



DE TWEEDE DRUPPEL

Prof. Dr. M.J. Roobol-Bouts

DE TWEEDE DRUPPEL

Oplage 100
Omslagfoto Chris Gorzeman | Capital Images
Ontwerp de Studio | Canon
Druk Optima

DE TWEEDE DRUPPEL

REDE

In verkorte vorm uitgesproken ter gelegenheid
van het aanvaarden van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Besliskunde in de Urologie aan het Erasmus MC,
faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam op 2 maart 2018

door

MONIQUE J. ROOBOL-BOUTS

ISBN 978-94-914-6253-5

© Prof. Dr. Monique J. Roobol-Bouts, oratiereeks Erasmus MC
2 maart 2018

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j.
Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de
Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit,
Mijnheer de Decaan,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds,
Hoogleraren, collegae, familie, vrienden en overige toehoorders.*

Inleiding

De tekst die u nu gaat lezen beschrijft mijn inaugurele rede waarmee ik mijn ambt als bijzonder hoogleraar besliskunde in de urologie officieel heb aanvaard.

Deze leeropdracht wordt mogelijk gemaakt door de Erasmus Universiteit en de afdeling Urologie. Een afdeling waar ik al 26 jaar met plezier werk, een afdeling waar men van wanten weet, die houdt van aanpakken, en een afdeling in de juiste stad. Ook wordt deze leerstoel mogelijk gemaakt door het Erasmus Trustfonds. Dit is een fonds dat zich inzet voor de groei en bloei van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Samen met het verrichten van onderzoek voor het verbeteren van het welzijn van de (toekomstig) patiënt, mijn inziens het meest belangrijke doel, maakt dit een mooie uitdaging.

De leeropdracht heeft dus de naam *Besliskunde in de Urologie* gekregen. Voordat we verder de diepte in gaan, geef ik daar graag eerst een toelichting op.

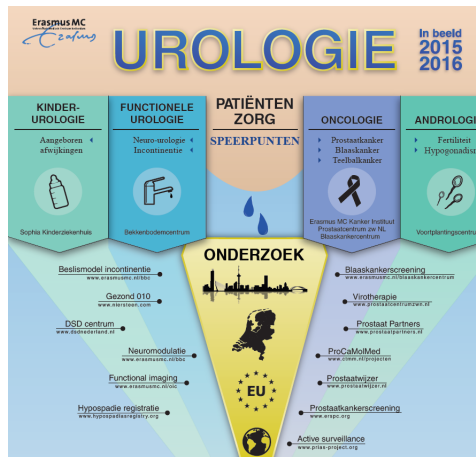
Urologie

Laten we beginnen met urologie; een vakgebied waarbij menigeen zal denken, waarom wordt iemand uroloog? Of zoals in mijn geval, waarom werk je als onderzoeker bij de afdeling urologie? Niet echt een lekker onderwerp op een verjaardag, tenzij het uiteraard wordt gebracht in de vorm van de altijd scorende pies- of seksgrap. Maar juist omdat het vaak niet of helemaal niet serieus kan worden besproken, is de urologie, althans in mijn ogen, een fascinerend onderdeel van de geneeskunde. Urologische

aandoeningen hebben over het algemeen, vaak gedurende langere tijd, een aanzienlijke impact op het dagelijks leven. Het zijn daarbij aandoeningen waarover *nog steeds niet* makkelijk wordt gesproken. Urologische patiënten lijden vaak in stilte en voelen zich alleen. Hierbij kunnen helpen maakt de urologie een prachtig vakgebied.

De urologie kunnen we grofweg indelen in de volgende subspecialismen. Ten eerste de kinderurologie, een subspecialisme vanwege het eigen karakter van de behandeling van kinderen met aangeboren urologische afwijkingen. Ten tweede de functionele urologie. Hieronder valt bijvoorbeeld incontinentie, een aandoening die bijna 40% van alle volwassenen in Nederland treft. Ten derde de urologische-oncologie waar onderzoek en behandeling van blaas-, testis- en prostaatkanker een belangrijke rol speelt. Prostaatkanker is de meest voorkomende kanker bij de man. Tenslotte is er de andrologie. Dit subspecialisme houdt zich bezig met de voortplantingsfuncties van de man. Hierbij moet worden gedacht aan problemen met vruchtbaarheid en seksualiteit. Beiden aandoeningen die een enorme impact hebben op de patiënt en zijn naasten.

Uiteraard worden al deze subspecialismen gevoed door klinisch-wetenschappelijk onderzoek (onderzoek met patiënten) en fundamenteel-wetenschappelijk onderzoek (onderzoek in het laboratorium). Deze dia geeft dit weer voor de afdeling Urologie van het Erasmus MC. Beide vormen van wetenschappelijk onderzoek worden uitgevoerd in (grote) samenwerkingsverbanden op regionaal, nationaal en internationaal (zowel Europees als wereldwijd) niveau (Figuur 1).



Figuur 1. Structuur van de afdeling Urologie van het Erasmus MC

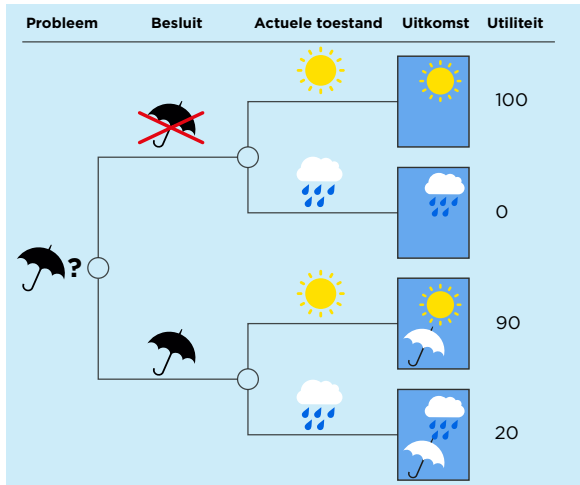
Besliskunde

Dan nu de besliskunde. Wat is dat nu eigenlijk? Het is een vorm van wetenschap met een eigen nationale en internationale vakvereniging^{1,2}. Besliskunde omvat de theorie en toepassing van wiskundige technieken voor het verbeteren van processen in bedrijven en andere organisaties. Daarbij komt ook de software-implementatie van deze wiskundige technieken expliciet aan bod. Dit betekent dus dat we met behulp van wiskundige modellen informatie beschikbaar stellen die kan helpen bij het nemen van een beslissing. Bij voorkeur worden die modellen en informatie op een begrijpelijke manier beschikbaar gesteld, zodat ze in de praktijk ook daadwerkelijk kunnen worden gebruikt.

