



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Elucidating the present and future of individuals with kidney disease: a multifaceted epidemiological approach**

Janse, R.J.

### **Citation**

Janse, R. J. (2026, January 8). *Elucidating the present and future of individuals with kidney disease: a multifaceted epidemiological approach*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4286980>

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/1887/4286980>

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



# **A**PPENDICES

Nederlandse samenvatting (Dutch  
summary)

## Achtergrond en doelstelling

Momenteel hebben ongeveer 850 miljoen mensen wereldwijd een nierziekte, wat neerkomt op ongeveer één op de tien mensen. Deze mensen worden geconfronteerd met een beperkte gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, belastende symptomen, beperkingen in het dagelijks leven, een verhoogd risico op bijkomende ziekten (bijvoorbeeld hartfalen) en een verhoogd risico op overlijden.

De term nierziekte is een verzamelterm voor veel verschillende aandoeningen, die snel ontstaan en van kortdurende aard kunnen zijn, zoals acute nierinsufficiëntie, of van langdurige aard kunnen zijn, zoals chronische nierschade. Wanneer de schade aan de nier te groot is, spreken we van nierfalen. Wanneer men nierfalen heeft wordt er idealiter een donornier getransplanteerd, maar dit is niet altijd (direct) mogelijk. Men kan in dat geval kiezen voor bloedreiniging aan de hand van een machine (dialyse) of voor een conservatieve behandeling waarbij men afziet van het verlengen van het leven, maar nog wel aandacht heeft voor de kwaliteit van leven. Naast dat nierschade een spontaan of langdurig karakter kan hebben, verschilt de onderliggende oorzaak ook sterk tussen mensen. Zo classificeert de Europese Niervereniging 281 verschillende nierziekten, die allemaal verschillend tot uiting komen, verschillend behandeld worden en een verschillende prognose hebben. Daarnaast zijn geen twee personen hetzelfde en verschilt eenieder op biologisch, psychologisch en sociaal vlak. De samenkomst van al deze variatie pleit dan ook voor een persoonsgerichte aanpak van de zorg voor mensen met nierziekten.

Om een persoonsgerichte aanpak van de zorg te faciliteren is het essentieel om niet alleen informatie te hebben over de voorgeschiedenis van een persoon, maar ook over hun heden en hun prognose. Voor het verzamelen van deze informatie is epidemiologie een essentiële wetenschap. De farmaco-epidemiologie reikt ons manieren aan om te onderzoeken hoe mensen momenteel medicatie gebruiken en hoe veilig en effectief deze medicatie is. De voorspellende epidemiologie stelt ons in staat om op basis van eerdere metingen op individueel niveau te voorspellen of iemand een bepaalde gebeurtenis in de toekomst mee zal maken (bijvoorbeeld een ziekenhuisopname) of wat de uitslag van een bepaalde meting in de toekomst zal zijn (bijvoorbeeld de gemeten gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven). De onderzoeksmethoden die hiervoor gebruikt worden zijn echter niet altijd simpel en vereisen een nauwkeurige interpretatie. Advies over het gebruik en de interpretatie van deze onderzoeksmethoden is dan ook essentieel om ze beschikbaar en toegankelijk te maken voor het bredere onderzoeksveld.

De toepassing van epidemiologische onderzoeksmethoden kan dus persoonsgerichte zorg faciliteren en wordt daarin ondersteund door advies

## Appendices

over het gebruik van deze onderzoeksmethoden. Hieruit vloeien de doelen van dit proefschrift voort:

- i. Het verduidelijken van het huidige gebruik, de veiligheid en de effectiviteit van behandelingen in mensen met een nierziekte, door middel van farmaco-epidemiologische methoden.
- ii. Het verduidelijken van de prognose van mensen met een nierziekte, met een nadruk op persoonsgerichte uitkomsten, door middel van voorspellende epidemiologische methoden.
- iii. Het geven van advies over de toepassing van epidemiologische onderzoeksmethoden ter ondersteuning van het gebruik en de beoordeling van deze methoden in de medische wetenschappelijke literatuur.

