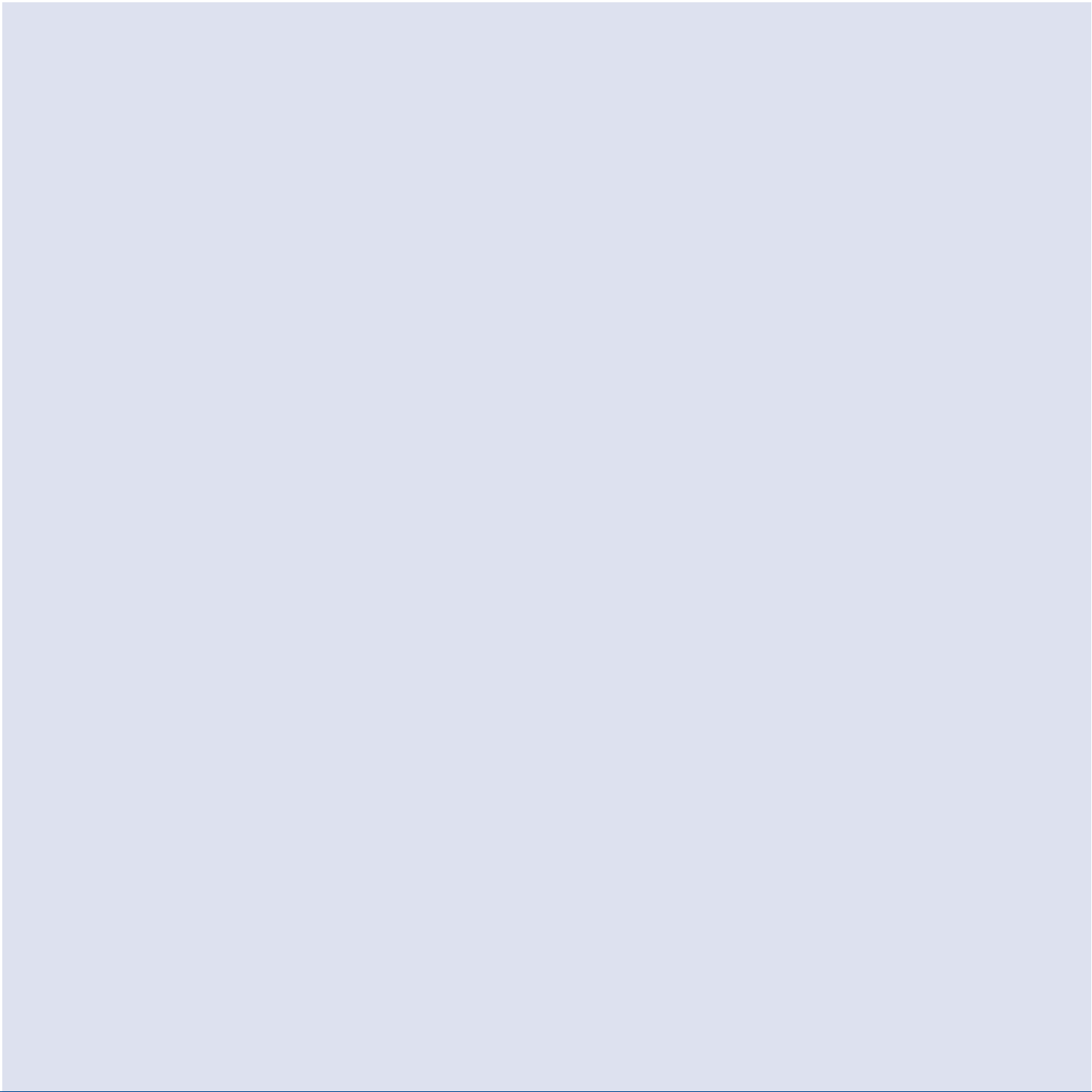
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. J.C. van Houwelingen

Een vooruitziende blik



Universiteit Leiden



Een vooruitziende blik

rede uitgesproken door

Prof. dr. J.C. van Houwelingen

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar

Medische Statistiek

aan de Universiteit Leiden

op woensdag 26 november 2008.



Universiteit Leiden

Leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, leden van het bestuur van Divisie 5, collega's, dames en heren,

In 1996 werd de jaarlijkse conferentie van de ISCB, de International Society for Clinical Biostatistics gehouden in Boedapest. De programmacommissie onder voorzitterschap van mijn Oostenrijkse collega Michael Schemper organiseerde een sessie voordrachten gewijd aan het thema Filosofie, Verleden en Toekomst van de Biostatistiek. De Amerikaan Ed Gehan sprak over het verleden, de vermaarde Brit Sir David Cox over de filosofie en ik mocht over de toekomst spreken. De tekst van mijn bijdrage is terug te vinden in het ISCB-nummer van *Statistics in Medicine* in 1997.¹

Bij het omzetten van de voordracht in een artikel had ik een ondertitel toegevoegd: "Expecting the Unexpected": In afwachting van het onverwachte.

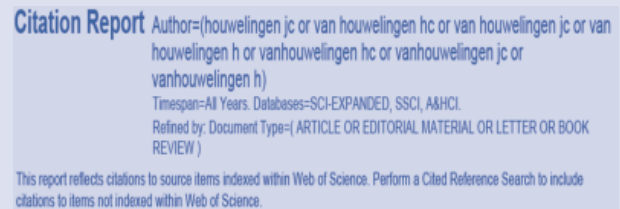
De redactie van *Statistics in Medicine* vond dat een dooddoener en stelde voor die ondertitel maar te schrappen, maar ik heb voet bij stuk gehouden.

Pas bij het nadenken over dit afscheidscollege, bedacht ik mij dat "Expecting the Unexpected" een heel goede functiebeschrijving is voor een biostatisticus. Het is de taak van een statisticus om vooruit te kijken naar wat zou kunnen gebeuren en anderen te helpen daar verstandig mee om te gaan. Dat geldt niet alleen voor adviserend werk. De statisticus moet dat ook proberen te doen bij het onderzoek in zijn eigen vak. Dat bracht mij er toe het afscheidscollege te wijden aan De Vooruitziende Blik. Terugblikkend op 22 jaar als hoogleraar in Leiden, wil ik proberen de "vooruitziende blik" te traceren en na te gaan waarop het vooruitzien was gebaseerd, in de hoop dat anderen daar lessen uit kunnen trekken voor de toekomst. Ik wil daarbij de nadruk leggen op de biostatistiek als weten-

schappelijke discipline, zonder iets af te willen doen aan de waarde van goed onderwijs en goede advisering, noch aan andere activiteiten binnen mijn afdeling.

Toetsing van de kwaliteit en impact van wetenschapsbeoefening verloopt via voordrachten op congressen, artikelen in vakliteratuur en citaties door anderen. Belangrijke instrumenten voor de toetsing van publicaties zijn Google, of de wetenschappelijk variant Google Scholar, en de Web of Science. De laatste heeft meer gezag, maar kijkt uitsluitend naar gevestigde tijdschriften. Google is gratis en heeft een bredere dekking. Kijken naar citatiecijfers maakt het mogelijk de vooruitziende blik achteraf vast te stellen. Als voorbeeld mijn eigen output op de Web of Science.