Nog steeds een beetje vaag en daarom gebruik ik graag een voorbeeld uit de dagelijkse praktijk: het weerbericht. Wij willen allemaal weten waar regendruppels naar beneden gaan komen, en bij voorkeur ook nog hoe laat en hoeveel regendruppels er gaan vallen. Om dat te kunnen voorspellen zijn twee dingen nodig: (I) gegevens uit het (recente) verleden en (II) een rekenmodel om de toekomst te voorspellen. Een weermodel is zo'n rekenmodel. Het rekengebied van het KNMI bestaat uit een groot deel van de aarde en focust zich op Canada. Canada vormt de kraamkamer van het Nederlandse weer. Het rekengebied van het KNMI is zo groot omdat er veel (relevante) informatie nodig is om een betrouwbare weersvoorspelling te kunnen doen. Weermodellen zijn ingewikkelde wiskundige formules die heel veel getallen opleveren maar waarmee de gebruiker, zoals u en ik, weinig kunnen. Ze worden omgezet naar een begrijpelijk weerbericht of, zoals tegenwoordig bijna iedereen wel kent, een weer-app (denkt u aan Buienradar). Waar vallen de regendruppels en hoe laat? Mede op basis van die voorspellingen nemen mensen een beslissing: ga ik naar buiten ja of nee? Indien ja, blijft het dan bij een paar druppels? Neem ik een paraplu mee? Ga ik met de fiets of toch maar met de metro? Het wiskundige model, omgezet in een gebruiksvriendelijke en begrijpelijke vorm, beïnvloedt uw beslissing en helpt met het maken van een voor u passende keuze.

Keuze en utiliteit

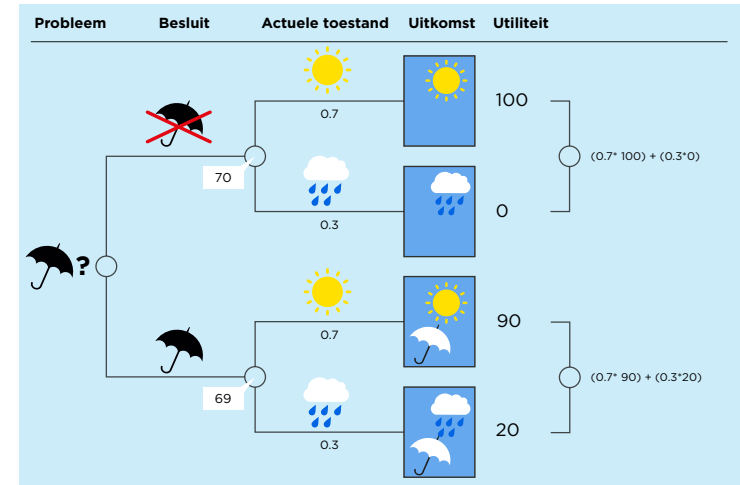
Stel nu dat u hiernaartoe moest komen met de metro. Om daar te komen en om van de metro naar hier te komen moet u wel een stuk lopen. Het weer is wisselvallig en daarom stelde u uzelf vanmorgen de vraag 'neem ik de paraplu mee?'. Misschien is het voor niets en dan loopt u er vandaag mee rond. Of erger nog, u vergeet de paraplu weer mee te nemen uit de garderobe. U kunt ook overwegen de paraplu helemaal niet mee te nemen. U loopt dan wel het gevaar als een verzopen kat in de aula aan te komen. U kijkt op Buienradar en ziet dat er ongeveer op de tijd dat u buiten loopt zo'n grijs vlekje over het beeld trekt. De kans dat het regent is zeker aanwezig.



Figuur 2. De paraplu mee? Keuze en utiliteit

Op de afbeelding is de situatie schematisch weergegeven (Figuur 2). Twee weertypen bepalen de dag. Het weertype dat zal optreden noemen we de actuele toestand of de werkelijkheid. Het uiteindelijke resultaat van de keuzes en de daarop volgende gebeurtenissen wordt de uitkomst genoemd. In de besliskunde wordt de wenselijkheid of onwenselijkheid van de uitkomst omgezet naar een getal, een utiliteit. De afspraak is dat aan de slechtst denkbare uitkomst een waarde "0" wordt toegekend. In ons voorbeeld neemt u geen paraplu mee en krijgt u een stortbui over u heen. De best denkbare uitkomst krijgt een waarde "100". In ons voorbeeld betekent dat dat u geen paraplu meeneemt en dat de zon schijnt. De utiliteitswaarden van de andere mogelijke uitkomsten liggen per definitie tussen de 0 en 100. In ons voorbeeld houden we een utiliteitswaarde van 90 aan voor zon en paraplu, terwijl regen en paraplu een utiliteitswaarde van 20 krijgt, ondanks dat het wellicht een juiste keuze was. De meesten van ons prefereren immers zon boven regen.

In ons voorbeeld zijn er voor iedere keuze of handeling twee mogelijke werkelijkheids-toestanden: regen en zon. Als we nu weten dat de kans op regen 30% is, dan is de kans op zon 70%. Als we daarna aan elk van de vier mogelijke uitkomsten een utiliteit hebben toegekend, dan is het mogelijk de verwachte utiliteit van beide keuzes (het wel of niet meenemen van de paraplu) uit te rekenen. In ons voorbeeld leidt dit tot de volgende rekensom: $0.7 \times 100 + 0.3 \times 0 = 70$ voor de keuze om de paraplu niet mee te nemen, en $0.7 \times 90 + 0.3 \times 20 = 69$ voor de keuze om de paraplu wel mee te nemen. 70 en 69 zijn de verwachte utiliteiten van de beide keuzes. Degene met de hoogste waarde is te prefereren (Figuur 3).



Figuur 3. De paraplu mee? Keuze, kans en verwachte utiliteit

In ons voorbeeld is het verschil niet groot (70 vs. 69). Het is echter belangrijk om u te realiseren dat voor het maken van een keuze gebruik wordt gemaakt van kansen en utiliteiten. Die kansen willen we zo nauwkeurig mogelijk inschatten. Voor wat betreft de utiliteiten is het mogelijk dat twee personen met dezelfde informatie over de kans op regen tot een andere keuze komen, omdat zij de uitkomsten verschillend waarderen - en dus een andere utiliteit toekennen. Hier kom ik later nog op terug.

