

Prof.dr. H. Putter

# Een dynamische survivaltocht



Universiteit Leiden

# Een dynamische survivaltocht

Oratie uitgesproken door

**Prof.dr. H. Putter**

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van

Longitudinale Data Analyse

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 14 oktober 2011



**Universiteit Leiden**



*Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders.*

## **Inleiding**

Komt een vrouw bij de dokter, op de mammapoli van het Leids Universitair Medisch Centrum, het LUMC. Ze is 50 jaar, vier jaar geleden is bij haar borstkanker geconstateerd. Na intensieve chemokuren is de tumor verwijderd door middel van een borstsparende operatie met radiotherapie. De operatie was succesvol verlopen, alles netjes weggehaald, de tumor was 1,5 cm groot, en er waren geen lymfeklieren aangedaan. De vrouw komt nu langs voor een reguliere controle, het gaat prima met haar. Ze is inmiddels alweer vier jaar ziektevrij, dat wil zeggen geen lokaal recidief of uitzaaiingen. Haar ziekte lijkt zo ver weg dat ze zich afvraagt of ze nog rekening moet houden met terugkeer van de ziekte. Ze vraagt de arts wat de kans is om binnen vijf jaar nog steeds ziektevrij in leven te zijn? Het zijn de typische vragen waarmee de behandelend arts wordt geconfronteerd. Maar wat moet de arts haar antwoorden? Als de vrouw dit meteen na afloop van haar operatie had gevraagd had de arts genoeg materiaal gehad om een goede schatting op te baseren; tal van recente en oudere klinische studies, de laatste Oxford overview, elke vijf jaar geüpdatet, van nu drie jaar geleden. Deze laatste overview zou duidelijk hebben laten zien dat de kans om vijf jaar na chirurgie nog ziektevrij in leven te zijn gelijk is aan 82%. Raadplegen van Adjuvant Online!, een zeer populair online programmaatje om dit soort kansen uit te rekenen, zou 83% hebben opgeleverd. Maar zijn al deze schattingen eigenlijk wel van toepassing? Al deze overlevingskansen zijn berekend meteen vanaf diagnose en behandeling. Dat is heel iets anders dan vier jaar na diagnose, met de informatie dat in die vier jaar geen lokaal recidief of metastase op afstand zijn voorgekomen. Hoe moet de arts aan een betrouwbare schatting komen?

In de loop van deze oratie zal ik proberen te schetsen wat er allemaal bij komt kijken om tot dergelijke dynamische voorspellingen te komen. We noemen de voorspellingen

dynamisch omdat de voorspelling als het ware gedurende het behandeltraject moet worden geüpdatet. Naarmate de tijd verstrijkt, komt er namelijk informatie bij over klinische gebeurtenissen; die informatie moet worden gebruikt. En ook dat er vier jaar lang, gelukkig, niks is gebeurd, is informatie. In deze tijd, waar het vanzelfsprekend is om je computer, je virusscanner, de apps van je iPhone of iPad, je TomTom, je abonnementen, zelfs je hypotheek te updaten, is het toch bizar dat het updaten van zoiets essentieels als de levensverwachting van een patiënt in de medische vakliteratuur volstrekt verwaarloosd is. Ik zal tijdens deze oratie argumenteren dat er meer aandacht moet komen voor *dynamische* voorspelmodellen. Het vakgebied dat zich bezighoudt met het maken van dergelijke voorspellingen is de overlevingsduur analyse, vaak ook genoemd survivalanalyse. Ik neem u graag mee op een dynamische survivaltocht.

Het woord dynamisch in de titel van mijn oratie is nauw verbonden met die van mijn leerstoel: “Longitudinale data analyse”. In het merendeel van het medisch onderzoek is het aspect van tijd in de diagnostiek, het natuurlijk verloop van de ziekte en in het evalueren van een behandeling van essentieel belang. Een paar voorbeelden. Bij kinderen met coeliakie, glutenallergie, duurt het vaak enige tijd, soms vele tientallen jaren, voordat de ziekte zich klinisch manifesteert en ook voordat deze aangetoond kan worden. Na infectie met HIV duurt het vele jaren totdat klinische symptomen zich voordoen; na behandeling met anti-retrovirale therapie zal het enige tijd duren voordat het virus niet meer detecteerbaar is, vervolgens kan na nog langere tijd resistentie tegen de virusremmers optreden en kan het virus weer terugkeren. Bij HIV-infectie wordt de effectiviteit van de behandeling gemonitord door op regelmatige tijdstippen de hoeveelheid virus en CD4-cellen te meten. Één aspect van longitudinale data analyse betreft de analyse van dergelijke herhaalde metingen. Een ander aspect, waar ik hier ruim aandacht aan wil besteden, is de survival analyse.