Deze drie doelen worden in dit proefschrift in drie aparte delen besproken die tezamen elf hoofdstukken bevatten. In deze samenvatting worden deze hoofdstukken beknopt besproken, evenals de klinische en methodologische implicaties van dit proefschrift en mogelijke richtingen voor toekomstig onderzoek. Met het oog op beknoptheid wordt niet alle jargon in de lopende tekst uitgelegd. Aan het einde van deze samenvatting bevindt zich een verklarende woordenlijst met uitleg van de belangrijkste termen. Woorden opgenomen in deze lijst zijn onderstreept.

## Samenvatting

### *DEEL ÉÉN: Het heden: Farmaco-epidemiologie*

Veel hedendaagse geneesmiddelen worden uitgescheiden via de nieren. Een daling van de nierfunctie leidt dan ook tot een verminderde uitscheiding van geneesmiddelen, wat een ophoping van de geneesmiddelen in het lichaam tot gevolg heeft. Deze ophoping van geneesmiddelen (en afvalproducten daarvan) verhogen het risico op bijwerkingen en geneesmiddelentoxiciteit. Vanwege deze risico's mogen mensen met een nierziekte vaak niet meedoen aan klinische onderzoeken naar de veiligheid en effectiviteit van deze geneesmiddelen. Daarnaast kunnen zorgverleners terughoudend zijn met het voorschrijven van geneesmiddelen bij mensen met een verminderde nierfunctie. Dit kan gevolgen hebben voor de mate waarin mensen met een nierziekte geneesmiddelen krijgen volgens de richtlijnen. Dit geldt des te meer voor bijkomende ziekten naast de nierziekte, die vaak niet door de nefroloog (de arts gespecialiseerd in nierziekten) behandeld worden.

Een aandoening die vaak samen voorkomt met een nierziekte is hartfalen, met name wanneer de nierfunctie sterk is gedaald. De behandeling van hartfalen met verminderde pompfunctie bestaat uit drie geneesmiddelen: bèta-blokkers, RAS-remmers en MRA's. De richtlijnen voor hartfalen geven aan voorzichtig te zijn met het gebruik van deze middelen wanneer de nierfunctie sterk gedaald is, maar niet wanneer de nierfunctie enkel licht gedaald is. Desondanks zagen we in **Hoofdstuk 2** aan de hand van een landelijke Zweedse hartfalen-

registratie dat het aantal mensen die deze geneesmiddelen kregen voorgeschreven en ophaalden bij de apotheek daalde wanneer de nierfunctie lager (maar niet te laag) werd, met name voor RAS-remmers en MRA's. We zagen soortgelijke patronen in de therapietrouw en het aanhouden van de therapie. Deze resultaten laten zien dat mensen met een verminderde nierfunctie over het algemeen niet alle nodige geneesmiddelen krijgen, ook al raden de richtlijnen deze geneesmiddelen wel aan. Hoewel er geen contra-indicaties voor RAS-remmers en MRA's bestaan bij mensen met een licht gedaalde nierfunctie, is het verminderde gebruik van deze geneesmiddelen wellicht toch een teken van angst bij de arts voor bijwerkingen zoals een schadelijke hoeveelheid kalium in het bloed of een verder dalende nierfunctie. Ondanks het suboptimale gebruik van deze geneesmiddelen is de richtlijn wel verder uitgebreid, met de toevoeging van SGLT2-remmers als één van de belangrijkste geneesmiddelen naast bèta-blokkers, RAS-remmers en MRA's.

SGLT2-remmers zijn een groep nieuwe geneesmiddelen die naast het verlagen van de bloedsuikerspiegel ook het risico op hart- en vaatziekten verlagen en de daling van de nierfunctie tegengaan. Soortgelijke resultaten zijn ook behaald met GLP1-agonisten. Voor de behandeling van suikerziekte zijn SGLT2-remmers en GLP1-agonisten dan ook veelbelovende alternatieven voor de geneesmiddelen die momenteel door de richtlijnen worden aangeraden, zoals DPP4-remmers. Dit komt mede doordat DPP4-remmers geen aangetoond voordeel hebben wat betreft de verlaging van het risico op hart- en vaatziekten en de daling van de nierfunctie niet tegengaan. Echter kunnen SGLT2-remmers en GLP1-agonisten hun veelbelovende effecten niet waarmaken zonder dat deze geneesmiddelen ook echt ingenomen worden. Daarom onderzochten we in **Hoofdstuk 3** de therapietrouw en het aanhouden van de therapie voor SGLT2-remmers en GLP1-agonisten vergeleken met DPP4-remmers in de klinische praktijk in de regio Stockholm, Zweden. We lieten zien dat het aantal gebruikers van SGLT2-remmers en GLP1-agonisten toenam terwijl het aantal DPP4-remmer-gebruikers afnam. We volgden de studieparticipanten gemiddeld 2,8 jaar, waarin iets meer dan de helft trouw bleef aan hun therapie (SGLT2-remmer, GLP1-agonist of DPP4-remmer), terwijl iets minder dan de helft ook aanhoudend hun therapie bleef gebruiken. Al laten onze resultaten zien dat het gebruik van SGLT2-remmers en GLP1-agonisten toeneemt, toch blijven de therapietrouw en -aanhoudendheid relatief laag, zeker in vergelijking met de grote klinische trials waarin de effectiviteit en veiligheid van deze middelen werd aangetoond. De relatief lage therapie-aanhoudendheid kan het gevolg zijn van bijwerkingen.