Hoe kunnen we dit alles nu toepassen binnen de geneeskunde en meer expliciet binnen de urologie? Er zijn allerlei beslissingen waarbij u als (toekomstig) patiënt vaak hulp nodig heeft. Denkt u aan de beslissing voor een eerste bezoek aan een dokter, de beslissing tot het wel of niet ondergaan van een onderzoek of behandeling, de keuze van een behandeling of wellicht de keuze tot het staken van een behandeling. De hulp kunt u zoeken bij de huisarts of de specialist en vaak ook binnen uw familie en/of vriendengroep. We kennen ook allemaal de second opinion waarbij u van een andere arts graag nog eens hoort wat zijn/haar visie is. Laten we ook het internet niet vergeten, een onuitputtelijke bron van gegevens op het medische vlak. Of de informatie van het internet toegevoegde waarde heeft, hangt sterk af van de gebruikte bron.

Richtlijnen en de gemiddelde patiënt

Bij het nemen van medische beslissingen worden, net als bij de weersvoorspelling, bijna altijd gegevens uit het verleden gebruikt. Binnen de geneeskunde vormen deze gegevens de basis. Een vergelijkbare situatie treffen we aan binnen de rechtspraak. Onderdeel van de rechtspraak is de zogenaamde jurisprudentie, het geheel van uitspraken van rechters die een **richtlijn** vormt voor de rechtspraak in **latere, soortgelijke** gevallen. Deze richtlijn is een samenvatting, een **gemiddelde** van alle uitspraken, en vormt een leidraad waarbinnen gewerkt kan worden. Hetzelfde geldt voor medische richtlijnen. De aanbevelingen opgenomen in medische richtlijnen zijn hoofdzakelijk gericht op de 'gemiddelde patiënt' en er bestaat de mogelijkheid dat de praktijk complexer kan zijn dan in de richtlijn is weergegeven.

In deze zinnen werden drie belangrijke begrippen genoemd, te weten **richtlijn, gemiddelde** en **latere, soortgelijke** gevallen. Deze begrippen licht ik graag verder toe aan de hand van een urologisch gerelateerde vraagstelling, te weten het wel of niet ondergaan van een biopsie van de prostaat. Bij een biopsie van de prostaat wordt er een klein stukje weefsel uit de prostaat weggenomen zodat de patholoog kan vaststellen of een man prostaatkanker heeft. Het wel of niet ondergaan van een biopsie van de prostaat is een beslissing die dagelijks moet worden genomen in de urologische kliniek. Het vinden van een verhoogde PSA waarde in het bloed is vaak de oorzaak voor het stellen van de biopsievraag. PSA staat voor prostaat specifiek antigeen, een stofje dat in de prostaat zit. Is het PSA terug te vinden in het bloed dan **kan** dat duiden op prostaatkanker. Ik leg hier de nadruk op **kan**.

Wat is nu de 'jurosprudentie' van de keuze om wel of geen prostaatbiopsie te ondergaan? Ofwel, wat is nu precies prostaatkanker? Wat is er bekend over de resultaten van de prostaatbiopsie welke werd verricht op basis van een verhoogde PSA waarde? En wat zegt de richtlijn?

De prostaat is een onderdeel van het mannelijke voortplantingsorgaan. De prostaat is een klier met de vorm en grootte van een walnoot, en ligt rondom de plasbuis onder de blaas. De prostaat bevat klierbuisjes die samen met de zaadblazen het prostaatvocht maken. Bij een zaadlozing komen de zaadcellen met het prostaatvocht naar buiten via de plasbuis. Prostaatkanker ontstaat in de klierbuisjes van de prostaat. Prostaatkanker is de meest voorkomende kanker bij mannen en komt het meest voor op hogere leeftijd, zo rond de 70 jaar. In Nederland wordt per jaar bij ruim 11.000 mannen prostaatkanker vastgesteld en meer dan 2.600 mannen overlijden jaarlijks aan deze vorm van kanker ³.

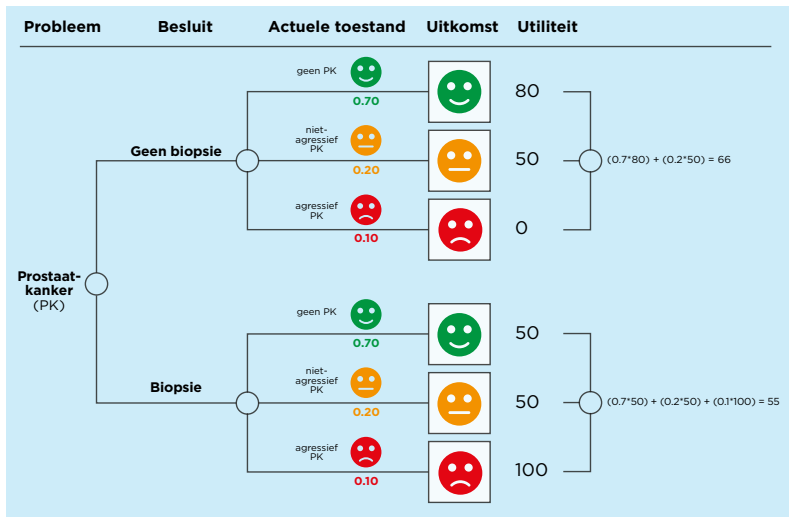
Recent was in het nieuws dat kanker nu doodsoorzaak nummer één is bij zowel mannen als vrouwen. Prostaatkanker is de belangrijkste kankergerelateerde doodsoorzaak bij mannen. Het geschatte levenslange risico om te overlijden aan prostaatkanker is ongeveer 3,5%. Echter, afhankelijk van de leeftijd waarop de diagnose plaatsvindt, kan het risico om gediagnosticeerd te worden met prostaatkanker en eraan te overlijden aanzienlijk oplopen.

Het is belangrijk om te weten dat prostaatkanker vaak op latere leeftijd ontstaat en in de meeste gevallen langzaam groeit. Het merendeel van de prostaatkankers zal nooit tot klachten leiden en dus zeker niet tot de dood. Is de prostaatkanker wel agressief dan komen klachten vaak te laat. De kanker zaait uit naar de botten wat leidt tot botpijn of rugklachten. Als de ziekte zo ver gevorderd is, dan is de kans op genezing verwaarloosbaar en zal de patiënt aan prostaatkanker komen te overlijden.

De zojuist genoemde eigenschappen van prostaatkanker zouden dus kunnen betekenen dat het ontdekken en behandelen van de kanker in een vroeg stadium, voordat deze de kans heeft gehad zich te ontwikkelen tot een ongunstig stadium, een belangrijk voordeel voor overleving kan betekenen. Maar de data geven ook aan dat prostaatkanker zich over het algemeen langzaam ontwikkelt en de gemiddelde leeftijd bij diagnose rond de 70 jaar ligt. Dat betekent dan weer dat er een aanzienlijke kans is dat een dergelijk langzaam groeiende kanker nooit tot klachten zal lijden gezien de levensverwachting. Het is dus zaak om die mannen te selecteren waarbij de prostaatkanker zou kunnen ontwikkelen tot een levensbedreigende ziekte.