### Survival analyse

De oorsprong van de survivalanalyse ligt in de constructie van de eerste zogenaamde “life tables”, overlevingstabellen, door John Graunt in 1662 en later door Edmund Halley in 1693 (die van de komeet van Halley). De studie van John Graunt was ingegeven door de wens om te kwantificeren wat de invloed was van de pest op mortaliteit in de stad Londen. Hij maakte de eerste life table op grond van verre van perfecte data, gebruik makend van veel indirecte informatie en veronderstellingen. Niettemin was Graunt’s werk van grote invloed, en heeft het geleid tot nauwkeurige en completere registratie van overlevingsgegevens; wat wij tegenwoordig “statistieken” noemen. Het is interessant dat het woord statistiek, oorspronkelijk vanaf de 16<sup>de</sup> eeuw gebruikt voor “feiten die met de staat te maken hebben”, door dit vroege werk aan life tables van betekenis veranderd is naar die waarin wij statistici het woord nu gebruiken. En dat in die zin de eerste statistische methoden dus survival analysetechnieken waren.

4

Laten wij onze survivaltocht beginnen met wat gevoel te krijgen voor wat er nou zo speciaal is aan survivalanalyse. Daarvoor gaan we samen een life table, een overlevingstabel, opstellen. Stel dat we het leven indelen in periodes van vijf jaar. Laten we, waarom ook niet, ergens in het midden beginnen, met de periode van 50 tot 54 jaar. Stel dat we geïnteresseerd zijn in de kans om vijf jaar later, in de volgende 5-jaars periode, nog in leven te zijn. Wat moeten we nu doen om deze vraag te beantwoorden? We zouden een grote groep mensen uit die leeftijdsgroep 50-54 jaar kunnen aanwijzen en deze vervolgens vijf jaar lang volgen om te kijken wie er dan nog in leven is. Op dit punt komen we op een ogenschijnlijk triviale, maar toch zeer belangrijke, observatie. Het observeren van tijd kost tijd. Het kost namelijk vijf jaar om erachter te komen hoeveel van deze mensen in de volgende tijdsperiode nog in leven zijn. We willen eigenlijk weten hoe groot de kans is dat iemand die *nu* in de leeftijdsgroep 50-54 zit over vijf jaar nog in leven is. Een eerste consequentie van “het observeren van tijd kost tijd” is dat we deze vraag pas over vijf jaar kunnen

beantwoorden. Als ik op dit moment voor u persoonlijk wil voorspellen hoe groot de kans is dat u na vijf jaar nog in leven bent, dan is dat op deze manier natuurlijk volstrekt zinloos. Tegen de tijd dat het experiment is afgelopen weet u immers de uitslag voor uzelf ook al. Als we ons experiment vijf jaar geleden hadden uitgevoerd, dan hadden we nu de resultaten van dat oude experiment kunnen gebruiken. We beroepen ons voor uitspraken over overlevingskansen dus altijd op “oude” informatie en doen dan meestal impliciet de aanname dat de levensduurverdeling in de loop der jaren niet veranderd is, met andere woorden dat deze oude informatie niet achterhaald is.

Terug naar ons experiment: stel dat we 1000 mensen in onze groep hebben en dat vijf jaar later 4 mensen zijn overleden. De kans om binnen vijf jaar te overlijden voor iemand in de leeftijdsgroep 50-54 jaar is dan 4 op de 1000, ofwel 0,4%. Een dergelijke kans noemt men ook wel een “hazard”, het is een zogenaamde “voorwaardelijke” kans. Het voorwaardelijke eraan is dat de kans alleen mensen betreft in de leeftijdsgroep 50-54, mensen dus die al 50 jaar hebben overleefd. Het is de kans om in het 11<sup>de</sup> stapje van 5 jaar te overlijden, gegeven dat de eerste 10 stapjes van 5 jaar zijn overleefd. Hoe kunnen we dit alles gebruiken om de kans uit te rekenen om bijvoorbeeld 80 jaar te worden? Die kunnen we uitrekenen door vanaf geboorte stappen van vijf jaar te nemen. De kans om de 80 te halen is de kans om het eerste stapje van vijf jaar te overleven maal de kans om het tweede stapje te overleven gegeven dat het eerste stapje is gezet en zo door tot we bij de 80 zijn. Als we deze berekeningen doorzetten tot het eind hebben we onze life table, onze overlevingstabel, voltooid.

Ik heb het gehad over de triviale constatering “het observeren van tijd kost tijd”, en een eerste consequentie daarvan, namelijk dat alle overlevingsdata van nature “oud” zijn. Beste mensen, ik heb u voor het lapje gehouden en ik heb u de zaken veel te rooskleurig voorgesteld. We hebben immers met mensen te maken; mensen zijn onberekenbaar, laten zich niet sturen en bijgevolg zijn experimenten met mensen nooit perfect.