De aanroep ziet er als volgt uit

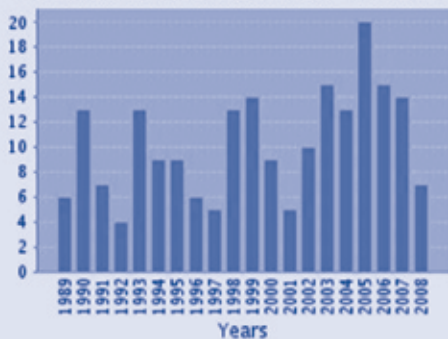


Citation Report Author=(houwelingen jc or van houwelingen hc or van houwelingen jc or van houwelingen h or vanhouwelingen hc or vanhouwelingen jc or vanhouwelingen h)
Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI.
Refined by: Document Type=(ARTICLE OR EDITORIAL MATERIAL OR LETTER OR BOOK REVIEW)
This report reflects citations to source items indexed within Web of Science. Perform a Cited Reference Search to include citations to items not indexed within Web of Science.

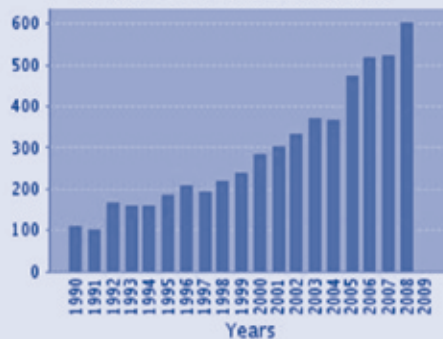
Zoals u ziet heeft de Web of Science wat moeite met het Nederlandse tussenvoegsel "van" en had ik bij het begin van mijn wetenschappelijke carrière beter eenduidige initialen kunnen kiezen in plaats van afwisselend JC, HC of H te gebruiken. Web of Science heeft tegenwoordig de mogelijkheid om een citatieanalyse uit te voeren. Op de volgende bladzijden een deel van het resultaat. De grafieken tonen het aantal publicaties per jaar, links, en het aantal citaties per jaar, rechts. Wat u hieraan kunt zien is dat Web of Science zo'n 230 artikelen kent waarvan ik één van de auteurs ben. Die artikelen zijn in het totaal zo'n 5800 keer geciteerd en het artikel van Els

Goulmy in de New England Journal of Medicine² is, tot nu toe, het meest geciteerd van al deze artikelen.

Published Items in Each Year



Citations in Each Year



Results found: 233

Sum of the Times Cited [?]: 5,846
 View Citing Articles
 View without self-citations
 Average Citations per Item [?]: 25.09
 h-index [?]: 36

The latest 20 years are displayed.
 View a graph with all years.

The latest 20 years are displayed.
 View a graph with all years.

Results: 233

Page 1 of 24 Go

Sort by: Times Cited

Use the checkboxes to remove individual items from this Citation Report or restrict to items processed between 1945-1954 and 2009 Go

1. Title: Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation
 Author(s): Goulmy E, Schipper R, Pool J, et al.
 Source: NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Volume: 334 Issue: 5 Pages: 281-285 Published: FEB 1 1996

	2005	2006	2007	2008	2009	Total	Average Citations per Year
	475	520	524	603	0	5,846	177.15
	27	21	28	10	0	294	22.62

Mijn speurtocht naar de vooruitziende blik wil ik doen aan de hand van een aantal belangrijke thema's in het onderzoek van de afdeling Medische Statistiek: de kunst van het voorspellen, survival analyse, meta-analyse, bioinformatica en statistische genetica.

De kunst van het voorspellen

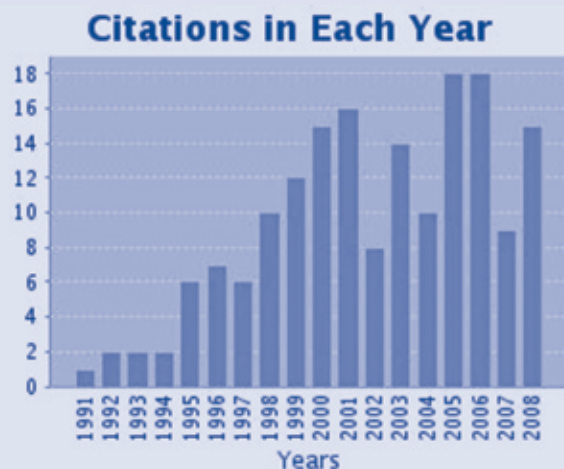
Na mijn benoeming in 1986 als hoogleraar Medische Statistiek zocht ik aansluiting bij het platform van collega's in de biostatistiek, nationaal en internationaal en ging op zoek naar een onderzoeksthema met toekomst.

De meeste internationale contacten liepen en lopen via de

jaarlijkse conferentie van de ISCB, de International Society for Clinical Biostatistics en de twee-jaarlijkse International Biometric Conference. De bijbehorende toptijdschriften in ons vakgebied zijn *Statistics in Medicine* en *Biometrics*. Dat mijn afdeling en ikzelf actief betrokken waren bij de organisatie van deze conferenties in respectievelijk 2004 (ISCB, Leiden) en 1996 (International Biometric Conference, Amsterdam) en behoorlijk gepubliceerd hebben in beide tijdschriften is een teken dat wij aansluiting gevonden hebben bij onze collega's in den lande en in de wereld. Het is nog niet direct een bewijs van een vooruitziende blik.

Een beslissend moment in mijn jonge carrière als biostatisticus was de ISCB in Maastricht in 1989. Professor Roel van Strik uit Rotterdam was voorzitter van de programmacommissie en vond dit de gelegenheid bij uitstek om aankomend Nederlands talent naar voren te schuiven. Een typisch geval van een vooruitziende blik, zoals een goed statisticus betaamt. Dik Habbema, Jan Vandenbroucke en ik mochten een plenaire voordracht op uitnodiging geven. Habbema sprak over *Clinical Decision Making* en Vandenbroucke over de *Clay feet of Modern Epidemiology*. Als onderwerp over en voor de toekomst koos ik **Predictive value of statistical models**: de voorspellende waarde van statistische modellen. Deze keuze was mede ingegeven door toegepast werk in Utrecht (geneeskunde, chemie) vóór mijn aanstelling in Leiden en de analyse van klinische data in Leiden daarna.

De voordracht werd in 1990 in *Statistics in Medicine* gepubliceerd³ (met Saskia le Cessie als mede-auteur) en wordt nog steeds goed geciteerd, getuige onderstaande citatiegrafiek



Het aantal citaties tot nu toe bedraagt 173, waarvan 31 door Ewout Steyerberg, de jonge hoogleraar uit Rotterdam, die het evangelie van de betrouwbare statistische predictiemodellen verder uitdraagt, getuige zijn net uitgekomen boek⁴, met een hoogst interessant laatste hoofdstuk over prestatievergelijking van ziekenhuizen.

