



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Predicting outcomes in patients with kidney disease: methodology and clinical applications**

Ramspek, C.L.

### **Citation**

Ramspek, C. L. (2022, March 22). *Predicting outcomes in patients with kidney disease: methodology and clinical applications*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3280226>

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/1887/3280226>

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



# Appendices

## **Dutch Summary**

(Nederlandse Samenvatting)

## **Acknowledgements**

(Dankwoord)

## **Curriculum Vitae**

## **PhD Portfolio**

## **List of Publications**

# Nederlandse Samenvatting

## Dutch Summary

### Achtergrond en doelstelling

Het doel van prognostisch onderzoek is het maken van voorspellingen over de toekomst. In de dagelijkse medische praktijk worden continue impliciete inschattingen gemaakt van prognose. Hiermee kunnen patiënten worden geïnformeerd over wat hen te wachten staat en kunnen behandelingen gericht worden aangepast aan individuele patiënten. Geïndividualiseerde inschattingen van prognose kunnen we ook kwantificeren middels voorspelmodellen. Dergelijke voorspelmodellen zijn wiskundige formules die verschillende eigenschappen van een patiënt (zoals leeftijd, geslacht of gewicht) vertalen naar een geïndividualiseerd risico op een bepaalde uitkomst. Sommige voorspelmodellen werken beter dan andere, maar geen kan met zekerheid de toekomst voorspellen. In de afgelopen decennia worden steeds meer wetenschappelijke artikelen gepubliceerd waarin voorspelmodellen beschreven worden. Enkele van deze modellen worden ook toegepast in de klinische praktijk, maar helaas blijven de meeste ongebruikt. De onderzoeken waarop deze voorspelmodellen zijn gebaseerd zijn vaak methodologisch van lage kwaliteit. De onderzoeksvraag is frequent onduidelijk en voorspellen wordt vaak verward met verklaren. Daarnaast wordt zelden onderzocht of deze voorspelmodellen ook stand houden in andere patiënten dan de patiënten waarop het model is ontwikkeld. Het testen van het voorspelmodel in nieuwe patiëntenpopulaties (externe validatie) is een belangrijke stap richting klinische toepassing van een model. Vaak blijken modellen in nieuwe patiënten namelijk niet goed te werken en moet het model worden aangepast of opnieuw worden ontwikkeld om bruikbaar te zijn.

In dit proefschrift zijn voorspelmodellen onderzocht die betrekking hebben op patiënten met nierziekten. Nieren verwijderen overtollig vocht en afvalstoffen uit het bloed, onderhouden de balans in de mineraalhuishouding en produceren verschillende hormonen. Bij afwijkingen in de structuur of functie van de nieren die tenminste 3 maanden aanwezig zijn, spreken we van chronische nierschade. Deze schade kan verschillende onderliggende oorzaken hebben, zoals suikerziekte, hoge bloeddruk of auto-immuunziekten en is doorgaans progressief van aard. Chronische nierschade kan leiden tot nierfalen, wat een levensbedreigende aandoening is waarbij nierfunctievervangende therapie noodzakelijk is. Met de huidige vergrijzing en toename van gezondheidsproblemen zoals suikerziekte en hoge bloeddruk, neemt het aantal mensen met chronische nierschade en nierfalen toe. In 2016 stond nierschade op de dertiende plaats van meest voorkomende doodsoorzaken wereldwijd en in 2040 wordt verwacht dat het de vijfde meest voorkomende doodsoorzaak zal zijn. Wereldwijd lijden 850 miljoen patiënten aan chronische nierschade en ondergaan ruim 3,9 miljoen patiënten nierfunctievervangende therapie. Nierfunctievervangende therapie omvat een niertransplantatie of dialyse, waarbij de voorkeur doorgaans uitgaat

naar een niertransplantatie. Helaas is er een groot tekort aan donororganen en komen niet alle patiënten in aanmerking voor een niertransplantatie. Dialyse is een zeer ingrijpende behandeling waarbij patiënten veel in het ziekenhuis moeten zijn, veel gezondheidsklachten ervaren en aanzienlijk moeten inleveren op het gebied van autonomie en kwaliteit van leven.