Als er iets is dat ik heb geleerd in ruim 10 jaar klinisch onderzoek dan is het dat wel. Een tweede belangrijke consequentie van “het observeren van tijd kost tijd” is dat we in ons experiment, waarin we 1000 personen vijf jaar lang hebben willen volgen, onherroepelijk mensen zullen verliezen. Ik heb het nu niet over de 4 personen die zijn overleden, maar over bijvoorbeeld een vrouw die we na 5 jaar opnieuw opzochten en die na 3 jaar naar het buitenland verhuisd bleek te zijn. De vrouw was nog in leven toen zij verhuisde. We weten van deze vrouw niet hoe lang ze geleefd heeft, alleen dat dat minstens 3 jaar was. Dit verschijnsel noemen we “censurering”. Een ander voorbeeld van censurering is het volgende: stel dat we willen weten hoe lang mensen zonder in slaap te vallen in dit warme, zuurstofarme auditorium naar de oratie van ene prof.dr. H. Putter kunnen luisteren. Voor diegenen in de zaal die nu al een oogje dicht hebben gedaan, of die dat nog gaan doen in het resterende half uur, observeren we de tijd tot slapen. Hier vormen de personen die het lukt om de gehele oratie wakend door te brengen de gecensureerde waarnemingen. Als ik drie uur lang door zou orenen zouden de meesten van u op den duur waarschijnlijk wel zijn afgehaakt; omdat ik na 45 minuten stop weten we dat voor de volhouders de tijd tot slapen minstens 45 minuten is, maar we weten niet precies hoeveel. Voor ons experiment is het gevolg van deze censurering dat onze steekproef niet altijd uit 1000 personen bestaat. De grootte van de steekproef is dynamisch, hij verandert met de tijd. De methoden uit de survivalanalyse, zoals de life table en de bekende Kaplan-Meier schatter, houden daar rekening mee. De Kaplan-Meier methode gebruikt het principe van vermenigvuldiging van voorwaardelijke kansen dat we gezien hebben bij de life table en zorgt ervoor dat op elk moment steeds de goede steekproefgrootte gebruikt wordt.

### **Overleving voorspellen**

Het fenomeen van gecensureerde waarnemingen maakt survivalanalyse zo speciaal, dynamisch en boeiend. Het maakt dat er andere technieken nodig zijn dan anders; er komt ook andere wiskunde bij kijken, zoals telprocessen en martingalen.

De wiskundige theorie achter survivalanalysetechnieken is machtig mooi, maar als ik daarover ga praten zou ik daadwerkelijk 3 uur kwijt zijn, plus het merendeel van het publiek. Ik wil mij daarom in deze rede concentreren op het voorspellen van overleving, om later te spreken over dynamisch voorspellen.

Als we in de medische wetenschap overleving van patiënten willen voorspellen zullen we gegevens gebruiken waarvan we weten dat ze overleving beïnvloeden. Voor de vrouw met borstkanker aan het begin van mijn oratie bijvoorbeeld zijn dat kenmerken van de patiënt zelf (leeftijd, menopausale status), kenmerken van de ziekte (grootte van de tumor, lymfeklieren) en eventueel gegevens van de behandeling (borstsparend, radiotherapie). In vakjargon noemt men deze: *prognostische factoren*, *predictoren* of *covariaten*. Om de relatie tussen deze prognostische factoren en overleving vast te leggen gebruikt men vaak het zogenaamde *proportional hazards* model van Sir David Cox. Meestal wordt dit model kort aangeduid met het Cox model. Het Cox model zegt dat de hazards van twee patiënten over de tijd heen met elkaar in een constante verhouding staan. Deze verhouding tussen de hazards, de *hazard ratio*, geeft aan hoeveel meer of minder risico de ene patiënt loopt ten opzichte van de andere. Men kan zo elke patiënt een risicoscore toekennen, ook wel prognostische score of index genoemd; hoe hoger de risicoscore, hoe slechter de prognose van de patiënt. Het Cox model heeft zich een keizerlijke, onaantastbare status verworven in toepassingen van survivalanalyse, met name in het geneeskundig onderzoek. Het aantal citaties in Web of Science is meer dan 25,000. Ter vergelijking, het revolutionaire artikel over de structuur van DNA van Watson & Crick uit 1953, dat velen van u misschien meer aanspreekt, telt “slechts” 4000 citaties, nog niet één zesde. Cox regressie is geïmplementeerd in vrijwel alle statistische software pakketten, en wordt routinematig, ik zou ook willen zeggen kritiekloos uitgevoerd. In plaats van het gebruik van het Cox model te verantwoorden, is verantwoording nodig als een ander model dan het Cox model gebruikt wordt, ook als dat eigenlijk beter past.