Er bestaat een richtlijn voor de vroegdetectie van prostaatkanker. Deze richtlijn is gebaseerd op vele **eerdere, soortgelijke** gevallen. In de richtlijn is het volgende opgenomen: "indien een man een PSA test heeft gehad, en deze test mag alleen worden gedaan indien de man van te voren goed is geïnformeerd over mogelijke positieve en negatieve gevolgen, dan moet de man bij een PSA waarde in het bloed van 3.0 of hoger worden doorverwezen naar de uroloog voor verder onderzoek". Met verder onderzoek wordt vaak gedoeld op het wel of niet ondergaan van een prostaatbiopsie ^{4,5,6}.

Graag grijp ik nu terug op ons voorbeeld waarbij we de vraag stelden: 'de paraplu wel of niet meenemen?'. Het is inderdaad **gemiddeld** zo, op basis van de gegevens van velen die deze man zijn voorgegaan, dat als we bij 100 mannen met een PSA van 3 of hoger zo'n prostaatbiopsie doen er 30 mannen zullen worden geconfronteerd met de diagnose prostaatkanker. Dus 70% kans op geen prostaatkanker.



Figuur 4. Prostaatbiopsie? Keuze, kans en verwachte utiliteit op basis van populatiegemiddelden

In het geval van prostaat­kanker is er de mogelijkheid tot niet-agressief prostaat­kanker en agressief prostaat­kanker. We passen het plaatje van de weersvoorspelling dan ook iets aan: geen zon of regen, maar zon (geen prostaat­kanker), bewolkt (niet-agressief prostaat­kanker – de schildpad) of regen (agressief prostaat­kanker – de haas). Op basis van de uitkomsten van eerdere studies hebben we de kansen weer ingevuld: 70% kans op geen prostaat­kanker, 20% kans op niet-agressief prostaat­kanker en 10% kans op agressief prostaat­kanker. De utiliteiten zijn ook ingevuld. Het tijdig vinden van een potentieel agressief prostaat­kanker heeft een utiliteit van 100, en het missen een utiliteit van 0. Een vergelijkbare situatie qua utiliteiten geldt voor het niet hebben van prostaat­kanker. Geen verder onderzoek als je geen prostaat­kanker hebt is prima, al kan het ondergaan van een biopsie een gevoel van geruststelling geven. Het wel of niet vinden van een niet-agressief prostaat­kanker verschilt van elkaar. Het niet vinden van deze kankers heeft de voorkeur, maar mochten ze wel gevonden worden dan zijn ze niet levensbedreigend. Maken we de berekening dan komen we uit op een verwachte utiliteit van 66 en 55 (Figuur 4).

Multivariabele individuele predictiemodellen, de zoektocht naar de tweede druppel

Op basis van de zeer algemene richtlijn komen we niet echt verder in dit scenario, de verwachte utiliteiten tonen weinig verschil. Dergelijke algemene richtlijnen roepen vaak vervolgvragen op bij zowel de arts als de (toekomstig) patiënt, omdat de richtlijn is gebaseerd op gemiddelden uit vele studies en één enkele testuitkomst (zoals alleen de PSA waarde). Hoe zit dit bij andere patiënten bij wie de PSA waarde in het bloed tussen de 4 en 10 ligt? Of als er andere tests kunnen worden gedaan? Denk bijvoorbeeld aan het doen van lichamelijk onderzoek of een echografie. Welke rol speelt leeftijd of de familiegeschiedenis? Zijn dit factoren die niet ook meetellen?

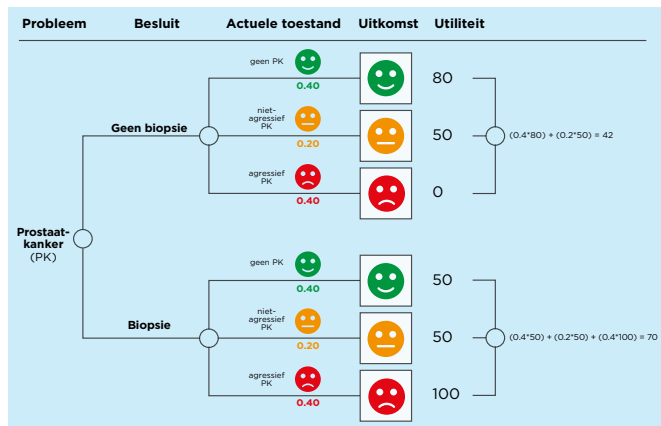
Deze dia toon ik vaak bij het onderwijs (Figuur 5). Op deze dia probeer ik weer te geven wat er in het hoofd van een arts omgaat bij zo'n beslissing. Dat combineren en naar waarde schatten van al die informatie is niet eenvoudig. Het wordt nog complexer als de individuele testuitslagen ook nog verschillende effecten hebben. Verhogen ze nu de kans op de aanwezigheid van prostaat­kanker, of verwijst die testuitslag nu juist naar een lagere kans? En hoe verhouden al die testuitslagen zich onderling? Hoe kun je dat afwegen en dan op zo'n manier dat je dat elke dag, bij elke patiënt hetzelfde doet?



Figuur 5. De multivariabele beslissing, een ingewikkelde afweging

En precies bij dergelijke processen kunnen zogenaamde multivariabele individuele predictiemodellen helpen bij het maken van een beslissing. Multivariabel verwijst naar het feit dat we meerdere testuitslagen gebruiken bij de voorspelling. Individueel betekent dat we de uitkomst voor één persoon voorspellen. Multivariabele predictiemodellen kunnen de vaak duizenden of tienduizenden gegevens in relatie brengen tot de uitkomst en ook onderlinge verhoudingen tegen elkaar afwegen en zo op een objectieve manier het risico van een individu berekenen op basis van velen die hem of haar zijn voorgegaan. Je bent als (toekomstig) patiënt, maar ook als arts, op zoek naar wat er is gebeurd met het soortgelijke geval. U kent het spreekwoord 'als twee druppels water'? U of uw arts is, in de zee van beschikbare gegevens met bijbehorende uitkomsten, op zoek naar uw tweede druppel. De modellen zoeken in die zee van gegevens uw tweede druppel en geven vervolgens weer wat er met die druppel is gebeurd. Voorwaarde is dan natuurlijk wel dat we de beschikking hebben over relevante gegevens van zowel de periode voor het geplande onderzoek of behandeling als de periode na het geplande onderzoek of behandeling. De zoektocht naar die tweede druppel zal dus effectiever zijn indien we zoeken in relevant water waarvan de kenmerken goed in kaart zijn gebracht.