Er zijn gedurende het ziektebeloop van chronische nierschade en nierfalen meerdere ingrijpende behandelkeuzes waarin de voorkeuren van een patiënt een belangrijke rol spelen. Om geïnformeerde behandelkeuzes te kunnen maken en grip te krijgen op het ziektebeloop, is geïndividualiseerde prognostische informatie belangrijk. Veel patiënten met chronische nierschade zullen namelijk nooit nierfalen ontwikkelen. Bovendien is het van groot belang om te kunnen voorspellen welke patiënten op korte termijn nierfunctievervangende therapie zullen behoeven en voor welke patiënten dit waarschijnlijk niet aan de orde is. Zo zullen sommige patiënten overlijden aan andere aandoeningen voordat de nierschade verder kan vorderen. Vooral in patiënten met vergevorderde chronische nierschade zou het inzichtelijk zijn om risicoschattingen te maken van nierfalen, overlijden en hart- en vaatziekten. Voorspelmodellen zouden ook toegevoegde waarde kunnen hebben bij het bepalen van welke donornier naar welke ontvanger moet gaan, om het risico op ongunstige uitkomsten na transplantatie te minimaliseren. Voor de genoemde voorspeltoepassingen zijn voorspelmodellen ontwikkeld, maar deze worden momenteel nog maar weinig toegepast in de praktijk en zijn vaak niet getest in alle relevante patiëntengroepen. Er is nog veel winst te behalen bij het voorspellen van uitkomsten in patiënten met nierziekten.

Het doel van het huidige proefschrift is tweeledig. In het eerste deel van het proefschrift is het doel om methodologische aanbevelingen te doen ter verbetering van prognostisch onderzoek, waarbij we ons richten op de verschillen tussen voorspellen en verklaren en op externe validatiestudies van voorspelmodellen. In het tweede deel van het proefschrift is het doel om, gebruikmakend van de methoden die in deel 1 zijn uitgediept, voorspelmodellen voor patiënten met chronische nierschade en nierfalen te identificeren, valideren en waar nodig ontwikkelen.

## **Deel 1: methodologische aanbevelingen om prognostisch onderzoek te verbeteren**

In **Hoofdstuk 2** worden verklarend onderzoek, ook wel causaal onderzoek genoemd, en voorspellend-onderzoek, ook wel predictie onderzoek genoemd, gedefinieerd en worden de verschillen en overeenkomsten tussen de twee belicht. Hoewel beide typen onderzoek vaak gebruik maken van dezelfde statistische modellen, verschillen de doelstellingen, uitkomstmaten en interpretaties. Bij causaal onderzoek zijn we geïnteresseerd in het oorzakelijke effect van een risicofactor op een uitkomst. Om daarachter te komen is het in observationeel onderzoek belangrijk om te corrigeren voor zogeheten 'confounders': factoren die de causale relatie vertroebelen. Als we bijvoorbeeld het effect van bloeddrukverlagers op nierschade willen onderzoeken, moeten we corrigeren voor leeftijd. Anders vertroebelt het feit dat oudere mensen vaker bloeddrukverlagers

slikken en vaker nierschade hebben het causale verband en zouden we onterecht kunnen concluderen dat bloeddrukverlagers nierschade veroorzaken. Daarentegen willen we bij voorspellend onderzoek juist verschillende patiëntkarakteristieken gebruiken en combineren om een zo goed mogelijke inschatting maken van toekomstige uitkomsten. Hoe deze karakteristieken (zoals medicatiegebruik, leeftijd of geslacht) samenhangen met de uitkomst en in relatie staan tot elkaar is niet van belang. Helaas is het onderscheid tussen causaal en predictieonderzoek in wetenschappelijke publicaties vaak onduidelijk. Dit leidt geregeld tot onderzoeksresultaten en publicaties die slecht te interpreteren zijn en soms foutieve informatie bevatten. In **Hoofdstuk 3** wordt het onderscheid tussen voorspellen en verklaren verder uitgediept aan de hand van een systematische beoordeling van 180 gepubliceerde observationele studies. Voor elk van deze studies is bepaald in hoeverre voorspellen en verklaren onbedoeld en foutief met elkaar verward worden. De resultaten laten zien dat in 26% van deze studies verwarring tussen voorspellen en verklaren is opgetreden. De meest voorkomende oorzaak van verwarring was causaal onderzoek dat corrigeerde voor factoren die de uitkomst voorspellen in plaats van voor confounders. Daarnaast werden voorspellers uit prognostisch onderzoek frequent ten onrechte aangezien voor causale risicofactoren. Deze methodologische fouten kunnen leiden tot onterechte causale conclusies en verkeerd gebruik van voorspelmodellen, wat uiteindelijk kan leiden tot nadelige gevolgen voor patiënten.