Ik wil nog kort iets zeggen over de voorspelkracht van modellen voor overleving zoals het Cox model. Hoe goed een overlevingsduurmodel discrimineert tussen mensen die kort en lang leven wordt vaak grafisch weergegeven door de patiëntpopulatie in groepen te verdelen aan de hand van hun risicoscore. Het hoogste deel noemt men bijvoorbeeld “hoog risico”, het middelste deel “medium risico” en het laagste deel “laag risico”. Vervolgens presenteert men een figuur van de overlevingscurves van deze drie groepen. Deze drie overlevingscurves liggen dan vaak prachtig uit elkaar (men kan dat overigens naar gelieven manipuleren door de buitenste groepen klein - en daarom extreem - te maken). Een dergelijke manier van presenteren geeft over het algemeen een veel te rooskleurig beeld van de voorspelkracht van het model. Een beter antwoord wordt verkregen door te kwantificeren hoeveel procent van de variatie in overleving wordt verklaard door het model. Dat is standaard bij lineaire regressie en daar zijn we over het algemeen pas tevreden als we 70 of 80% van de variatie van de uitkomst hebben kunnen verklaren. Bij modellen voor overleving valt deze verklaarde variatie vaak ontzettend tegen; we komen meestal niet verder dan 20% of 30%. Cru gezegd: bij het voorspellen van hoe oud u wordt doen we het eigenlijk niet echt veel beter dan een dobbelsteen en beduidend slechter dan octopus Paul bij het laatste WK voetbal. Hoe lang een mens blijft leven, hoe lang het duurt voor een ziekte terugkomt, is gewoon in zichzelf ontzettend variabel en lastig te voorspellen, zelfs met de beste, state-of-the-art statistische methodologie. De neiging bestaat om het voorspellen te verbeteren door enorm veel voorspellers toe te voegen aan het voorspelmodel. Het is niet verstandig dit zomaar te doen omdat het leidt tot overoptimisme: het model zal perfect voorspellen voor de data waarop het model geconstrueerd is, maar zal voor toekomstige, externe data waarschijnlijk van weinig nut zijn. Men noemt dit verschijnsel “overfitting”. Een extreem voorbeeld van overfitting dat mij als Bach-liefhebber erg aanspreekt is het volgende. In het boek “Bach en het getal” van Kees van Houten en Marinus Kasbergen wordt getallensymboliek in het werk van Bach

besproken. De getallensymboliek bestaat uit het positioneren van bepaalde groepen maten of noten in composities van Bach door middel van getallen die met Bach te maken hebben: B=2, A=1, C=3, H=8, samen BACH=14. U ziet, 14 is niet alleen het rugnummer van Johan Cruijff, maar ook het getal van Bach. “Bach en het getal” is zeker een interessant boek, maar er wordt ook beweerd dat Johann Sebastian Bach zijn eigen sterfdatum met getallensymboliek in zijn werk heeft voorspeld. Gezien de slechte voorspelbaarheid van overleving is dat op zijn minst opmerkelijk te noemen. Bovendien, om tot deze opmerkelijke ontdekking te komen zijn er bijzonder veel voorspellers gebruikt - alle mogelijke combinaties van Bach's getallen, zijn werken, de indeling van die werken. Het zou eerder een wonder zijn als Bach zijn eigen sterfdatum niet voorspeld zou hebben. Ik zal hier een nog niet gepubliceerde ontdekking van mijzelf met u delen: luistert u zometeen met aandacht naar het prachtige stuk van Bach dat organist Michiel Ras na afloop van deze rede zal spelen: de prelude in Es groot BWV 552. Daarin heeft Bach namelijk de datum van mijn oratie, 14-10-20.11, voorspeld!

### Multi-state modellen

Ik heb het gehad over het voorspellen van overlevingsduren. Hoe zit het met dynamisch voorspellen? Om te beginnen, de wens om *dynamisch* te voorspellen is zo natuurlijk als het maar zijn kan. De kans dat u de 100 haalt is voor u op dit moment minstens zo actueel als toen u net geboren werd. Bij het berekenen van premies voor lijfrentes gaat men uit van de levensduurverdeling vanaf het moment van afsluiten. Een borstkankerpatiënt is niet alleen geïnteresseerd in haar prognose meteen na een operatie, maar net zo goed na een aantal jaar. Bij dergelijke dynamische voorspellingen komen we in klinische toepassingen al gauw op multi-state modellen, een onderwerp dat mij in het bijzonder weet te interesseren en inspireren. Over dit onderwerp heb ik samen met Ronald Geskus en Marta Fiocco een veel geciteerde tutorial geschreven. Het is voor dit onderwerp ook dat ik enkele jaren geleden een ZonMW TOP subsidie heb gekregen en waar op dit moment Liesbeth de Wreede, Cristian Spitoni en Alina Nicolaie aan werken.