Stel nu dat het mogelijk is om met zo'n model nauwkeuriger te kunnen berekenen wat het risico op het hebben van zo'n agressief prostaatkanker is. Indien de afweging van alle uitkomsten van meerdere onderzoeken nu, na gebruik van een predictiemodel, in de richting wijzen van een kans van 40% op zo'n agressief prostaatkanker, dan zien de getallen in het diagram er ineens heel anders uit. De verwachte utiliteit tussen de scenario's wel of geen prostaatbiopsie zijn nu wel verschillend en het is duidelijk dat in dit geval het doen van een prostaatbiopsie de voorkeur heeft (Figuur 6).



Figuur 6. Prostaatbiopsie? Keuze, kans en verwachte utiliteit op basis van individuele risicopredictie

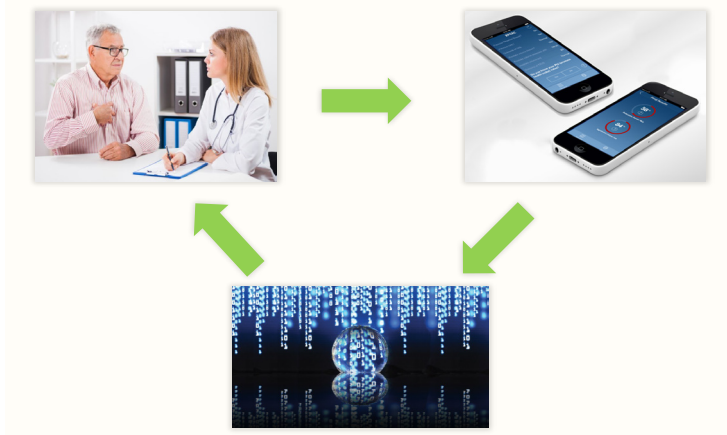
Binnen de afdeling urologie van het Erasmus MC zijn er op basis van gegevens van vele mannen die een prostaatbiopsie hebben gehad dergelijke modellen ontwikkeld. Er moeten echter belangrijke stappen worden gezet om deze berekeningen daadwerkelijk een rol te kunnen laten spelen bij het nemen van een medische beslissing. Allereerst moet het eenvoudig zijn om de persoonlijke gegevens van een patiënt snel in te kunnen vullen in de wiskundige formule. De uitkomsten moeten daarnaast duidelijk worden weergegeven. De modellen zijn daarom verwerkt in een website en mobiele applicatie. Hiermee kan bijvoorbeeld de huisarts of de uroloog gegevens invullen van zijn of haar patiënt. Vervolgens komt daar dan een persoonlijke risicoberekening uit op het hebben van wel of geen prostaatkanker en in het bijzonder de kans op het hebben van zo'n agressieve prostaatkanker. Deze modellen staan bekend als de Prostaatwijzer (www.prostaatwijzer.nl)^{7,8,9,10}.

Naast het berekenen van kansen was er nog een heel belangrijke factor, namelijk de utiliteit - de wenselijkheid of onwenselijkheid van een bepaalde gebeurtenis. Daarover las u aan het begin al meer en deze utiliteiten werden ook ingevuld in het figuur.

Zoals reeds eerder aangegeven kunnen twee personen een gebeurtenis heel verschillend beoordelen, en er dus een andere utiliteit aan geven. Is iemand bijvoorbeeld bereid om te accepteren dat er bij een risico van 5% op agressief prostaatkanker op dat moment wordt afgezien van een ingreep? Hoe weegt een individu dit risico af tegen bijvoorbeeld het feit dat hij een veel hogere kans heeft op geen prostaatkanker? Of de kans dat hij een patiënt wordt met een niet-agressief prostaatkanker, terwijl dit zonder dat hij dit had geweten niets had veranderd aan het verdere beloop van zijn leven? De één zal de 5% kans op agressief prostaatkanker veel zwaarder laten wegen en kiezen voor verder onderzoek, terwijl de ander denkt, '95% kans op een niet-levensbedreigende situatie, dus, in ieder geval op dit moment, kies ik voor geen verder onderzoek'.

De berekende kansen met de multivariabele predictiemodellen geven inzicht in de persoonlijke situatie, we kunnen utiliteiten toekennen en aanbevelingen doen. Beiden zijn echter niet voldoende om de beslissing te nemen. Een goed gesprek met de arts, de mening van de arts op basis van zijn/haar klinische ervaring, de wensen van de patiënt, zijn/haar verwachtingen, zijn/haar angsten en de individuele risicobepaling, allen spelen een cruciale rol bij de besluitvorming. Hier ligt de kern van het belang van gedeelde besluitvorming: in voorkeursgevoelige beslissingen kán de arts niet weten wat voor elke individuele patiënt de beste keuze is, zonder met de patiënt besproken te hebben hoe deze tegen de mogelijkheden aankijkt.

Dus de daden van velen uit het verleden, vertaald naar bruikbare rekenmodellen voor het voorspellen van de toekomst van een individu, maar zeker ook de woorden van zowel patiënt als arts vormen de basis bij het maken van een beslissing. De zoektocht naar uw tweede druppel en de daaruit volgende beslissing is een proces waar getal en woord samenkomen (Figuur 7).



Figuur 7. De zoektocht naar uw tweede druppel: getal en woord komen samen

Ik heb hier nu een model aangehaald gerelateerd aan prostaatkanker, maar natuurlijk is deze techniek alom toepasbaar in de geneeskunde. Voorwaarde is uiteraard dat er een duidelijke vraagstelling is, er voldoende relevante data beschikbaar is, dat het model is ontwikkeld volgens de regels der kunst en dat het uitgebreid wordt getest. Niet alleen om te kijken of de uitkomsten stroken met de werkelijkheid, maar zeker ook of het toegevoegde waarde heeft binnen de spreekkamer. Om betrouwbare en nuttige modellen te ontwikkelen is samenwerking essentieel.

Samenwerken!