In **Hoofdstuk 4** worden methodologische keuzes die aan bod komen bij het uitvoeren van een externe validatiestudie van een voorspelmodel uitvoerig besproken. Er wordt besproken waarom externe validatiestudies een essentiële stap richting implementatie van een voorspelmodel zijn. Een voorspelmodel moet worden gevalideerd in een setting die het beoogde klinische gebruik van het model zo goed mogelijk weerspiegelt. De keuze van de populatie waarin het model wordt gevalideerd heeft grote effecten op de resultaten en daarom kunnen verschillende voorspelmodellen pas goed met elkaar worden vergeleken als ze in dezelfde populatie worden gevalideerd. In **Hoofdstuk 5** wordt besproken dat voorspelmodellen van nierfalen vaak geen rekening houden met het feit dat sommige patiënten zullen overlijden voordat ze nierfalen ontwikkelen, een zogeheten 'competing event'. De voorspelmodellen geven het risico op nierfalen voor het hypothetische scenario waarbij niemand dood gaat. Dit resulteert in een overschatting van het ware risico. Als een externe validatiestudie hier geen rekening mee houdt, wordt deze vertekening van risico's niet als dusdanig herkend en kunnen verkeerde conclusies worden getrokken. Deze methodologische uitdaging en potentiële statistische oplossingen hiervoor worden in dit hoofdstuk besproken. Het is van groot belang dat externe validatiestudies rekening houden met competing events om de betrouwbaarheid en accuraatheid van een voorspelmodel correct te kunnen beoordelen.

## Deel 2: uitkomsten voorspellen in patiënten met vergevorderde chronische nierschade

In **Hoofdstuk 6** identificeren we op systematische wijze bestaande studies die een voorspelmodel voor nierfalen hebben ontwikkeld of gevalideerd in patiënten met chronische nierschade. Er is behoefte aan voorspelmodellen die patiënten met een hoog risico op nierfalen kunnen identificeren om deze patiënten beter voor te kunnen lichten en zo nodig intensievere monitoring en behandeling aan te kunnen bieden. In totaal zijn 42 studies gevonden, waarvan de meeste grote methodologische tekortkomingen hadden. Slechts enkele van de voorspelmodellen waren extern gevalideerd en minder dan de helft van de studies presenteerde het volledige voorspelmodel. Daarnaast waren de meeste studies verricht op een zeer heterogene groep nierpatiënten waarbij de nierschade varieerde van mild tot zeer ernstig, terwijl het weinig klinisch relevant is om nierfalen te voorspellen in deze groep. In **Hoofdstuk 7** zijn elf van de voorspelmodellen die in hoofdstuk 6 waren geïdentificeerd extern gevalideerd. Deze validatie is uitgevoerd in twee Europese populaties van nierpatiënten met vergevorderde chronische nierschade die onder behandeling zijn bij een nefroloog. Door deze elf voorspelmodellen in precies dezelfde klinisch relevante patiëntgroepen te valideren kan de accuraatheid van de modellen direct met elkaar worden vergeleken. In de analyses hebben we er rekening mee gehouden dat sommige patiënten zullen overlijden zonder nierfalen te ontwikkelen (competing events doormaken). De voorspelmodellen konden redelijk onderscheid maken tussen patiënten die wel en niet nierfalen zullen ontwikkelen in de toekomst. Voorspelmodellen die verder in de toekomst keken gaven vaak een overschatting van het risico op nierfalen. De 2-jaar KFRE (Kidney Failure Risk Equation) en 4-jaar CKD G4+ risk calculator (ook wel Grams model genoemd) gaven de beste voorspellingen. Het CKD G4+ risk calculator model heeft veel potentie voor klinisch gebruik omdat het niet alleen het risico op nierfalen voorspelt maar ook het risico op overlijden en hart- en vaatziekten. In **Hoofdstuk 8** hebben we dit model in oudere patiënten met vergevorderde chronische nierschade gevalideerd voor alle uitkomsten (nierfalen, overlijden en hart- en vaatziekten). Het model kon goed onderscheiden welke patiënten nierfalen zouden ontwikkelen en welke patiënten een hoog risico hadden om te overlijden na het starten van nierfunctievervangende therapie. Voor de uitkomsten hart- en vaatziekten en overlijden kon het voorspelmodel minder goed onderscheid maken tussen hoog- en laag-risicopatiënten. Het voorspelmodel zou van toegevoegde waarde kunnen zijn bij de timing van de vaattoegangoperatie voorafgaand aan de start van dialyse. Huidige richtlijnen adviseren om dit te bepalen aan de hand van de nierfunctie, maar het gebruik van dit voorspelmodel zou leiden tot een betere selectie van geschikte patiënten en minder onnodige operaties.