De boodschap van ons artikel uit 1990 is dat het gebruik van te veel voorspellers in een statistisch voorspelmodel leidt tot ongefundeerd optimisme over het voorspellend vermogen, de zogeheten overfitting. Correctie van te groot optimisme kan worden verkregen door krimpings van de voorspelling naar het gemiddelde, gebaseerd op een theoretisch model of op zogeheten kruisvalidatie.

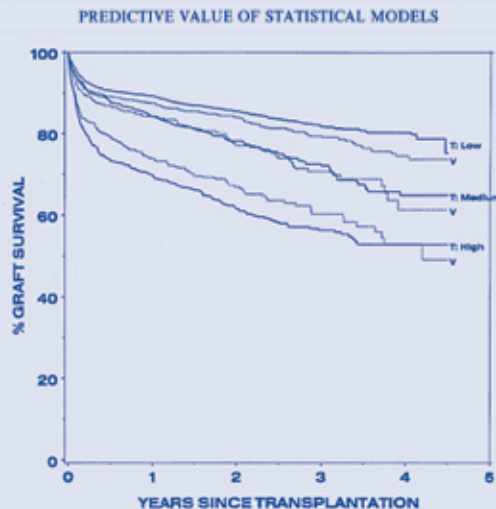
De verdienste van het artikel is dat grotendeels bekende feiten uit de theoretische hoek worden vertaald naar de medische onderzoekspraktijk.

In het artikel worden de belangrijkste ideeën geïllustreerd aan de hand van het werk van Jane Thorogood, die een voorspelmodel had ontwikkeld voor de “overleving” van

getransplanteerde nieren, op basis van de gegevens van 6620 transplantaties in de periode van 1984-1987.

Ter demonstratie van het probleem van de overfitting worden de data opgesplitst in een training-set van 4253 nieren om het model te ontwikkelen en een validatie-set van 2367 nieren om het model te valideren en zo nodig aan te passen, te kalibreren. Het ontwikkelde prognostische model in de training-set heeft 16 geselecteerde voorspellers. Ondermeer de HLA-match tussen donor en ontvanger, leeftijd en geslacht van donor en ontvanger en het centrum waar de transplantatie is uitgevoerd. Toepassing van de bekende Cox-regressie in de validatie-set gaf een “krimpfactor” van 0.64 (64%). Om dat te visualiseren worden 3 groepen gevormd: een laag-risico-groep van 2541 patiënten, een midden-risico-groep van 859 patiënten en een hoog-risico-groep van 859 patiënten.

De transplantaatoverleving in de drie groepen kan worden getoond met behulp van de Kaplan-Meier overlevingskromme die het percentage nog functionerende nieren uitzet tegen de tijd sinds transplantatie.

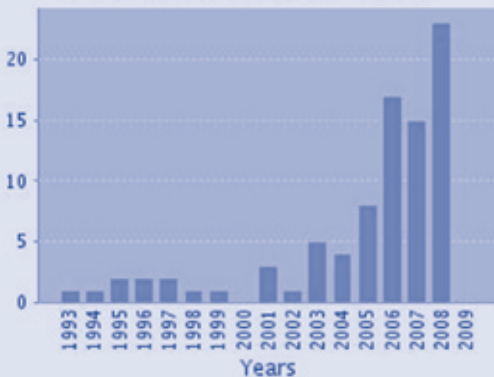


In vergelijking met de optimistische doorgetrokken lijnen van de training-set zitten de realistische gestippelde lijnen van de validatie-set veel dichter bij elkaar. Zij zijn naar elkaar toe gekrompen. Daar wordt de krimpfactor van 64% zichtbaar. De overleving van het transplantaat is veel minder voorspelbaar dan gedacht. Dat maakt het moeilijker om bij de keuze van de ontvanger te selecteren op risico, indien men dat al zou willen.

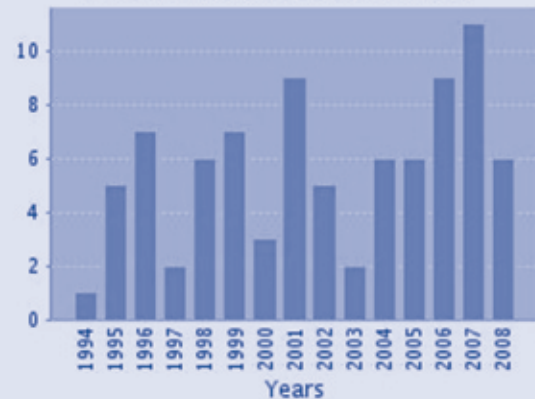
In dezelfde periode is een uitbreiding ontwikkeld in het onderzoek van de promovendi Saskia le Cessie, gepromoveerd in 1991, en Pierre Verweij gepromoveerd in 1995. Uitgangspunt voor verfijndere modellering is dat overfitting kan worden voorkomen door “penalisatie”, een mathematische methode die optimistische overschatting op voorhand bestraft.

De methode is verwant aan de reeds lang bestaande Ridge Regressie.⁵ Het ontwikkelen van de methode werd ingegeven door praktische onderzoeksvragen uit de consultatie. Voor details, zie de artikelen van Saskia en Pierre. De methode is toepasbaar als er heel veel voorspellers zijn, of als het model heel ingewikkeld wordt, en preludeert op de “zondvloed van data” uit de hoek van genetisch en genomisch onderzoek. Dit vooruitzien leidt tot “laatbloeiende” publicaties, “sleeping beauties”.

Citations in Each Year



Citations in Each Year



De linker grafiek is de citatiegrafiek van het artikel van Saskia over logistische ridge regressie⁶, de rechter die van twee artikelen van Pierre verband houdend met ridge regressie in combinatie met Cox Regressie.^{7,8} Met name de publicatie van Saskia is een duidelijk voorbeeld van het effect van een vooruitziende blik. De piek voor Pierre moet misschien nog komen.

Survival analyse

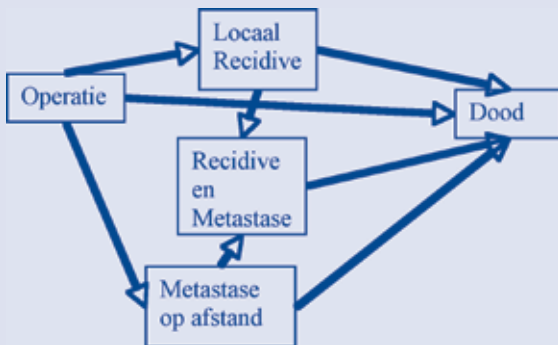
Survival analyse, de analyse van overlevingsduren, is mijn favoriete onderwerp. Het modelleren en “voorspellen” van “overleven” door het berekenen van de kans om na een x aantal jaren nog in leven te zijn, spreekt iedere statisticus aan. Ik heb u al een voorbeeld laten zien van een dergelijke modellering bij de overleving van getransplanteerde nieren. Tijd als uitkomst van onderzoek is heel speciaal. “It takes time to observe time”: om te weten hoe lang iemand precies blijft leven, moet je soms heel lang wachten. Mijn Noorse collega Odd Aalen kan lyrisch worden over het speciale karakter van de tijd als geobserveerde uitkomst. Survival analyse is ook al heel lang een zeer belangrijk onderwerp in de (bio)statistiek

en een belangrijk thema op alle conferenties. In survival analyse betekent voorspellen echt een uitspraak doen over de toekomst. Elke patiënt verwacht of hoopt dat de dokter het resultaat van de behandeling kan voorspellen. Dat is vaak lastiger en onzekerder dan gedacht. Statistiek kan zorgen voor verantwoorde uitspraken, maar kan geen zekerheid verschaffen waar die er niet is.