Naast bijwerkingen kunnen ook andere gebeurtenissen leiden tot het staken van een geneesmiddel. Geneesmiddelen worden vaak gegeven met de inachtneming van de balans tussen bijwerkingen en het beoogde beschermende effect. Deze balans kan echter verstoord worden door een periode van ziekte. Zo liet een onderzoek van Brar en collega's (2018) zien dat mensen die na een acute nierinsufficiëntie RAS-remmers gebruikten een hoger risico hadden op het terugkeren van de acute nierinsufficiëntie ten opzichte van

## Appendices

mensen die geen RAS-remmers gebruikten. Dit onderzoek leidde tot zorgen over het gebruik van RAS-remmers bij mensen met een acute nierinsufficiëntie in de voorgeschiedenis. Echter kon vervolgonderzoek de resultaten van Brar en collega's niet consistent repliceren. Dit kwam waarschijnlijk door verschillen in hoe het vóórkomen van acute nierinsufficiëntie werd gedefinieerd, verschillen in de ernst van de acute nierinsufficiëntie en door de inclusie van mensen die zowel voor het eerst startten met een RAS-remmer na een acute nierinsufficiëntie als mensen die ook vóór de acute nierinsufficiëntie al RAS-remmers gebruikten en dit doorzetten. Wegens de conflicterende resultaten in de literatuur, poogden we in **Hoofdstuk 4** eenduidig te bepalen of het doorgaan ten opzichte van het staken van RAS-remmers na een acute nierinsufficiëntie het risico op een hartaanval, een beroerte, of overlijden veranderde en of het doorgaan met RAS-remmers het risico op een terugkerende acute nierinsufficiëntie verhoogde. Dit onderzochten we in een groep mensen die op indicatie RAS-remmers gebruikten en een acute nierinsufficiëntie hadden ervaren. Mensen met een milde acute nierinsufficiëntie werden niet meegenomen in het onderzoek, omdat dit natuurlijke schommelingen in het creatinine (een stofje in het bloed dat gebruikt wordt om een acute nierinsufficiëntie te herkennen) kan weerspiegelen. De uiteindelijke studiegroep bedroeg 10 165 mensen, waarvan 56% de RAS-remmer doorzette na een acute nierinsufficiëntie en 44% de RAS-remmer staakte, karakteristiek voor de klinische onzekerheid over het gebruik van RAS-remmers in deze groep mensen. We zagen dat mensen die RAS-remmers staakten wel een verhoogd risico hadden op een hartaanval, beroerte of overlijden, maar geen verlaagd risico hadden op een terugkerende acute nierinsufficiëntie. Net als andere onderzoeken naar dit onderwerp, lieten onze resultaten zien dat het staken van RAS-remmers in deze groep mensen belangrijke beschermende effecten wegneemt, maar vervolgens niet het risico op een terugkerende acute nierinsufficiëntie vermindert.