Onze zoektocht naar de tweede druppel verlangt dus samenwerking en het delen van relevante data. Het mag duidelijk zijn dat de rol van de patiënt hier heel belangrijk is en dat zijn of haar rechten goed worden beschermd. Sinds oktober 2016 is er de Wet cliëntenrechten bij elektronische verwerking van gegevens. Deze wet schept de randvoorwaarden waaronder medische gegevens veilig en elektronisch mogen worden uitgewisseld met of ingezien door andere zorgverleners. De wet is formeel in werking getreden per 1 juli 2017 en wordt gefaseerd ingevoerd. Elke zorgverlener is vanaf juli 2017 verplicht om zijn cliënten te informeren over de

elektronische gegevensuitwisseling en toestemming te vragen voor het beschikbaar stellen van de cliëntgegevens via een elektronisch uitwisselingssysteem. Recent is daar nog de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG) bijgekomen. Deze verordening brengt nieuwe verantwoordelijkheden met zich mee met betrekking tot informatieverplichtingen en nieuwe regels over het werken met toestemming van de patiënt.

Voor wetenschappelijk onderzoek naar de werking van nieuwe medische hulpmiddelen spelen de centrale commissie mensgebonden onderzoek en de zogenaamde Medisch Ethische Toetsings Commissies een belangrijke rol. METCs zijn onafhankelijke commissies van deskundigen, die een wetenschappelijke studie op alle fronten controleren. Een belangrijk onderdeel is hier uiteraard het toestemmingsformulier. Ik vind het dan ook belangrijk om als onderzoeker deel uit te maken van deze belangrijke fase van een medisch wetenschappelijk onderzoek en ben dan ook als methodoloog lid van de METC Zuidwest Holland.

Samenwerking begint al binnen het ziekenhuis. Verschillende disciplines moeten met elkaar aan de slag, zowel binnen een bepaalde afdeling als daarbuiten. Binnen de afdeling werk ik dan ook nauw samen met de urologen. Zij weten immers als geen ander wat de vragen zijn waar artsen en patiënten dagelijks tegenaan lopen en waarbij ondersteuning in de vorm van een predictiemodel toegevoegde waarde kan hebben.

Binnen het Erasmus MC zien we samenwerking ook terug in de vorming van zogenaamde ACE's, academic centers of excellence of expertise of essence (dat kan nog alle kanten op). Het belangrijkste is dat er wordt samengewerkt op het niveau van onderzoek, patiëntenzorg en onderwijs en dat die samenwerking ook naar buiten toe zichtbaar gaat worden. De afdeling urologie is op dit gebied heel actief. Binnen dit initiatief liggen zeker mogelijkheden voor de beslis-kunde.

Samenwerking is ook goed zichtbaar voor de patiënt. Zo is er in de regio nu het prostaatcentrum, het blaaskankercentrum, het bekkenbodemcentrum en het voortplantingscentrum waarin alle relevante expertises met elkaar samenwerken met het doel de patiënt zo goed mogelijk te helpen en tevens de zo broodnodige onderzoeksdata en biomaterialen op een zo efficiënt mogelijke manier te verzamelen. Een nieuwe stap hierin is het zogenaamde 'Anserproject' waarbij door samenwerking een concentratie van hoogkwalitatieve zorg ontstaat, in dit geval gericht op de prostaatoperatie (www.anserprostaatcentrum.nl).

Internationale samenwerking is er op verschillende vlakken binnen de urologie en deze samenwerkingsverbanden worden de komende jaren zeker verder uitgebreid.

Ik noem hierbij graag de belangrijke initiatieven met betrekking tot prostaatkanker waarbij ik vanaf het allereerste begin betrokken ben en waarvan de verkregen data van onschatbare waarde zijn.

De ERSPC studie, geïnitieerd vanuit de afdeling urologie, een Europese studie onder ruim 260.000 mannen waarvan de data de basis zijn voor de besluitvorming omtrent vroegopsporing van prostaatkanker (www.erspc.org).

De PRIAS studie, ook een initiatief van de afdeling urologie ^{11,12,13}. Een unieke wereldwijde volledig-via-internet-lopende studie die artsen helpt bij het behandelen van patiënten volgens het zogenaamde actief afwachtend beleid. Een schoolvoorbeeld van de combinatie van geneeskunde, besliskunde en technologie (www.prias-project.org). Het global action plan van de Movember Foundation. U kent ze wellicht wel, de organisatie van de snorren. De Movember global action plans hebben als doel data van de hele wereld bij elkaar te brengen. In zo'n dataset kunnen we zeker op zoek naar de tweede druppel. Urologie is de initiator van global action plan 3 en werkt mee in global action plan 1 en 2 ¹⁴.

En weer een stap verder het zogenaamde IMI project. Dit betreft een samenwerking geleid door de Europese Urologen Vereniging (EAU), waarbij de afdeling urologie actief betrokken is. Het bijzondere aan dit project is dat de academie en de farmaceutische industrie de handen ineenslaan. Ze gaan hun kennis en data met betrekking tot prostaatkankerdiagnose en -behandeling delen. In mijn ogen is dit een belangrijke stap die gezet wordt, één die aangeeft dat het helpen van de (toekomstig) patiënt het hoofddoel van onderzoek vormt (<https://prostate-pioneer.eu>).

Dat verschillende disciplines met elkaar moeten samenwerken is dus een must. In het specifieke geval van de predictiemodellen is het belangrijk de modellen constant tegen het licht te houden met betrekking tot nieuwe ontwikkelingen in het wetenschappelijk onderzoek. Hierbij zal samenwerking tussen kliniek, het basaal wetenschappelijk onderzoek en technologie nodig zijn. Een goed voorbeeld hiervan is de samenwerking binnen de zogenaamde 'Medische Delta'. Dit betreft een samenwerkingsverband tussen de Universiteit Leiden, de TU Delft en de Erasmus Universiteit Rotterdam, het Erasmus MC en het Leids Medisch Centrum. Elke universiteit heeft zijn eigen expertise waarbij predictiemodellen alles bij elkaar kunnen brengen (www.leiden-delft-erasmus.nl/nl).

Maar zoals eerder gezegd is het gebruikmaken van deze multivariabele individuele predictiemodellen door de (toekomstig) patiënt en arts een voorwaarde om daadwerkelijk verschil te kunnen maken. Binnen het Erasmus MC wordt ook ingespeeld op deze ontwikkelingen. Er zijn apps ontwikkeld op diverse medische terreinen. Het gebruik van algoritmes is één van de speerpunten voor de komende vijf jaar. Uiteraard is het cruciaal dat deze apps allen van uitstekende kwaliteit zijn en zijn ontwikkeld volgens de laatste geldende wettelijke regelgeving. Hier ligt, samen met de onderzoekers, een belangrijke taak voor het Erasmus MC.

Onderwijs? Hoogleraar was het toch?