Het Leidse onderzoek op dit terrein is geïnspireerd door en geënt op belangrijke klinische toepassingen. Jo Hermans is veel dank verschuldigd voor de nauwe banden tussen de afdeling en de kliniek. Ik noem Eurotransplant waar eerst Jane Thorogood werkte en later Jacqueline Smits. Op grond van dat werk zijn zij beiden bij mij gepromoveerd. Verder noem ik de clinical trials, speciaal die bij de afdeling heerkunde onder Prof. Cock van der Velde en de analyse van de gegevens van de EBMT (European Blood and Bone Marrow Transplant Group), waar Ronald Brand nu een belangrijke bemiddelende rol speelt. Naast de zittende vaste staf hebben diverse AIO's en post-docs hieraan gewerkt, gedeeltelijk gefinancierd door mijn TOP-subsidie van ZonMW uit 2002. Ik noem Pierre Verweij, Mark

de Bruijne, Claire Wintrebart, Aris Perperoglou
Marta Fiocco, Franz Quehenberger.

Een belangrijk deelonderwerp waarvan ik veel verwacht voor de toekomst is de zogeheten multi-state modellering. Een goed, en ook uitgebreid bestudeerd, voorbeeld is het multi-state model voor borstkanker.



Na de initiële behandeling kan zowel lokaal recidive optreden als metastase op afstand. Beide gebeurtenissen hebben repercussies voor de overlevingskansen.

Een multi-state model probeert de kansen op de verschillende overgangen zo goed mogelijk te beschrijven. Zo'n model kan dan worden gebruikt om dynamische voorspellingen te doen tijdens de follow-up, afhankelijk van de ontwikkeling van de ziekte van de patiënte.

Het onderwerp is in de biostatistiek steeds belangrijker geworden, vooral dankzij John Klein, Niels Keiding en Per Andersen en hun werk op het terrein van de analyse van gegevens over beenmergtransplantatie.

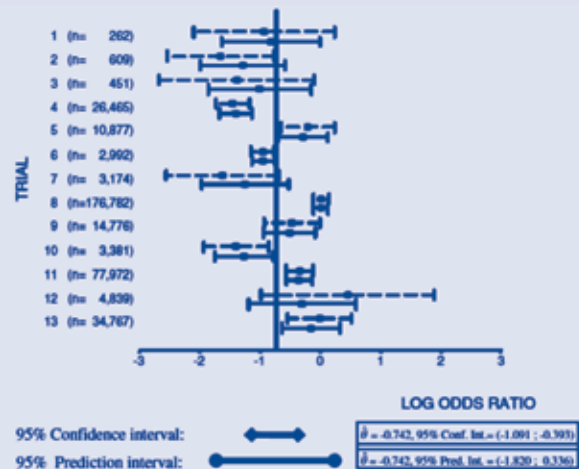
Pogend de vooruitziende blik van Roel van Strik in 1989 te kopiëren, heb ik Hein Putter en Ronald Geskus aangespoord om een inleidende cursus hierover te geven op de door ons

georganiseerde ISCB-conferentie van 2004 in Leiden. Parallel is ook software voor dynamische voorspellingen ontwikkeld door Hein Putter, Marta Fiocco en Liesbeth de Wreede.

Met enige trots kan ik melden dat de Tutorial in Statistics in Medicine⁹ gebaseerd op de ISCB-cursus heel goed loopt en dat Hein Putter in 2007 een Top-subsidie van ZonMW heeft gekregen voor onderzoek op dit terrein.

Meta-analyse

Meta-analyse kan worden gedefinieerd als de kunst van het presenteren, combineren en analyseren van studies met dezelfde onderzoeksvraag. Meta-analyse is direct herkenbaar aan een grafiek als hieronder.



Ik ben daar eigenlijk toevallig in terechtgekomen. Startpunt was het theoretisch onderzoek op het gebied van de Empirical Bayes methodologie van mijzelf en Theo Stijnen in Utrecht onder verantwoordelijkheid van Professor Gerard Leppink. Toen Theo naar de afdeling Medische Statistiek in Leiden

vertrok na zijn promotie in 1980, zochten wij een toepassing van ons theoretisch werk in medisch onderzoek. Wij vonden die in de meta-analyse, maar publiceerden daarover pas toen ik al in Leiden zat en Theo al weer in Rotterdam.

Het belang van meta-analyse in medisch onderzoek leidde tot een verdere verkenning van meta-analyse als onderzoeks-onderwerp en de introductie van de bivariate meta-analyse in een artikel in *Statistics in Medicine* in 1993¹⁰, een artikel waar ik eigenlijk behoorlijk trots op ben omdat het vooruitliep op verdere ontwikkelingen op het terrein van meta-analyse.

Op instigatie van Siem Heisterkamp, die toen in het ISCB-bestuur zat, gaven Theo en ik een cursus op de ISCB in Dundee in 1998. Dat materiaal publiceerden wij samen met Lidia Arends, een promovenda van Theo, in *Statistics in Medicine* in 2002

10

in het nieuwe format van de *Tutorial in Biostatistics*.¹¹ Het is later ook opgenomen in een bundel *Tutorials in Biostatistics*, verschenen bij Wiley.¹²

Het artikel had een groot succes, zeker voor een artikel op het terrein van de biostatistiek.

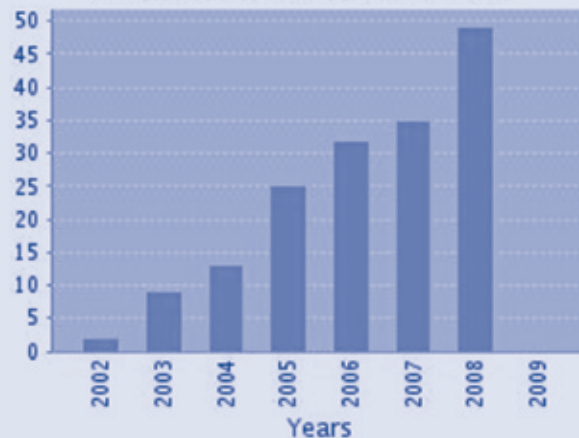
Het aantal citaties loopt snel op en er komt veel e-mail binnen met vragen over toepassingen in de praktijk, die ik dan doorstuur naar Lidia of Theo. Citaties en e-mails tonen een brede internationale spreiding van lezers en gebruikers.