Een toepassingsgebied voor multi-state modellen met een rijke historie is beenmergtransplantatie. Beenmergtransplantatie wordt vaak gebruikt als behandeling voor verschillende soorten leukemie en het idee erachter is om de kwaadaardige kankercellen in het beenmerg uit te roeien en ze te vervangen door normale, gezonde, stamcellen van de patiënt zelf of van een donor. Vooral als deze stamcellen van een donor afkomstig zijn is er het gevaar dat de immuuncellen van de donor niet alleen de resterende leukemiecellen in het beenmerg, maar ook gezonde organen van de patiënt aanvallen, een ongewenste, potentieel dodelijke complicatie die bekendstaat onder de Engelse naam, graft-versus-host disease. Vanaf het moment van transplantatie, aangenomen dat deze aanslaat, kunnen er verschillende klinische gebeurtenissen plaatsvinden in de loop van de tijd. Een graft-versus-host disease kan optreden, de ziekte kan weer terugkeren, dat heet relapse, en de patiënt kan natuurlijk komen te overlijden. Behalve overlijden kunnen deze klinische gebeurtenissen in welke volgorde dan ook eventueel na elkaar optreden (of uitblijven natuurlijk). Onderzoekers op dit gebied zijn geïnteresseerd in het effect van een behandeling en van prognostische factoren op het optreden van de tussenliggende gebeurtenissen of van overlijden. Ze zijn ook geïnteresseerd in hoe de tussenliggende gebeurtenissen overleving beïnvloeden. Dergelijke vragen kunnen beantwoord worden met een multi-state model. De verschillende klinische toestanden van de patiënt, graft-versus-host disease, relapse, overlijden, zijn de “states” in het multi-state model en er worden modellen (bijvoorbeeld Cox modellen) gemaakt voor de transities, de overgangen van één toestand naar een andere. De modellen voor de transities vormen de losse bouwstenen, die moeten nog met cement aan elkaar worden geplakt. Dat cement is de Markov aanname, die in zekere zin het geheugen uitwist: als iemand zich op een bepaald moment in een bepaalde toestand bevindt, is dat het enige dat telt voor de toekomst. Vanuit een dergelijke volledige beschrijving kan men vervolgens voorspellingen doen. Dit kan voor Markov modellen met een mooie wiskundige formule, ontwikkeld door Aalen en Johansen. Als het model niet

Markov is, kan simulatie (wat men in de demografie micro-simulatie noemt) gebruikt worden.

Ik zei al dat beenmergtransplantatie een dankbaar toepassingsgebied is voor multi-state modellen, met name door het werk van statistici als John Klein, Niels Keiding en Per Andersen. Onze afdeling heeft van oudsher al een nauwe relatie met de EBMT, de European Group for Blood and Marrow Transplantation, eerst via Jo Hermans, daarna met Anja van Biezen als statistisch analist en met Ronald Brand, die niet alleen als statisticus veel betekend heeft voor EBMT, maar ook in zijn eigen database toolkit ProMISe de klinische en follow-up data van alle transplantaties binnen EBMT heeft vastgelegd. Op dit moment is Liesbeth de Wreede een belangrijk aanspreekpunt voor consultatie binnen de EBMT. We hebben in mijn groep al verscheidene malen multi-state modellen gebruikt voor de EBMT.

Een belangrijk deel van de ZonMW TOP subsidie bestaat uit het uitwerken van de klassieke benadering van multi-state modellen die ik net geschetst heb, en het heeft geleid, mede door de inzet van Marta Fiocco en Liesbeth de Wreede, tot de **mstate** software. Toch: als je er goed over nadent is de “klassieke” manier om dynamisch te voorspellen in multi-state modellen moeizaam en indirect. Je breekt het multi-state model eerst in stukken, de transities, analyseert elk van de bouwstenen apart en bouwt die vervolgens terug op tot een geheel om tot de gewenste voorspelling te komen. Diegenen onder u met een wiskundige achtergrond kennen ongetwijfeld de volgende grap: “Probleem 1. Je hebt een lege waterkoker, een kraan, een theepot en een theezakje. Hoe zet je een pot thee? Antwoord: vul de waterkoker met water uit de kraan, breng het aan de kook, schenk het kokende water in de theepot met een theezakje erin en klaar is kees. Probleem 2. Je hebt een waterkoker, reeds gevuld met water, een kraan, een theepot en een theezakje. Hoe zet je een pot thee? Antwoord: gooi het water weg, dan is het probleem tot het vorige gereduceerd”. Dat klinkt niet erg praktisch. Toch is dit water weggoien en



de waterkoker weer vullen precies wat we doen in de klassieke benadering. Maar als je een stap verder bent in het proces kun je toch beter vandaaruit verder gaan dan teruggaan naar het begin? Statistici zijn daarom op zoek gegaan naar directere manieren om dynamisch te voorspellen en één van de belangrijke nieuwe ontwikkelingen op dit gebied is landmarking.