### *DEEL TWEE: De toekomst: Voorspellende epidemiologie*

Om goed geïnformeerde beslissingen te maken over de toekomst is het nuttig voor zowel de persoon met de nierziekte als de zorgverlener om informatie te gebruiken over het verwachte verloop van de toekomst. Deze informatie wordt aanzienlijk relevanter wanneer deze gebaseerd is op de individuele karakteristieken van een persoon. Om zulke toekomstinformatie op individueel niveau te verschaffen kunnen we wiskundige algoritmes maken die relevante toekomstige gebeurtenissen voorspellen (ook wel voorspelmodellen genoemd). Wat we als relevant zien wordt echter al lange tijd bepaald door de zorgverlener, waardoor de meeste voorspelmodellen zich richten op het voorspellen van traditionele klinische uitkomsten zoals overlijden en ziekteverergering. En hoewel mensen met een nierziekte deze uitkomsten ook als relevant zien, zijn zij vaak ook geïnteresseerd in andere persoonsgerichte uitkomsten, zoals de symptoomlast en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

Ziekenhuisopnames zijn een uitkomst die zowel persoonsgericht als traditioneel klinisch interessant is. Toekomst informatie over ziekenhuisopnames is informatief voor mensen met een nierziekte, wiens dagelijks leven onderbroken wordt door een ziekenhuisopname. Een ziekenhuisopname kan zelfs als traumatisch worden ervaren en het doormaken ervan verlaagt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Zorgverleners zijn ook geïnteresseerd in mogelijke toekomstige ziekenhuisopnames. Met dit soort informatie kunnen ze rekenen op een mogelijke verergering van de nierziekte en de noodzaak voor beschikbaarheid van bijvoorbeeld ziekenhuisbedden. Daarom wilden we in **Hoofdstuk 5** systematisch alle voorspelmodellen voor ziekenhuisopnames en soortgelijke uitkomsten (bijvoorbeeld heropname en duur van opname) voor mensen met een nierziekte identificeren, beoordelen en valideren op betrouwbaarheid. We vonden 45 voorspelmodellen uit acht verschillende onderzoeken. Deze modellen waren echter allemaal gebrekkig. Veel van de voorspelmodellen konden we niet valideren, omdat er informatie werd gebruikt die specifiek was voor de omgeving waar het model was gemaakt (bijvoorbeeld Chinese etniciteit). De modellen die we wel konden valideren bleken onbetrouwbare voorspellingen te geven in onze eigen data. We poogden om de bestaande modellen te verbeteren door een eigen model te maken dat het risico op een ziekenhuisopname voorspelt binnen een jaar na het starten van dialyse. Hiervoor gebruikten we informatie over 1020 Nederlandse mensen die dialyse startten en pasten we de momenteel best beschikbare onderzoeksmethoden toe. Desalniettemin deed ook ons voorspelmodel het niet goed. Dit kwam waarschijnlijk deels doordat een ziekenhuisopname niet alleen een biologisch verschijnsel is en daarom niet voorspeld kan worden met enkel biologische voorspellers, zoals bijkomende ziekten. We geloven dat een toekomstig voorspelmodel het beter zou kunnen doen door het meenemen van andere voorspellers, zoals eerdere ziekenhuisopnames en psychologische karakteristieken van de persoon met de nierziekte. Daarnaast zou het ook kunnen dat het concept ziekenhuisopname te vaag is om goed te voorspellen. Een eenduidigere uitkomst, zoals ziekenhuisopname wegens hart- en vaatziekten of een langdurige ziekenhuisopname zou dan beter te voorspellen zijn. Al slaagden we er niet in om ziekenhuisopnames goed te voorspellen, toch biedt dit hoofdstuk bouwstenen voor toekomstig onderzoek dat poogt ziekenhuisopnames te voorspellen bij mensen met een nierziekte.

A

Naast ziekenhuisopnames kunnen we ook uitkomsten voorspellen die met name interessant zijn voor de persoon met de nierziekte, zoals gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Het voorspellen hiervan is echter lastig: stel dat we de toekomstige gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven willen voorspellen, dan ontwikkelen we het voorspelmodel op een groep mensen waarvan we de toekomstige gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven echt weten. We kunnen dit echter niet bij iedereen meten, bijvoorbeeld omdat iemand tussendoor komt te overlijden. De gebruikelijke onderzoeksmethoden voor dit fenomeen zijn in deze situatie niet geschikt, omdat we dan de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in twee groepen