Het verschijnen van het artikel heeft ongetwijfeld bijgedragen aan de toekenning in 2004 van een ZonMW-TOP-subsidie voor een meta-analyse-project geleid door Theo Stijnen.

Mijns inziens is de belangrijkste reden voor het succes de inbedding van meta-analyse in een ruimer statistisch kader geënt op de Empirical Bayes structuur.

Deze inbedding in een algemeen statistisch kader maakt het mogelijk om meta-analyses uit te voeren met bestaande software (met enige hulp van onze kant).

Citations in Each Year



In deze Empirical Bayes optiek vormen *de studies zelf de eenheden van onderzoek*. Je kunt dat de epidemiologie van studies noemen of, meer statistisch, meta-regressie. Daarin komen vragen aan de orde als: Hoeveel variatie is er tussen de studies? Wat verklaart de verschillen tussen de studies? Wat kunnen wij in nieuwe studies verwachten?

Het onderkennen van de structuur maakt

het ook mogelijk om parallellen te trekken met vergelijkbare modellering zoals “disease mapping” ofwel ruimtelijke epidemiologie, met zijn mooie incidentiekaartjes³³ als hier naast en de kwaliteitsvergelijking van ziekenhuizen.



Bioinformatica

In 1999 verscheen een artikel van Golub en anderen¹⁴ over het gebruik van gen-expressie, gemeten met behulp van zogeheten microarrays,

bij de classificatie van vormen van leukemie. Dit artikel was het startsein voor een hausse aan nieuwe activiteiten en een nieuwe, veel meer statistisch georiënteerde, interpretatie van het begrip bioinformatica met als toverwoorden genexpressie, micro-array, classificatie en predictie. De term bioinformatica in de naam van mijn afdeling moet ook in dit licht gezien worden.

Een eerste reactie was: dat lijkt sprekend op dingen die wij allang doen: de logistische ridge regressie van Saskia le Cessie uit 1992 en de penalized smoothing van Paul Eilers.¹⁵ Het kostte niet veel moeite om de data op onze wijze te analyseren.

De resultaten die wij kregen¹⁶ verschilden niet wezenlijk van die van anderen, vermoedelijk omdat de data van Golub en collega's eigenlijk te mooi zijn om waar te zijn. Het gebruik van logistische ridge regressie in deze context verklaart de wonderbaarlijke wederopstanding van het artikel van Saskia, die wij al eerder zagen.

De opkomst van de “Statistische Bioinformatica” leidde tot samenwerking met Professor Sara van de Geer van de Wiskunde in Leiden (nu in Zürich) en de aanstelling als AIO van Jelle Goeman, de uitvinder van de succesrijke Goeman's Global Test¹⁷ met reeds 83 citaties, gepromoveerd in 2006, VENI-laureaat in 2007 en nu trekker binnen het LUMC van de Statistische Bioinformatica.

Net als bij de meta-analyse wordt het succes van de Global Test mijns inziens verklaard door het algemene karakter, de link met klassieke statistische modellen en de toepasbaarheid dankzij de beschikbaarheid van software.

Vergeleken met meta-analyse is het primaire onderzoeksobject verschoven van de studie (bij de meta-analyse) naar het gen (bij de bioinformatica.)

Mijn persoonlijke belangstelling werd vooral gewekt door het gebruik van genexpressie bij de voorspelling van de overleving

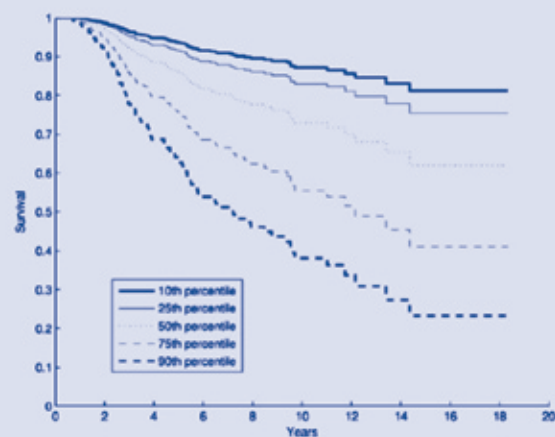


Figure 4. Estimated average survival curves for the 10th, 25th, 50th, 75th and 90th percentile of the prognostic index.

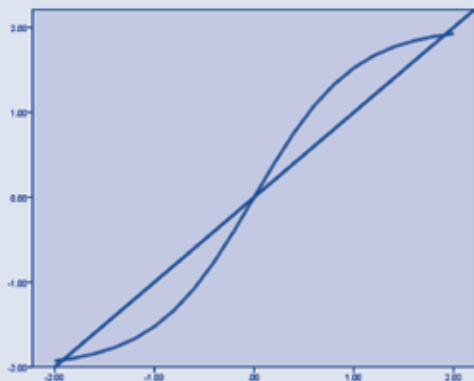
van borstkankerpatiënten. Het Nederlands Kanker Instituut NKI heeft een leidende positie op dat terrein. Ik prijs mij gelukkig met de samenwerking met Laura van 't Veer en de haren die leidde tot een heranalyse van de gegevens, uit hun publicatie¹⁸ uit 2002 in de geest van het eerder genoemde werk van Pierre Verweij.

Het resultaat van deze heranalyse is een intern “gevalideerde” voorspeller van de overleving van borstkankerpatiënten gebaseerd op een “Gen-Expressie-Prognostische-Index” voor het risico op sterfte: hoe hoger de index hoe slechter de prognose.¹⁹ De grafiek toont de gemiddelde overleving afhankelijk van de percentielscore: het percentage patiënten met dezelfde of lagere score, voor de percentielen van 10%, 25%, 50%, 75% en 90%.