### **Landmarking**

De oorsprong van landmarking is wel interessant om te vermelden. Het gaat terug tot een artikel van James Anderson, Kevin Cain en Richard Gelber in 1983 in de eerste jaargang van het inmiddels toonaangevende oncologische vaktijdschrift *Journal of Clinical Oncology*. Het artikel gaat over correcte en incorrecte statistische methoden voor het probleem om het effect van “respons op chemotherapie” op overleving te analyseren. Tijd wordt gemeten vanaf de start van chemotherapie en het duurt enige tijd voordat respons op chemotherapie optreedt, soms is er ook geen respons. Een veelgebruikte manier om dergelijke data te analyseren is de volgende: maak twee groepen, één van responders, één van non-responders, en vergelijk overleving van deze twee groepen vanaf start chemotherapie tot overlijden. Er zijn tenminste twee problemen met deze analyse. Ten eerste: het zou kunnen zijn dat patiënten met bepaalde karakteristieken die gunstig zijn voor overleving ook een grotere kans hebben op respons. Dat betekent dat de gevonden associatie niet per se causaal is, met andere woorden dat langere overleving niet veroorzaakt wordt door de respons op de behandeling. Het tweede punt is subtieler: we moeten niet vergeten dat deze groepsindeling, responders versus non-responders, anders is dan andere covariaten, zoals geslacht, primaire behandeling en tumorgrootte. Het belangrijke verschil zit hem in het feit dat de indeling in het begin van de behandeling nog helemaal niet bekend is. Pas in de loop van de tijd wordt duidelijk of een patiënt in de responder of in de non-responder groep terecht komt. Een potentiële responder wordt alleen tot de responder groep gerekend als hij niet is overleden voor de respons. In

feite zijn de responders dus een tijdlang onsterfelijk; ze kunnen niet dood zijn gegaan voor hun respons, anders zaten ze in de andere groep. De resulterende onzuiverheid in de vergelijking tussen responders en non-responders heet daarom wel in het Engels “immortal time bias” en leidt tot een overschatting van het effect van respons op chemotherapie op overleving. Ditzelfde probleem, waar een groepsindeling pas later in de tijd bepaald wordt, komt voor in allerlei gedaanten: het effect van een recidief op overleving bij kanker, het effect van het falen van een niertransplantatie op survival, het effect van het therapietrouw zijn of van het krijgen van bepaalde bijwerkingen op relapse, en helaas wordt in veel artikelen in de medische literatuur nog steeds de bovengenoemde, verkeerde, statistische methodologie gebruikt. In dergelijke gevallen zouden andere statistische methoden zoals landmarking gebruikt moeten worden.

Het essentiële punt is dat je in een survivalanalyse geen groepsindeling mag maken op grond van iets dat nog moet gebeuren. Hoe kan je dit dan voorkomen? Welnu, door verleden en toekomst strikt te scheiden. Dat is precies wat landmarking doet. Op een bepaald moment in de tijd, het landmark tijdstip, mag men wel in de toekomst kijken naar overleving, maar men moet dan een groepsindeling, responders versus non-responders, maken op grond van wat daarvóór gebeurd is. Iedereen die is overleden voor het landmark tijdstip telt niet mee in deze analyse. Hans van Houwelingen heeft het idee van landmarking nieuw leven ingeblazen door het te gebruiken voor dynamisch voorspellen. Laten we het voorbeeld nemen van de vrouw met borstkanker waar ik deze rede mee begon. Zij is vier jaar na de behandeling in leven en ziektevrij. We kennen van haar ook een aantal belangrijke risicofactoren zoals grootte van de tumor, lymfeklieren en dergelijke. We willen op dat moment weten wat haar kans is om na 5 jaar nog in leven te zijn; we hebben een horizon van 5 jaar. Als we een enorme database hadden van vrouwen met borstkanker konden we daaruit eenvoudig een selectie maken van vrouwen met de gewenste