## Appendices

(hoge of lage gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven) moeten opdelen, waardoor we veel informatie over de echte gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven verliezen. Onderzoeksmethoden uit de econometrische wetenschap die minder bekend zijn in de medische wetenschap kunnen ons echter helpen gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven te voorspellen. Daarom was ons doel in **Hoofdstuk 6** om voorspelmodellen te maken voor de fysieke en mentale gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven, een jaar na het starten van dialyse. Hiervoor maakten we gebruik van 2110 Nederlandse en Belgische mensen die dialyse startten. De start van dialyse is een onzekere tijd in het beloop van een nierziekte, door veranderingen in symptomen, behandellast, leefstijl, en maatschappelijke deelname. Mensen die dialyseren hebben dan ook eerder aangegeven dat ze meer zouden willen weten over hun toekomstige gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven. Onze voorspelmodellen werkten goed, maar kunnen nog verder verbeterd worden door voorspellers toe te voegen die nog beter mensen met verschillen in gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven uit elkaar kunnen halen. Daarnaast is het waardevol om naast de voorspelling van de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven, ook het bereik waartussen het hoogstwaarschijnlijk wordt verwacht weer te geven: dit helpt met het overbrengen van de statistische onzekerheid in de voorspelling. Desondanks zijn deze modellen een veelbelovende stap in het voorspellen van de toekomstige gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven.

Naast dat het verdelen van de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven in twee groepen zou hebben geleid tot het weggooien van informatie, zou het er ook voor zorgen dat de voorspelling een kans op het hebben van een hoge of lage gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven zou weergeven, in plaats van de werkelijk verwachte gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven. Kansen geven echter altijd het aandeel mensen in een groep soortgelijke mensen weer die de uitkomst zal hebben (een kans van 70% is bijvoorbeeld 7 op de 10 soortgelijke mensen), in plaats van de werkelijke kans voor een individu (die altijd 0% of 100% zal zijn: iemand krijgt de uitkomst of krijgt de uitkomst niet). Hierdoor kunnen kansen lastig te begrijpen en communiceren zijn. Daarom reflecteren we in **Hoofdstuk 7** op een studie van Chu en collega's, waarin zij pogen om de voorspelde kans op nierfalen om te rekenen naar het verwachte aantal maanden tot nierfalen voor een individu. De resultaten zijn waardevol, maar het aantal maanden varieerde veel, zelfs tussen soortgelijke personen, en de auteurs hadden geen rekening gehouden met dat sommige mensen komen te overlijden voordat ze nierfalen krijgen. Desalniettemin was dit onderzoek een stap in de juiste richting en sluiten we **Hoofdstuk 7** af met enkele suggesties voor toekomstig onderzoek.

Om een vervolg te geven aan onze eigen suggesties poogden we in **Hoofdstuk 8** om niet alleen het risico op een verhoogd eiwitgehalte in de urine te voorspellen, maar ook het aantal dagen zonder een verhoogd eiwitgehalte. Mensen met suikerziekte hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een nierziekte, wat vroegtijdig kan worden opgespoord door een verhoogd eiwitgehalte in de urine. Vervolgens kunnen deze mensen behandeld worden

met RAS-remmers en SGLT2-remmers om het risico te verlagen. Om deze reden raden de richtlijnen een jaarlijkse meting van het eiwitgehalte in de urine aan, maar deze aanbeveling wordt niet goed opgevolgd. Door het voorspellen van een verhoogd eiwitgehalte in de urine, kan er gekozen worden om iemand vaker of minder vaak te meten, afhankelijk van hun individuele risico op een verhoogd eiwitgehalte in de urine. Daarom ontwikkelden we in 38 649 mensen uit Stockholm, Zweden, met suikerziekte een voorspelmodel voor een verhoogd eiwitgehalte in de urine binnen drie jaar na de eerste keer dat het eiwitgehalte bij de huisarts gemeten werd. We ontwikkelden drie modellen: het eerste model voorspelde het dagelijks risico op een verhoogd eiwitgehalte in de urine gedurende drie jaar, het tweede model voorspelde het aantal dagen zonder verhoogd eiwitgehalte in de urine en het derde model voorspelde gelijktijdig de risico's op een licht verhoogd eiwitgehalte in de urine, een sterk verhoogd eiwitgehalte in de urine en overlijden. We bestudeerden ook de betrouwbaarheid van deze modellen in een aparte groep van 45 009 mensen uit Stockholm, Zweden. Het eerste model was nauwkeurig, maar kon nog niet goed genoeg onderscheid maken tussen mensen die wel en niet een verhoogd eiwitgehalte in de urine zouden hebben. Het tweede model werkte slecht, waarschijnlijk doordat maar een relatief klein aantal mensen echt een verhoogd eiwitgehalte had ontwikkeld (6904 mensen) en het model dus voor de andere 31 745 mensen moest schatten wanneer ze theoretisch een verhoogd eiwitgehalte zouden hebben na de drie jaar dat we ze volgden. Het derde model was ook nauwkeurig, maar kon niet goed onderscheid maken tussen een licht en een sterk verhoogd eiwitgehalte in de urine, waarschijnlijk door de grote biologische gelijkenis tussen deze twee uitkomsten. Al is er ruimte voor verbetering, toch kunnen deze modellen helpen met het verhogen of verlagen van de meetfrequentie van eiwitgehalte in de urine.