De combinatie van geneeskunde, wiskunde en de technologie brengt mij dan ook bij het onderwijs. Ik ben immers benoemd als hoogleraar. Binnen het onderwijs ligt er met betrekking tot mijn vakgebied voldoende uitdaging. Binnen de eerder genoemde Medische Delta hebben we uiteraard de opleiding geneeskunde voor onze toekomstige artsen. Daarnaast is er sinds 2014 de opleiding Klinische Technologie. Niet onbegrijpelijk als we even terugdenken aan beslismodellen en medische apps. Dit soort nieuwe innovatieve methoden voor diagnose en behandeling vraagt om een nieuw soort medisch professional. De Universiteit Leiden, de TU Delft en de Erasmus Universiteit Rotterdam, het Erasmus MC en het Leids Universitair Medisch Centrum bieden deze opleiding aan. Mijn rol hierbij is het geven van onderwijs op het gebied van de statistiek en predictiemodellen. Cruciaal hierbij zal zijn dat de toekomstig arts en klinisch technoloog dezelfde taal leren spreken. Het werken met studenten beschouw ik zeker niet als de druppel die de emmer doet overlopen, integendeel, het is enorm motiverend en ook leerzaam voor het onderzoekwerk.

Ben je in Rotterdam geboren...

Hopelijk zijn u gedurende deze oratie drie dingen opgevallen:

(I) De woorden daden: we hebben data nodig uit het verleden om de toekomst te voorspellen. Deze data komen er alleen als de patiënt bereid is deze te delen en onderzoekers deze adequaat verzamelen en opslaan.

(II) Hand-in-hand: we moeten daarbij samenwerken. Samenwerken is niet alleen van belang om data te verzamelen. De verschillende disciplines binnen de wetenschap moeten ook zeker samenwerken om deze data bruikbaar te maken voor de (toekomstige) patiënt. Dit is in mijn optiek de enige manier om binnen het sterk concurrerende veld van wetenschappelijk onderzoek overeind te blijven.

(III) En als laatste "woorden": de techniek en de predictiemodellen helpen zonder twijfel de arts en de patiënt bij al hun beslissingen. Het menselijk contact, het gesprek waarbij van beide kanten mogelijkheden en wensen worden besproken, blijft minstens net zo belangrijk (Figuur 8).



Figuur 8. Samen werken en bespreken

Woorden, daden en hand-in-hand. Dat brengt mij naar iets wat ook heel belangrijk is in mijn leven, Rotterdam en Feyenoord. Dat voetbal eigenlijk indirect de basis is geweest voor mijn belangstelling in modeleren besefte ik mij pas recent. Al op jonge leeftijd vond ik het een uitdaging om wekelijks de voetbaltoto in te vullen. Dit invullen ging uiteraard gepaard met een behoorlijke mate van subjectiviteit, en al snel merkte ik dat een dergelijke strategie niet tot rendement zou leiden.

Ik besloot dat ik lid moest worden van het tijdschrift Voetbal International om mij meer te kunnen verdiepen in de in's en out's van andere clubs en historische resultaten mee kon laten wegen in mijn, dan multivariabele, meer objectieve, besluit tot winst, verlies, of gelijkspel bij de dertien wedstrijden die op het formulier stonden. Mijn strategie had uiteindelijk succes. Ik heb de voetbaltoto één keer gewonnen. Helaas die keer velen met mij zodat de prijs niet spectaculair was. De helft daarvan moest ik, terecht, afdragen aan mijn moeder. Zij betaalde namelijk elke week de inleg.

Gokken op voetbalwedstrijden doe ik eigenlijk niet meer, echter ik kon toch de verleiding niet weerstaan om met de huidige technieken eens te kijken wat er mogelijk is. Zie hier het resultaat (Figuur 9). Een voorspelling gemaakt in het statistische programma R, met een programmacode die vrij beschikbaar is op het internet.



Figuur 9. Predictiemodel voor voorspelling uitslag van een voetbalwedstrijd

Dit model kan dus de uitkomst van de wedstrijd van Feyenoord van morgen voorspellen. De basis van dit predictiemodel zijn alle wedstrijduitslagen van huidige en afgelopen seizoenen. De oplettende luisteraar zou hier dan al vraagtekens bij kunnen zetten. Zijn de uitslagen van seizoenen 2016/2017 voldoende representatief voor de verrichtingen van het hedendaagse Feyenoord? En zijn alleen gegevens over de wedstrijduitslag voldoende om een informatief model te maken? We gaan het zien! Eén ding zullen deze voorspellingen nooit veranderen: "ik blijf een Feyenoord fan, no matter what".



Onbetaalbaar

DANKWOORD

Graag sluit ik af met een dankwoord. Om de woorden van de recent naar Feyenoord teruggekeerde voetballer Robin van Persie maar eens aan te halen “het is een mooie reis geweest”.

En die reis, die mij vandaag hier heeft gebracht, heb ik niet alleen gemaakt. Integendeel, velen hebben mij tijdens die reis gevormd en geholpen. En ook het vervolg van die reis zal ik zeker niet alleen maken.

In de eerste plaats wil ik het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC en de Vereniging Trustfonds van de Erasmus Universiteit bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen en het instellen van mijn leerstoel.

Gedurende mijn 33 jaar binnen het Erasmus MC heb ik vele mensen leren kennen en allemaal hebben ze op één of andere manier bijgedragen aan mijn wetenschappelijke carrière.

Ik ben al deze mensen heel dankbaar maar ga ze niet allemaal noemen. Enkelen verdienen toch een persoonlijk woord. Twee oud-hoogleraren wil ik bedanken, één voor het niet verlengen van mijn contract in 1991 en de andere voor mijn aanstelling in 1991 bij de afdeling urologie. De laatste, professor Fritz Schröder is essentieel geweest voor de totstandkoming en ontwikkeling van mijn wetenschappelijke carrière. Fritz, ik heb het al eerder gezegd, dank voor het feit dat je mij hebt aangenomen voor een functie waar ik niet voor was opgeleid en het gestelde vertrouwen tijdens de jaren erna. Ik zal dat nooit vergeten.

Alle medewerkers gedurende al die jaren op het screeningbureau, nu ‘uroburo’, het was geweldig, dank daarvoor. Met name mijn long-term collega’s Conja en Marlies. Met zijn drieën vormen we nu toch wel een beetje het bejaardenclubje tussen promovendi die nu net zo oud zijn als onze kinderen.

Ook al heel lang werkzaam bij het screeningbureau/‘uroburo’, maar toch nog steeds erg jong omdat ze begonnen is als piepjonge studente. Lionne, je bent nu postdoc, wat een carrière. Je begeleidt nu studenten, maar regelmatig begeleid je ook mij, en dat is zeker nodig. Je bent een rots in de branding en ik ben blij en ook trots dat je er bent.