In **Hoofdstuk 9** worden bestaande voorspelmodellen die een ongunstige uitkomst na niertransplantatie voorspellen onderzocht. Zeven modellen die preoperatief kunnen worden ingezet, zijn gevalideerd in ontvangers van een nier van een oudere overleden donor uit de nationale Nederlandse en Amerikaanse transplantatieregistratie. Aangezien deze zeven modellen maar matige voorspellende waarde bleken te hebben, is een nieuw

model ontwikkeld en extern gevalideerd. Dit nieuwe model voorspelt de gecombineerde uitkomst van transplantaatfalen, overlijden of sterk verminderde nierfunctie binnen een jaar na transplantatie. Karakteristieken van zowel de donor als ontvanger worden hierin meegenomen. Het model kan worden gebruikt door klinici bij twijfel of ze een suboptimale donornier wel of niet moeten accepteren voor transplantatie.

In **Hoofdstuk 10** wordt een systematisch overzicht en externe validatie gepresenteerd van modellen die overlijden voorspellen in dialysepatiënten. In totaal werden 16 studies gevonden die dit soort voorspelmodellen ontwikkelden, waarbij maar een kleine minderheid van deze voorspelmodellen was gevalideerd. De meeste van deze voorspelmodellen konden niet extern worden gevalideerd vanwege incomplete informatie. In totaal zijn 7 modellen extern gevalideerd in een Nederlandse dialysepopulatie. Er zat grote variatie in de kwaliteit van deze modellen waarbij de voorspelmodellen ontwikkeld door onderzoekers Floege en Holme het meest betrouwbaar waren en worden aangeraden voor verder onderzoek of gebruik. In **Hoofdstuk 11** worden voorspelmodellen ontwikkeld die overlijden voorspellen in patiënten die kiezen voor een dialysebehandeling en patiënten die voor een conservatieve behandeling kiezen, dat wil zeggen alle benodigde interventies behalve nierfunctievervangende therapie met als doel de kwaliteit van leven zoveel mogelijk te behouden. Dit is een eerste stap richting het gebruik van dit soort voorspelmodellen om patiënten optimaal te informeren over wat hen te wachten staat bij verschillende behandelkeuzes.

## Implicaties van de bevindingen

Het onderzoek dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd kan onderzoekers aansporen om een duidelijker onderscheid te maken tussen voorspellen en verklaren, zowel in hun eigen studies als bij het beoordelen van ander onderzoek en het geven van onderwijs. Vooral binnen geneeskundig onderzoek is het van cruciaal belang dat causale verbanden op juiste wijze worden gelegd. Daarnaast onderstreept dit proefschrift het belang van methodologisch degelijk uitgevoerde externe validatiestudies van voorspelmodellen en biedt daarin handvatten en overwegingen voor onderzoekers en klinici.

Omdat er tussen patiënten grote variabiliteit zit in de progressie van chronische nierschade, kunnen voorspelmodellen een belangrijke klinische rol vervullen. Met dit soort modellen kunnen zowel arts als patiënt beter geïnformeerd worden over geïndividualiseerde risico's, wat leidt tot een verbeterde arts-patiëntrelatie, gezamenlijke besluitvorming en behandelingen die beter zijn afgestemd op het individu. Ook kunnen dit soort modellen worden gebruikt om voor klinische onderzoeken hoog- of laag-risicopatiënten te identificeren. Dit proefschrift heeft aangetoond dat de 2-jaar KFRE voorspelmodellen en 4-jaar CKD G4+ risk calculator (Grams model) accuraat en betrouwbaar het risico op nierfalen voorspellen in patiënten met vergevorderde chronische nierschade. Dit proefschrift laat ook zien dat het 5-jaar KFRE voorspelmodel, ondanks dat het in meerdere internationale richtlijnen wordt aanbevolen, de absolute risico's op



nierschade flink overschat doordat een deel van de patiënten komt te overlijden voordat zij nierfalen hebben ontwikkeld.