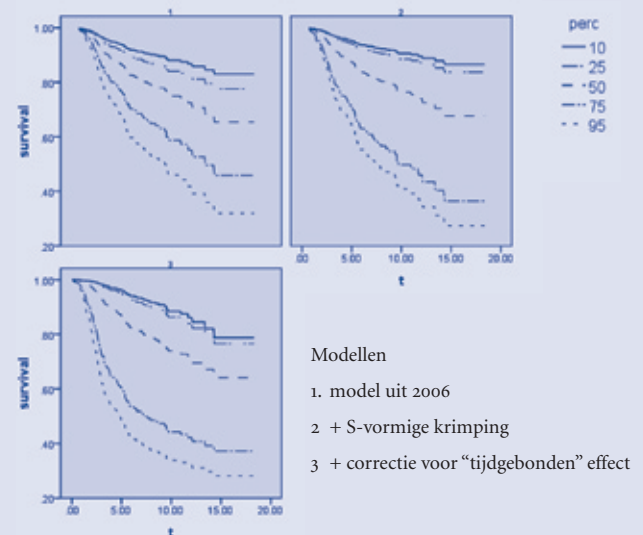
In Oslo is een uitgebreide vergelijkende studie verricht²⁰ naar verschillende methodes voor de ontwikkeling van voorspelmodellen voor overleving gebaseerd op genexpressie. Hun bevinding is dat de methodiek van Pierre Verweij⁸, als toegepast

in ons artikel, het beste werkt. Interessant genoeg wordt daarvoor ook het evaluatiecriterium gebruikt, zoals dat in een ander artikel van Pierre is ontwikkeld.⁷ Dit alles toont onze vooruitziende blik uit de jaren negentig. Het nut van genexpressie bij de voorspelling van overleving met de bestaande modellen is echter beperkt. Er is grote behoefte aan nieuwe methodes om het groeiend biologisch inzicht om te zetten in beter voorspellende statistische modellen. Dat is de uitdaging van Jelle Goeman's VENI project. Van de puur statistische kant valt ook het bestaande model nog verder te verfijnen. Ik heb daaraan gewerkt in dit voorjaar tijdens een verblijf in Cambridge. Ik kan het niet laten om er iets van te laten zien.

Bij deze nadere analyse blijkt dat in mijn eerste model, als ontwikkeld in het eerder genoemde artikel¹⁸, de "extreme" voorspellingen nog steeds te extreem zijn en de "niet zo extreme" te conservatief. Een S-vormige modificatie van de krimpings, als de gebogen lijn in de grafiek hieronder, verhoogt de validiteit en het voorspellend vermogen. Het is eigenlijk raar dat ik dat nooit eerder onderzocht heb. Mijn Duits-Deense collega Werner Vach wees zo'n 15 jaar geleden al in die richting.²¹



Verder blijkt dat de gen-expressie-index zijn voorspellende waarde verliest na verloop van een aantal jaren. De genexpressie bij diagnose is nauwelijks nog van belang voor degenen die na 5 jaar nog in leven zijn. Naar het algemene verschijnsel dat het effect van een voorspeller na verloop van tijd afzwakt, had Pierre Verweij al gekeken. Aris Perperoglou, gepromoveerd in 2006, heeft de methodologie ontwikkeld om dat bij vele voorspellers tegelijk te bestuderen. Zijn aanpak ziet de genen als onderzoekseenheden met als uitkomsten, per gen, het effect op de sterftkans in de verschillende jaren van de follow-up. Het oorspronkelijke model en de recente verfijningen worden getoond in de grafiek op de volgende bladzijde. Ik denk dat model 3 een stuk realistischer is, en dus beter voorspelt, dan het oorspronkelijke model. De tijd en de samenstelling van het gehoor laten mij echter niet toe om verder in details te treden. Ik wil volstaan met de opmerking dat model 3 de tekortkomingen laat zien van het Cox-model (model 1) bij overlevingsgegevens met lange follow-up.



Statistische Genetica

Mijn eerste schreden op het terrein van de statistische genetica werden gezet bij de schatting van mutatiefrequenties bij hemofilie.²² Met hemofilie was ik al in Utrecht vertrouwd geraakt dankzij de contacten met Professor Jan Sixma.

De samenwerking in deze Leidse studie zette mij op het spoor van de klinische genetica en de rol van de “family history”, de familiale belasting. Jeanine Houwing-Duistermaat promoveerde in 1997 op statistische modellen voor dit soort data. Helaas wordt “family history” in de klinische praktijk vaak versimpeld tot “minstens één eerste-graads familielid met dezelfde ziekte”.

Een gunstige uitzondering is de screening voor borstkanker, waar de hele stamboom wordt gebruikt om te beslissen over vroege screening.²³

Jeanine vertrok snel na haar promotie naar Rotterdam om te werken onder Theo Stijnen en Cock van Duijn. De persisterende belangstelling voor en de groeiende behoefte aan genetische en moleculaire epidemiologie in Leiden leidden tot de instelling van de leerstoel Moleculaire Epidemiologie voor Eline Slagboom in 2000. De leerstoel en bijbehorende sectie werden ondergebracht in mijn afdeling. Verder nam Lodewijk Sandkuijl in 2001 het spontane besluit zich bij mijn afdeling aan te sluiten, waar ik hem enthousiast verwelkomde.

Lodewijk Sandkuijl was “hoofd-statisticus” voor het Europese GenomEUtwin project dat startte op 1 oktober 2002. Het beschikbare budget was ongeveer 1 miljoen Euro voor 6 statistici. Lodewijk overleed zeer onverwacht en tragisch op 4 december 2002. Ik besloot om de participatie in het project te continueren met steun van Hein Putter. Ongelukkigerwijs werd ik zelf ziek in 2004 en nogmaals in 2006. Hein nam de honneurs waar, waarvoor mijn zeer grote dank. Een deel van het beschikbare geld is elders binnen

GenomEUtwin besteed.

Er is ook veel nuttig werk gedaan door Jérémie Lebec, gepromoveerd in 2007, Hae-Won Uh, Henk Jan van der Wijk, Barbera Veldhuisen en Jeanine Houwing-Duistermaat. Het was leerzaam, maar zeer belastend.

Ik heb veel geleerd over “linkage”, genetisch onderzoek op basis van stambomen, en de wondere wereld van Europese projecten.

De lacune ontstaat door het overlijden van Lodewijk Sandkuijl werd opgevuld door de overkomst, of beter terugkeer, van Jeanine Houwing-Duistermaat in augustus 2003. Zij bracht mee een gedeeltelijke ZonMW-Top-subsidie met Rachid el Galta als promovendus (gepromoveerd in 2006), verwierf een VIDU-subsidie in 2005 en trekt nu de statistische genetica binnen het LUMC. Zij heeft haar eigen visie op de toekomst van dit vakgebied.

Na deze algemene terugblik op de betrokkenheid van Medische Statistiek bij de statistische genetica terug naar de wetenschap. Ik wil iets zeggen over wetenschappelijke uitdagingen in de statistische genetica vanuit het bredere perspectief van de biostatistiek. Allereerst zijn er duidelijke parallellen tussen de statistische genetica en statistische bioinformatica. Beide hebben het gen als onderzoekseenheid. Van een data-analytisch standpunt is er weinig verschil tussen een classificatiestudie met genexpressie van 30.000 genen en een genoombrede studie naar de associatie tussen genen en ziekte met behulp van 500.000 SNP's. Het is dan ook geen toeval dat Jelle Goeman werkt aan “Global Testing” in Genomewide-Association studies. Een tweede uitdaging is de combinatie van verschillende associatie-studies.

Zolang er maar naar één gen wordt gekeken, is de studie de onderzoekseenheid en lijkt het sprekend op meta-analyse, maar dan wel een observationele, en niet eentje á la de

Cochrane Collaboration, waar men hoofdzakelijk naar clinical trials kijkt. Dat heeft belangrijke gevolgen voor de wijze waarop zo'n meta-analyse moet worden geïnterpreteerd.