Naast het richten op intuïtievare voorspelde uitkomsten (ten opzichte van kansen), kunnen we ook de relevantie van voorspelmodellen verhogen door een oorzakelijke interpretatie van de uitkomst mogelijk te maken. Normaliter kan de verandering in de uitkomst van een voorspelmodel door het veranderen van een voorspeller niet direct gezien worden als een oorzakelijk verband. Als dit wel mogelijk zou zijn, zouden we behandelingen kunnen toewijzen aan mensen, op basis van welke behandeling op individueel niveau waarschijnlijk het meeste oplevert. We geven een voorbeeld hiervan in **Hoofdstuk 9**, waar we de Active Care after Transplantation (ACT) klinische trial van Knobbe en collega's bespreken. Dit onderzoek poogde uit te vinden of fysieke inspanning of fysieke inspanning in combinatie met een dieet de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven na een niertransplantatie zou verhogen, ten opzichte van de standaardzorg. Het onderzoek vond geen verschillen tussen standaardzorg, fysieke inspanning en fysieke inspanning in combinatie met een dieet, wat wellicht zou kunnen komen doordat niet elk individu even gebaat was bij elke behandeling. Om te bepalen welke behandeling de meeste winst qua gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven oplevert, was ons advies om oorzakelijke voorspelmodellen te maken.

## Appendices

### *DEEL DRIE: Methodologisch advies*

De eerste twee delen van dit proefschrift richtten zich op het verzamelen van bewijs om persoonsgerichte zorg te faciliteren. Dat bewijs zou echter niet relevant zijn als het onderliggende onderzoek gebaseerd was op gebrekkige onderzoeksmethoden. Het zou zelfs schadelijk kunnen zijn als de gebrekkige onderzoeksmethoden hadden geleid tot foute conclusies. Dat gebrekkige onderzoeksmethoden schade kunnen aandoen en tot verspilling van onder andere tijd en geld (waaronder donaties) kunnen leiden benadrukt het belang van advies over het gebruik van onderzoeksmethoden, gericht op allen die medisch onderzoek uitvoeren of tot zich nemen.

Een veelvoorkomende fout wordt gemaakt in het berekenen van de correlatie (de samenhang) tussen twee metingen. Het berekenen van een correlatie is wiskundig gezien eenvoudig, maar de interpretatie en aannames die worden gedaan in de berekening worden vaak over het hoofd gezien. Daarom bespreken we in **Hoofdstuk 10** de berekening en interpretatie van correlatie en alternatieven voor wanneer correlatie eigenlijk niet de beste maat is om samenhang als een getal uit te drukken.

Het feit dat een simpele berekening als correlatie al vaak misgaat is een voorbode voor complexere analyses. Dit probleem wordt verergerd wanneer enthousiasme omtrent die analyses de kritische blik van lezers vermindert. Een hedendaags voorbeeld hiervan is het enthousiasme voor kunstmatige intelligentie en machine learning en het toenemende gebruik daarvan. In **Hoofdstuk 11** bespreken we dat machine learning veelbelovend is voor voorspellende epidemiologie, maar zeker niet nieuw. Juist het tegenovergestelde is waar: er is ontzettend veel overlap tussen huidige onderzoeksmethoden binnen de voorspellende epidemiologie en machine learning. We nemen de verschillende methoden door en bespreken de gelijkenissen. Daarnaast laten we zien dat huidige methoden en machine learning juist aanvullend zijn. Door van elkaar te leren kunnen we de zorg voor mensen met een nierziekte verbeteren.