Risico-inschattingen zijn ook een onontbeerlijk deel van het beslissingsproces rond niertransplantatie, waarbij de arts een inschatting maakt of het gunstig is om een aangeboden donornier te accepteren voor een specifieke patiënt. Deze risico-inschattingen zijn subjectief, moeilijk te meten en verschillen sterk tussen artsen. Dit proefschrift toont aan dat nieuw ontwikkelde voorspelmodellen, aanvullend op de inschatting van de arts, verder onderscheid kunnen maken in welke patiënten een hoog risico hebben op een ongunstig beloop na transplantatie. Hiermee zouden onze nieuw ontwikkelde modellen van toegevoegde waarde kunnen zijn in het beslissingsproces van de arts bij aangeboden nieren van oudere overleden donoren.

Ten slotte is de verwachte overleving van patiënten één van de meest belangrijke factoren bij behandelbeslissingen rond nierfunctievervangende therapie. De gevalideerde voorspelmodellen en onze nieuw ontwikkelde voorspelmodellen voor dialyse patiënten en patiënten die conservatief worden behandeld, bieden geïndividualiseerde prognostische informatie over overleving. Deze modellen kunnen gebruikt worden in patiëntenvoorlichting en bij gesprekken aangaande behandelkeuzes rond dialyse start. Dit soort modellen worden ook gebruikt in onderzoek om kwetsbare patiënten te onderscheiden en andere (nieuwe) behandelingen aan te kunnen bieden. Daarnaast zijn dergelijke voorspellingen belangrijk om patiënten en hun naasten beter te kunnen informeren over wat hen te wachten staat en kan dit aan artsen meer houvast bieden bij talloze (kleine) behandelkeuzes gedurende de dialysebehandeling.

## **Toekomstperspectief**

De voorspelmodellen die in dit proefschrift aan bod komen, richten zich op een aantal harde klinische eindpunten (nierfalen, transplantaatfalen, overlijden, hart- en vaatziekten). We weten echter dat voor patiënten veel andere uitkomsten, zoals kwaliteit van leven en fysieke en psychosociale gezondheidsklachten, ook van belang zijn. Dit soort uitkomsten zijn tot nu toe onderbelicht in prognostisch onderzoek. Het is van groot belang dat toekomstig onderzoek zich richt op het voorspellen van dergelijke eindpunten om daarmee behandelingen en informatievoorziening zo goed mogelijk te kunnen laten aansluiten bij de individuele patiënt.

Daarnaast zijn stappen nodig om te evalueren wat het effect is van het inzetten van voorspelmodellen in de praktijk. Dit proefschrift richt zich op het ontwikkelen en valideren van voorspelmodellen in studiepogingen, waarbij we met statistische maten omschrijven hoe accuraat en betrouwbaar het model de toekomst voorspelt binnen de onderzochte patiëntengroep. Als een model goed voorspelt, betekent dat echter niet dat het model ook daadwerkelijk leidt tot een verbetering van de patiëntenzorg. Om te onderzoeken wat het effect is van de implementatie van voorspelmodellen in de praktijk zijn zogenaamde impactstudies belangrijk. Bij dergelijke studies kan het gebruik van voorspelmodellen worden gerandomiseerd onder artsen, waardoor we kunnen objectiveren wat voor

voordelen (of nadelen) het gebruik van een voorspelmodel met zich meebrengt voor arts en patiënt.

Het verschil tussen voorspellen en verklaren is een centraal thema van dit proefschrift. Er zijn echter onderzoeksvragen waarbij voorspellen en verklaren juist samenkomen en intentioneel door elkaar heenlopen. Wanneer voorspelmodellen worden ingezet voor het maken van behandelkeuzes speelt er vaak ook een causale vraag doorheen, bijvoorbeeld “is mijn risico op overlijden binnen een jaar groter als ik kies voor conservatieve behandeling of groter als ik kies voor dialyse?”. Om een dergelijke vraag te beantwoorden is het van belang om het causale effect van een bepaalde behandeling (dialyse) op een geïndividualiseerde risico-inschatting weten. Om dit te beantwoorden moeten causale onderzoeksmethoden worden gecombineerd met prognostische methodiek. Dit type onderzoek (ook wel counterfactual prediction genaamd) staat nog in de kinderschoenen, maar is een belangrijk onderwerp voor toekomstig onderzoek.