risicofactoren die na 4 jaar nog in leven zijn zonder recidief of uitzaaiingen. Deze selectie zou je een landmark dataset kunnen noemen. Vervolgens konden we in deze selectie dan eenvoudig tellen welk percentage vijf jaar later nog in leven is. Dichter bij de data is niet mogelijk, lijkt mij. Er komen totaal geen modelveronderstellingen aan te pas, het is simpel turven. Natuurlijk hebben we in het echt te maken met censurering en hebben we ook geen oneindig grote database tot onze beschikking. Daarom komen we er niet onderuit om met modellen te werken. Toch staat deze landmarking procedure veel dichter bij de data dan de klassieke benadering van “breuk in stukjes en bouw het weer op”. Het levert simpele, directe voorspelmodellen op en is vooral goed toepasbaar bij covariaten waarvan ofwel de *waarde* ofwel het *effect* met de tijd verandert. Dynamisch voorspellen met landmarking staat eigenlijk nog maar in de kinderschoenen. Hans van Houwelingen publiceerde in 2007 zijn landmark predictieartikel. In 2008 volgde een artikel van Hans van Houwelingen en mijzelf waarin landmarking voor het eerst werd voorgesteld als alternatief voor de klassieke benadering bij dynamisch voorspellen in multi-state modellen. Op dit moment gebruikt mijn AIO Alina Nicolaie landmarking voor dynamisch voorspellen in competing risks. Ik verwacht dat landmarking veel meer aandacht zal krijgen in de toekomst. Hans van Houwelingen en ik hebben samen een boek geschreven, “Dynamic Prediction in Clinical Survival Analysis”, waar landmarking een prominente rol speelt. Ik ben uiteraard erg trots op dit boek; het zal nog dit jaar bij Chapman & Hall verschijnen. Bovendien zal volgend jaar tijdens de International Biometric Conference in Kobe, Japan, een door Hans en mij georganiseerde invited session gewijd zijn aan landmarking.

Dat is allemaal erg leuk en spannend natuurlijk, maar het zou mij nog meer waard zijn als dit alles ook in de praktijk gebruikt werd. Ik richt mij daarom nu tot de medische collegae in de zaal: voordat u vanmiddag hierheen kwam was u zich er waarschijnlijk nog niet van bewust, maar natuurlijk wilt u na dit verhaal ook dynamisch voorspellen. Voor u is het ook belangrijk om prognoses, kansen op overleving, op recidief te kunnen

geven, niet alleen meteen na behandeling maar vooral ook later in het behandeltraject. “I have a dream.” Mijn droom is om zo’n dynamisch voorspelmodel daadwerkelijk te ontwikkelen, te implementeren én te gebruiken binnen het LUMC. Zo kunnen we de vraag van de vrouw waar ik mijn oratie mee begon beantwoorden. Zij was vier jaar ziektevrij; hoe groot is de kans dat zij over 5 jaar nog steeds ziektevrij en in leven is? Bent u benieuwd naar het antwoord? Het is te vinden in ons boek “Dynamic Prediction in Clinical Survival Analysis”, en weet u wat, u hoeft het boek niet eens open te slaan. De kans is 89% en hij is nota bene af te lezen uit de grafiek op de voorkant van het boek.

### Consultatie

Ik heb dynamisch voorspellen tot centrale thema van mijn oratie gemaakt, enerzijds omdat het één van de belangrijkste onderwerpen is van mijn eigen onderzoek, anderzijds omdat het nog onontgonnen terrein is in de medische vakliteratuur. Ik heb het gehad over mijn eigen onderzoek; ik wil besluiten met zeer kort iets te zeggen over consultatie en onderwijs.

Consultatie, het bijdragen aan medisch wetenschappelijk onderzoek, vooral binnen het LUMC, is in tijd gemeten mijn voornaamste bezigheid. Ik prijs mijzelf gelukkig met de samenwerking die ik over de jaren heb opgebouwd met afdelingen binnen het LUMC die zeer actief zijn in onderzoek, zoals de afdeling Heelkunde en het Datacenter aldaar. Cock van de Velde verdient hier absoluut een speciale vermelding als hoofdonderzoeker van baanbrekende nationale en internationale studies waaronder de Dutch Gastric Cancer Trial, de TME en de TEAM trial. Onze samenwerking is tot nu toe zeer vruchtbaar geweest en ik heb grote waardering voor het vertrouwen dat ik van hem geniet. Ik kan hier onmogelijk al mijn consultatie contacten noemen, maar ik wil zeker de afdelingen Oncologie (Hans Nortier, Corrie Marijnen, Carien Creutzberg), Urologie (Rob Pelger, Henk Elzevier en Petra Voorham) en de sectie Moleculaire Epidemiologie binnen onze eigen afdeling (Eline Slagboom en Bas Heijmans) niet

onvermeld laten. Ook zijn de contacten met het EORTC en het EBMT voor mij waardevol. Tenslotte wil ik nog het NIDI noemen, het Nederlands Interdisciplinair Demografisch Instituut, tot voor kort onder leiding van Frans Willekens, tegenwoordig van Leo van Wissen. Ten eerste ben ik via deze personen en instanties nauw betrokken bij interessante en belangrijke studies, zoals de al eerder genoemde heekkunde studies, de PORTEC studies en de Hongerwinter studie. Bovendien geeft het wetenschappelijk onderzoek daar relevante statistische problemen om aan te werken en behoedt het mij voor het gruwelbeeld van “de statistische techniek op zoek naar een toepassing”. Ik kijk vol verwachting en vertrouwen uit naar toekomstige samenwerking met deze personen, afdelingen en instanties.