Het is een veel grotere uitdaging om de link te leggen tussen meta-analyse en genoombrede studies waarbij het gen (en niet de studie) de onderzoekseenheid is en de relatie gelegd wordt tussen de uitkomsten per gen en bekende eigenschappen van het gen. Dit is het onderwerp van het GIDAEL project, dat tot stand kwam dankzij de vasthoudendheid van professor Tom Huizinga.

Er is hard aan gewerkt, eerst door Iryna Nishchenko en daarna door Jérémie Lebrec. Het model is primair ontwikkeld voor linkage studies en toegepast op Reumatische Artritis. De gebruikte gen-eigenschap is "pathway"-informatie, zeg maar de functie van het gen. Het artikel daarover is zojuist verschenen.²⁴ Dezelfde methodiek kan natuurlijk ook worden toegepast op associatie-studies. Dat is recent gedaan door Jérémie Lebrec. Er is een sterke overeenkomst met een artikel uit de school van Duncan Thomas.²⁵ Eerlijk gezegd doet het mij altijd deugd te zien dat anderen mijn inzichten delen. Er is ook een sterke parallel met de meta-regressie uit onze meta-analyse-Tutorial. Mijn ideaal is een meta-analyse van genoombrede associatie-studies, die bij de verklaring van associaties tussen genen en een ziekte tegelijkertijd zowel gebruik maakt van de eigenschappen van genen als de eigenschappen van studies. Hieronder wordt het schema van zo'n studie weergegeven.

		studie				eigenschap gen	
		1	2	3	.	locatie	pathway
gen	1						
	2						
	3						
	.						
	.						
	30.000						
eigenschap studie	regio						

De donkere, diagonaal gearceerde, uitkomstmatrix bevat de associaties (Relatief Risico) van gen en ziekte in de verschillende studies.

In de statistiek noemt men dat wel een twee-weg analyse. Er is een opvallende overeenkomst met de gen-omgeving-interactie modellen²⁶ in de plantenveredeling van Fred van Eeuwijk, hoogleraar Biostatistiek in Wageningen. Jérémie Lebrec werkt hard aan de vraag in hoeverre dit soort modellen nuttig kunnen zijn bij het ontrafelen van de genetische puzzel.

Geleerde lessen

De speurtocht naar de vooruitziende blik heeft mij vooral opnieuw doen beseffen dat biostatistiek in de allereerste plaats gericht is op het modelleren van structuren in gegevens. Daarbij is het van groot belang om bekende structuren te herkennen in nieuwe problemen en te anticiperen op nieuwe structuren. Biostatistiek vervult een essentiële rol bij het bouwen van bruggen tussen statistische modelbouw en medisch onderzoek. Een succesvol medisch-statisticus, of statistica, moet allereerst weten wat er in het medisch onderzoek omgaat. De statistische consultatie dient niet alleen het medisch onderzoek, maar is ook een voortdurende bron van inspiratie voor het biostatistische onderzoek.

De medisch-statisticus heeft een gedegen theoretische opleiding en kent zijn klassieken (en die van de epidemiologie). Ik noem slechts Ronald Fisher, Jerome Cornfield, Herbert Robbins (grondlegger van de empirical Bayes methodologie) en David Cox.

Het is wonderlijk te zien dat de baanbrekende ideeën van zowel Cornfield²⁷ als Robbins²⁸ gepresenteerd werden op het Third Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, waarvan de proceedings in 1956 zijn gepubliceerd. Dat was een gouden tijd voor het vooruitzien.

De medisch-statisticus is in staat parallellen te trekken tussen ogenschijnlijk ongerelateerde problemen. Wat er precies gemeten wordt is minder belangrijk dan de structuur van de data en de herkenning van de primaire onderzoeks-eenheden. Het meta-analytisch denken zit hem of haar in het bloed. De medisch-statisticus laat zich niet van de wijs brengen door de opwinding van de dag.

Als aan al die voorwaarden voldaan is, komt het vooruitzien vanzelf. Het is geen gave, maar de consequentie van goede wetenschapsbeoefening.

Het voorgaande maakt duidelijk wat er van de biostatistiek kan worden verwacht. Zij zal wat vertraagd reageren op de opwinding van de dag, maar een solide basis leveren voor goed onderzoek “the day after” als de opwinding weer voorbij is. Zij zal bijdragen aan het herkennen van structuren in de overdaad van nieuwe informatie en helpen bij, en zelfs dwingen tot, het formuleren van heldere klinische onderzoeksvragen. Een afdeling biostatistiek kan alleen zinvol bestaan als er ruimte en appreciatie is voor eigen onderzoek, influx van theoretisch goed opgeleide statistici en intensieve wisselwerking met het medisch onderzoek

Afscheid

Na 22 jaar is de “Vooruitziende blik” omgezet in “Omzien in verwondering”.

Ik ben dankbaar dat ik deze functie heb mogen vervullen, dankbaar voor de loyale steun binnen de groep, de afdeling en het LUMC. Ik ben trots op de “Nachwuchs” die ik heb nagelaten, trots op de appreciatie die spreekt uit de erelidmaatschappen van Aned, de Afdeling Nederland van de International Biometric Society en de VVS, de Vereniging voor Statistiek. Ik ben lichtelijk bedroefd dat vele artikelen vermoedelijk nooit meer geschreven zullen worden.

Ik ben opgelucht met de “vrijheid van verplichtingen”. Ik heb vertrouwen dat de toekomst van de biostatistiek in het algemeen, en hier in Leiden in het bijzonder, in goede handen is bij een nieuwe generatie met een vooruitziende blik.

Ik wens u allen het beste.