Om af te sluiten bespreken we hoe onderzoek gebaseerd op juiste onderzoeksmethoden niet van toegevoegde waarde is als het geen nieuwe kennis toevoegt of niet tot handelingen leidt die de zorg voor en het leven van mensen met een nierziekte verbeteren. Dit is extra relevant voor voorspellende epidemiologie, waar veel voorspelmodellen worden gemaakt, enkele worden beoordeeld op betrouwbaarheid en maar een paar ook echt worden gebruikt. Implementatie van voorspelmodellen in de klinische praktijk is een vereiste om ze een toegevoegde waarde te laten hebben, maar dit wordt deels bemoeilijkt door een gebrek aan impact studies: onderzoek naar de toegevoegde waarde van het voorspelmodel in de klinische praktijk. Idealiter zouden we daarvoor een grote klinische trial uitvoeren, maar dat is vaak duur en niet haalbaar. Daarom bespreken we in **Hoofdstuk 12** het gebruik van interviews, vragenlijsten en datamodellering om toch een idee van de impact van een voorspelmodel te krijgen. Daarnaast bespreken we hoe de

verschillende aanpakken verschillende aspecten van impact, zoals kosteneffectiviteit, klinische uitkomsten en tevredenheid, meten.

### **Klinische implicaties**

Dit proefschrift heeft drie belangrijke klinische implicaties. Ten eerste pleit het voor een verbetering van medicatiegebruik. We hebben laten zien dat veel van de stappen die belangrijk zijn voor het effectieve gebruik van een geneesmiddel – het voorschrijven, het ophalen, de therapietrouw en de therapie-aanhoudendheid – niet zijn geoptimaliseerd bij mensen met een nierziekte. We zijn niet de eersten die dit aankaarten, maar signaleren wel dat het een bestaand probleem blijft. Zonder het gebruik van geneesmiddelen te optimaliseren is het onwaarschijnlijk dat de aangetoonde effectiviteit uit eerder onderzoek, waar veel wordt ingezet om het gebruik te optimaliseren, kan worden bereikt. Daarnaast kan het staken van een geneesmiddel na een ingrijpende medische gebeurtenis mensen belangrijke beschermende effecten onthouden als de effectiviteit en de veiligheid van het herstarten van dat geneesmiddel niet goed worden onderzocht.

Ten tweede ondersteunt dit proefschrift een nieuwe benadering van voorspelmodellen. De meeste voorspelmodellen richten zich op het voorspellen van een traditioneel klinisch interessante uitkomst. Echter kunnen we de relevantie van voorspelmodellen verhogen door anders te kijken naar de uitkomsten die we voorspellen. Mensen met een nierziekte willen vaak meer weten over hun toekomst dan alleen de traditionele uitkomsten. Door een individuele verwachting te kunnen schetsen voor uitkomsten zoals gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en maatschappelijke deelname krijgen mensen extra handvatten om samen met de zorgverlener te beslissen over wat het beste bij hen past. Naast een verschuiving in de voorspelde uitkomsten kunnen voorspelmodellen ook meer betekenen als we ons richten op het intuïtiever maken van de voorspelde uitkomsten en deze meer in de context van andere belangrijke uitkomsten voorspellen. Zo hoeven we niet alleen te kijken naar een enkele kans, maar kunnen we ook kijken naar het verloop van de kans over de tijd voor meerdere uitkomsten tegelijk of kunnen we de uitslag van een meting voorspellen.

Als laatste biedt dit proefschrift advies over epidemiologische onderzoeksmethoden. Gegeven dat de verwachting is dat zorgverleners op de hoogte blijven van de laatste ontwikkelingen in hun veld, mede door het tot zich nemen van de medische wetenschappelijke literatuur, is het essentieel dat zorgverleners de mogelijkheid hebben deze literatuur te begrijpen. Dit wordt echter steeds lastiger door de specialisatie van onderzoeksmethoden en -velden, de uitbreiding van beschikbare methoden en gespecialiseerd onderzoeksjargon. Door in begrijpbare taal onderzoeksmethoden toe te lichten binnen de context van het medische veld, zoals de nefrologie, biedt dit proefschrift zorgverleners de mogelijkheid de medische wetenschappelijke

## Appendices

literatuur te blijven volgen zonder dat zij daarvoor gespecialiseerde wetenschappers hoeven te zijn.