Professor Bangma, Chris, dank je wel voor het mogelijk maken van deze leerstoel. Samenwerken met jou zie ik als een avontuur. Je weet me altijd weer te verbazen met

je creatieve, soms onnavolgbare ideeën. We denken misschien heel verschillend, de creatieveling versus de o-of-1 -denker, maar dat maakt het toch een goede combinatie.

Professor Theo van der Kwast en Professor Harry de Koning, ERSPC maatjes. Heel veel dank voor de langdurige en prettige samenwerking. Harry dank voor de begeleiding tijdens mijn mastertraject.

Ries Kranse die mij de eerste stappen van de logistische regressie heeft bijgebracht, dank, het was heel leerzaam!

My dear colleagues from abroad, my dear friends of ERSPC, PRIAS, GAP-3, PIONEER, Europa Uomo and New York, France and Sweden, board members of the EAU, many, many thanks for your cooperation, friendship and support and especially thanks to those that made the effort to be here today. I am honoured.

Natuurlijk wil ik hier ook alle mannen en vrouwen in de regio Rotterdam en daarbuiten bedanken voor hun bereidheid om deel te nemen aan studies en hun persoonlijke gegevens te delen met ons onderzoekers. Zonder jullie geen onderzoek, dank daarvoor. Ik weet dat door jullie de toekomstige patiënt betere beslissingen zal kunnen nemen, omdat we hem of haar steeds beter kunnen laten zien hoe de toekomst eruit zal zien op basis van hun tweede druppel.

Tenslotte de familie.

Allereerst mijn moeder, broers, zussen, neven, nichten, geweldig dat jullie er zijn. Broers en zussen, hoe verschillend we ook zijn, wat is het toch altijd lachen als we bij elkaar zijn. De Rotterdamse nuchterheid overheerst en dan voel ik mij echt thuis. Mam, jij weet net als ik dat Pa het geweldig had gevonden en ik weet dat jij dat ook vindt. Fijn dat je hier bent en dank voor alles, en alles wat er nog komt, want nog steeds leer ik van je.

En last but not least mijn drie mannen, daar kan geen publicatie, subsidie, promotie, toga of baret tegenop. Dank aan mijn zoons die accepteerden dat ik zo vaak weg was of achter de pc zat. Stefan, onze oudste, trots en respect, zeer sportief en promovendus in het Erasmus MC, en dat 20 jaar eerder dan je moeder. Ik ben zo benieuwd hoe het verder zal gaan. Dennis, onze jongste, trots, bewondering en soms ook verwondering, mijn rebel en doozetter. Sinds kort heb je een baan met twee jaloersmakende dingen. Allereerst heb je nu een veel mooiere titel dan ik en ook gewoon een eigen bureau waar je elke ochtend kan gaan zitten. Sinds deze week is dat voor veel medewerkers van de afdeling urologie, ongelooflijk maar waar, niet meer vanzelfsprekend!

En dan Wouter, mijn maatje en rustpunt. Velen vragen mij, 'wat doet je man eigenlijk?'. Ik kom dan met een vaag antwoord, 'zit in de IT, banksoftware, internet-banking'. Maar eerlijk gezegd, helemaal begrijpen doe ik het niet. Andersom is dat zeker niet zo. Vanaf het prille begin ben jij betrokken bij mijn werk en weinigen weten dat de eerste versie van de ERSPC database in Nederland, de website van de ERSPC en de gehele IT van de PRIAS studie ('s wereld grootste active surveillance studie) door jou ontwikkeld zijn. Dat zegt alles over wie je bent: een genie en zeer bescheiden. Dank voor alles!

Geachte aanwezigen, ik ga afsluiten, want zoals de eerste vrouwelijke hoogleraar Johanna Westerdijk eens zei: 'Werken en feesten vormen schoone geesten', en 'van een saai leven gaat zelfs een schimmel dood', dus nu tijd voor meer dan twee druppels.

Ik heb gezegd.



Originele cartoon van Martin Lodewijk, schrijver en tekenaar van Agent 327.

Referenties

- ¹ Het Nederlands Genootschap voor Besliskunde-VVSOR, www.ngb-online.nl.
- ² Society for Medical Decision Making (SMDM), <http://smdm.org>.
- ³ Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Cijfers over kanker [Internet]. Utrecht: IKNL; 2018. Bereikbaar via: www.cijfersoverkanker.nl.
- ⁴ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouviere O, Schoots IG, Wiegel T, Comford P. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618-629.
- ⁵ Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Landelijke richtlijn Prostaatcarcinoom, versie 2.0. Utrecht: NHG; 16 april 2014. Bereikbaar via: <https://www.nhg.org/themas/publicaties/landelijke-richtlijn-prostaatcarcinoom>.
- ⁶ Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). Richtlijn Prostaatcarcinoom [Internet]. Utrecht: NVU; 2016. Bereikbaar via: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatcarcinoom/algemeen.html>.
- ⁷ Krane R, Roobol M, Schröder FH. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. *Prostate*. 2008 Nov;68(15):1674-80.
- ⁸ Roobol MJ, van Vugt HA, Loeb S, Zhu X, Bul M, Bangma CH, van Leenders AG, Steyerberg EW, Schröder FH. Prediction of prostate cancer risk: the role of prostate volume and digital rectal examination in the ERSPC risk calculators. *Eur Urol*. 2012 Mar;61(3):577-83.
- ⁹ Roobol MJ, Zhu X, Schröder FH, van Leenders GJ, van Schaik RH, Bangma CH, Steyerberg EW. A calculator for prostate cancer risk 4 years after an initially negative screen: findings from ERSPC Rotterdam. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):627-33.
- ¹⁰ Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast TH, de Koning HJ, Schröder FH. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol*. 2007 Jan;177(1):107-12.
- ¹¹ Van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2007 Dec;52(6):1560-3.
- ¹² Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, Bjartell A, van der Schoot DK, Cornel EB, Conti GN, Boevé ER, Staerman F, Vis-Maters JJ, Vergunst H, Jaspars JJ, Strölin P, van Muijlekom E, Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):597-603.
- ¹³ Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, Roobol MJ; PRIAS study group. A decade of active surveillance in the PRIAS study: an updated and evaluation of the criteria to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):954-960.
- ¹⁴ Bruinsma SM, Zhang L, Roobol MJ, Bangma CH, Steyerberg EW, Nieboer D, van Hemelrijck M, Movember Foundation's Global Action Plan Prostate Cancer Active Surveillance (GAP3) consortium. The Movember Foundation's GAP3 cohort: a profile of the largest global prostate cancer active surveillance database to date. *BJU Int*. 2018 May;121(5):737-744.



Urologie is een vakgebied wat raakt!

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6253-5