Referenties

- 1 Van Houwelingen, HC. 1997. The future of biostatistics: Expecting the unexpected. *STATISTICS IN MEDICINE* 16 (24): 2773-2784.
- 2 Goulmy, E; Schipper, R; Pool, J; Blokland, E; Falkenburg, JHF; Vossen, J; Gratwohl, A; Vogelsang, GB; vanHouwelingen, HC; vanRood, JJ. 1996. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 334 (5): 281-285.
- 3 Van Houwelingen, JC; Le Cessie, S. 1990. Predictive value of statistical models. *STATISTICS IN MEDICINE* 9 (11): 1303-1325.
- 4 Steyerberg, EW. 2008. Clinical Prediction Models, Springer.
- 5 Hoerl, AE; Kennard, RW. 1970. Ridge regression - biased estimation for nonorthogonal problems. *TECHNOMETRICS* 12 (1): 55-&.
- 6 Le Cessie, S; Van Houwelingen, JC. 1992. Ridge estimators in logistic-regression. *APPLIED STATISTICS-JOURNAL OF THE ROYAL STATISTICAL SOCIETY SERIES C* 41 (1): 191-201.
- 7 Verweij, PJM; Van Houwelingen, HC. 1993. Cross-validation in survival analysis. *STATISTICS IN MEDICINE* 12 (24): 2305-2314.
- 8 Verweij, PJM; Van Houwelingen, HC. 1994. Penalized likelihood in cox regression. *STATISTICS IN MEDICINE* 13 (23-24): 2427-2436.
- 9 Putter, H; Fiocco, M; Geskus, RB. 2007. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. *STATISTICS IN MEDICINE* 26 (11): 2389-2430.
- 10 Van Houwelingen, HC; Zwiderman, KH; Stijnen, T. 1993. A bivariate approach to metaanalysis. *STATISTICS IN MEDICINE* 12 (24): 2273-2284.
- 11 Van Houwelingen, HC; Arends, LR; Stijnen, T. 2002. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *STATISTICS IN MEDICINE* 21 (4): 589-624.
- 12 D'Agostinho, RB, editor. 2004. Tutorials in Biostatistics, Volume 2, Statistical modelling of complex medical data. Wiley.
- 13 Heisterkamp, SH; Doornbos, G; Gankema, M. 1993. Disease mapping using empirical bayes and bayes methods on mortality statistics in The Netherlands. *STATISTICS IN MEDICINE* 12 (19-20): 1895-1913.
- 14 Golub, TR; Slonim, DK; Tamayo, P; Huard, C; Gaasenbeek, M; Mesirov, JP; Coller, H; Loh, ML; Downing, JR; Caligiuri, MA; Bloomfield, CD; Lander, ES. 1999. Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *SCIENCE* 286 (5439): 531-537.
- 15 Eilers, PHC; Marx, BD. 1996. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *STATISTICAL SCIENCE* 11 (2): 89-102.
- 16 Eilers, PHC; Boer, JM; van Ommen, GJ, van Houwelingen HC. 2001. Classification of microarray data with penalized logistic regression. *Proc. SPIE* 4266, 187.
- 17 Goeman, JJ; van de Geer, SA; de Kort, F; van Houwelingen, HC. 2004. A global test for groups of genes: testing association with a clinical outcome. *BIOINFORMATICS* 20 (1): 93-99.
- 18 Van de Vijver, MJ; He, YD; van 't Veer, LJ; Dai, H; Hart, AAM; Voskuil, DW; Schreiber, GJ; Peterse, JL; Roberts, C; Marton, MJ; Parrish, M; Atsma, D; Witteveen, A; Glas, A; Delahaye, L; van der Velde, T; Bartelink, H; Rodenhuis, S; Rutgers, ET; Friend, SH; Bernards, R. 2002. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer.. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 347 (25): 1999-2009
- 19 Van Houwelingen, HC; Bruinsma, T; Hart, AAM; van't Veet, LJ; Wessels, LFA. 2006. Cross-validated Cox regression on microarray gene expression data. *STATISTICS IN MEDICINE* 25 (18): 3201-3216.
- 20 Bovelstad, HM; Nygard, S; Storvold, HL; Aldrin, M; Borgan, O; Frigessi, A; Lingjaerde, OC. 2007. Predicting survival from microarray data - a comparative study. *BIOINFORMATICS* 23 (16): 2080-2087.
- 21 Vach, W. 1997. On the relation between the shrinkage effect and a shrinkage method. *COMPUTATIONAL STATISTICS* 12 (2): 279-292.
- 22 Rosendaal, FR; Brocker-Vriends, AHJT; Van Houwelingen, JC; Smit, C; Varekamp, I; Van Dijck, H; Suurmeijer, TPBM; Vandembroucke, JP; Briet, E. 1990. Sex-ratio of the mutation frequencies in hemophilia-a - estimation and metaanalysis. *HUMAN GENETICS* 86 (2): 139-146.

- 23 Jacobi, CE; Hoogendoorn, WE; de Bock, GH; Jonker, MA; Nagelkerke, NJD; van Houwelingen, JC. 2005. Mammography for women under age 50 with a familial predisposition to breast cancer: recommendations for clinical practice. Leids Universitair Medisch Centrum.
- 24 Lebec, JJ; Nishchenko, I; van der Wijk, HJ; Huizinga, TW; van Houwelingen, HC. 2008. A Polygenic Model for Integration of Linkage and Pathway Information. *GENETIC EPIDEMIOLOGY*.
- 25 Lewinger, JP; Conti, DV; Baurley, JW; Triche, TJ; Thomas, DC. 2007. Hierarchical Bayes prioritization of marker associations from a genome-wide association scan for further investigation. *GENETIC EPIDEMIOLOGY* 31 (8): 871-882.
- 26 Van Eeuwijk, FA. 1995. Linear and bilinear models for the analysis of multi-environment trials .1. An inventory of models. *EUPHYTICA* 84 (1): 1-7.
- 27 Cornfield, J. 1956. A Statistical Problem arising from retrospective studies. Proceedings of the 3RD Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Volume IV, 135-148.
- 28 Robbins, H. 1956. An empirical Bayes approach to statistics. Proceedings of the 3RD Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Volume I, 157-163.

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl

PROF.DR. J.C. VAN HOUWELINGEN (ROTTERDAM 1945)



Opleiding:

- 1968 Doctoraal Wiskunde met bijvak Mathematische Statistiek, Rijksuniversiteit Utrecht
- 1973 Promotie aan de Rijksuniversiteit Utrecht op proefschrift getiteld “*On empirical Bayes rules for the one-parameter continuous exponential family*”. Promotor Prof. dr. G.J. Leppink

Academische loopbaan:

- 1968-1986 Instituut voor Mathematische Statistiek, Rijksuniversiteit Utrecht
- 1986-2008 Hoogleraar Medische Statistiek, Universiteit Leiden.

Onderscheidingen:

- 2001 Fellow of the American Statistical Association
- 2007 Erelid Afdeling Nederland van de International Biometric Society

- 2008 Erelid Nederlandse Vereniging voor Statistiek en Operationale Research
- 2008 Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw

Een vooruitziende blik

Een succesvol onderzoeker, ook in de Bio- of Medische Statistiek, lijkt te moeten beschikken over een vooruitziende blik om die ontwikkelingen te kunnen traceren die in de toekomst van belang zullen zijn.

Medische Statistiek is in de allereerste plaats gericht op het modelleren van structuren in gegevens. Daarbij is het van groot belang om bekende structuren te herkennen in nieuwe problemen en te anticiperen op nieuwe structuren.

Een succesvol medisch-statisticus moet allereerst weten wat er in het medisch onderzoek omgaat. Hij/zij kan niet zonder een gedegen theoretische opleiding en kent zijn klassieken (en die van de epidemiologie). De medisch-statisticus is in staat parallellen te trekken tussen ogenschijnlijk ongerelateerde problemen. Wat er precies gemeten wordt, is minder belangrijk dan de structuur van de data en de herkenning van de primaire onderzoekseenheden. Meta-analytisch denken zit hem of haar in het bloed. De medisch-statisticus laat zich niet van de wijs brengen door de opwinding van de dag.

Als aan al die voorwaarden voldaan is, komt het vooruitzien vanzelf. Het is geen gave, maar de consequentie van goede wetenschapsbeoefening.



Universiteit Leiden