### **Methodologische implicaties**

De methodologische implicaties van dit proefschrift zijn tweevoudig. Ten eerste toont dit proefschrift aan dat we voorspelmodellen kunnen maken die meer dan alleen een kans voorspellen, zoals het verloop van de kans, tijd zonder een uitkomst, gelijktijdige voorspellingen van meerdere relevante uitkomsten en continue maten. De hiertoe gebruikte methoden zijn reeds beschikbaar en toegankelijk in gebruik. Het maken van voorspelmodellen met dit soort uitkomsten verhoogt de relevantie van de modellen, bijvoorbeeld door de mogelijkheid om meerdere uitkomsten mee te nemen in het klinische beslisproces.

Ten tweede bespreken we dat met de opkomst van toegankelijke machine learning methoden veel huidige onderzoeksmethoden niet plaats hoeven te maken voor nieuwe methoden. In plaats daarvan zijn er vaak veel gelijkenissen tussen de bestaande onderzoeksmethoden en machine learning methoden en hebben de onderzoekers hetzelfde doel, losstaand van de methode die ze gebruiken: het verbeteren van de zorg voor mensen met nierziekten. Het gaat er dan ook om dat we onze aandacht niet richten op het uitzoeken welke methode superieur is, maar om hoe we onze ervaringen en kennis uit beide hoeken kunnen bundelen om zo de beste zorg voor mensen met nierziekten mogelijk te maken.

### **Toekomstperspectief**

De delen waaruit dit proefschrift bestaat bieden alledrie suggesties voor toekomstig onderzoek. In het eerste deel bespreken we het beperkte gebruik van geneesmiddelen bij mensen met een nierziekte. Veel onderzoeken hebben interventies gesuggereerd voor het verbeteren van het geneesmiddelengebruik. Met het oog op persoonsgerichte zorg is het essentieel dat deze interventies ingezet worden bij mensen met een verhoogde kans op ondergebruik van geneesmiddelen en dat er wordt gekeken welke interventie mogelijk de meeste winst behaalt bij welke mensen. Voorspelmodellen om deze doelen te faciliteren bestaan al, maar het gebruik blijft laag, wat verbeterd kan worden door de impact te bestuderen in de klinische praktijk. Daarnaast richten veel interventies zich op de persoon met de nierziekte, maar valt er ook veel te behalen met interventies gericht op de zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor het voorschrijven van de medicatie en het monitoren van de therapietrouw.

In het tweede deel van dit proefschrift ging het over voorspelmodellen. Met de opkomst van onderzoek over welke prognostische informatie mensen met een nierziekte graag willen hebben is het belangrijk om te blijven evalueren of voorspelmodellen voor deze informatie bestaan en of de voorspelmodellen ook betrouwbaar werken. Daarnaast zijn er, naast onze aanpak zoals de

gelijktijdige voorspelling van meerdere uitkomsten, twee veelbelovende methoden om de voorspelling zelf relevanter te maken. Ten eerste kunnen we met oorzakelijke voorspelmodellen een oorzaak-gevolg verband aan bepaalde voorspellers toewijzen, waardoor we kunnen handelen naar de veranderingen in de voorspelling als we die voorspellers veranderen. Ten tweede is het belangrijk om toe te werken naar voorspelmodellen die continu gebruikt kunnen worden. Veel voorspelmodellen zijn gemaakt voor het gebruik op één specifiek moment (zoals de start van dialyse), maar het is vaak relevanter als ze herhaald gebruikt kunnen worden. Dit soort dynamische voorspelmodellen gebruiken nieuwe informatie naarmate de tijd vordert om de voorspelling bij te werken en geven zo een beter inzicht in het verwachte toekomstige beloop van een persoon met een nierziekte. Deze twee benaderingen, oorzakelijke en dynamische voorspelmodellen, kunnen ook gecombineerd worden.

Het is ook belangrijk om te benadrukken dat er naast het ontwikkelen van een voorspelmodel ook tijd en moeite gestoken moet worden in het bepalen van de klinische impact en de implementatie van het model. Daarop volgt ook de noodzaak om te bepalen hoe de voorspellingen het beste gecommuniceerd kunnen worden.

Het laatste deel van dit proefschrift verschaft advies over epidemiologische onderzoeksmethoden. Momenteel wordt er al veel advies gegeven in de medische wetenschappelijke literatuur, maar zoals ook levenslang leren essentieel is, blijft het belangrijk om ook levenslang leermaterialen te verschaffen, zeker met de continue ontwikkeling en verandering in de wetenschap.