### Onderwijs

Hieraan zitten voor mij twee aspecten. Ten eerste het onderwijs aan de medische faculteit. Geachte studenten van de Medische Faculteit: niet gevreesd, de arts hoeft van mij geen statisticus te worden. Het aanleren van statistische methodes is vooral belangrijk om gevoel te krijgen voor de rol van toeval in het totstandkomen van data, in laatste instantie pas om al die statistische toetsen met SPSS te kunnen uitvoeren. Het belangrijkste doel is voor mij dat toekomstige artsen en biomedische wetenschappers leren nadenken over onderzoek, een kritische houding ontwikkelen ten opzichte van gepubliceerd medisch onderzoek van anderen *en*, indien van toepassing, van eigen onderzoek. Het is altijd moeilijk afstand te nemen van je eigen onderzoek, er objectief naar te kijken, je niet te laten leiden door wat je hoopt te zien en denkt al te weten, maar door wat de data je eigenlijk vertellen.

Het tweede aspect betreft onderwijs in de nog jonge master Statistical Science. Voor mij is dit een belangrijke ontwikkeling. Naast dat het gewoon leuk is om meer inhoudelijk les te geven in de statistiek heeft deze opleiding ook een belangrijke functie om in Nederland een gezonde toevoer van geschoolde statistici te garanderen. Het onderwijs in de wiskunde op de

middelbare school is uitgehold en er is helaas weinig animo voor bèta vakken op de middelbare school en het hoger onderwijs. Statistiek heeft zich in de laatste decennia een belangrijke positie verworven in het medisch wetenschappelijk onderzoek en in de toekomst zal het belang van de statistiek waarschijnlijk alleen maar groeien. Het zou doodzonde zijn als er dan geen mensen zijn die het vak kunnen uitoefenen. Om de uitdagingen aan te gaan waar het medisch onderzoek ons voor stelt is een goede opleiding tot allround statisticus vereist en deze master voorziet daarmee in een schreeuwende behoefte.

### Dank

Dames en heren, ik wil graag besluiten met enige woorden van dank.

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC en van het Bestuur van Divisie 5: ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen dat u toont door deze benoeming als hoogleraar.

Medewerkers van de afdeling Medische Statistiek en Bioinformatica, in het bijzonder de sectie Medische Statistiek, dank voor jullie levendigheid en gezelligheid. Jullie zorgen ervoor dat ik elke ochtend met plezier op de fiets stap en fluitend en zingend door de gang loop.

Hooggeleerde Stijnen, beste Theo, jou wil ik graag in het bijzonder bedanken voor het feit dat je deze positie mogelijk hebt gemaakt en voor de steun die ik hierin van jou mocht ontvangen.

Mijn survivalgroepje: Alina, Cristian, Liesbeth en Marta, ik heb erg veel plezier in onze survival lunches en in de vele discussies daarbuiten. Werken met jullie is eigenlijk ook een dynamische survivaltocht, een waar we samen heel veel leren.

Dan wil ik nog twee voor mij zeer belangrijke leermeesters bedanken. Beiden behoren op hun gebied tot de absolute wereldtop. Ik heb ontzettend gebouft dat ik hen op mijn pad heb getroffen.

Hooggeleerde van Zwet, beste Willem, door jou ben ik in de wetenschap terecht gekomen en je hebt me overtuigd van

het nut van en het plezier in onderzoek. Van de Edgeworth ontwikkelingen en Hoeffding decomposities maak ik geen gebruik meer. Wel zijn de wiskundige, abstracte manier van denken die ik van jou geleerd heb nog steeds van onschatbare waarde.

Hooggeleerde Van Houwelingen, beste Hans, van jou heb ik echt enorm veel geleerd. Ik ben dan niet bij je gepromoveerd, maar ik beschouw mezelf toch als één van je studenten; je noemde mij zelf ook ooit “adoptiekind”. Daar ben ik trots op. De manier waarop je inhoud en toepassing, intuïtie en inzicht combineert zijn voor mij een groot voorbeeld. Ons boek is voltooid, maar ik hoop dat onze samenwerking nog lang niet voorbij is en dat ik nog veel van je mag leren.

Tot slot mijn familie. Mijn overleden vader en mijn moeder die hier gelukkig wel is: ruimte geven is altijd belangrijk voor jullie geweest. Ik ben jullie dankbaar voor het feit dat jullie mij mijn eigen weg hebben laten kiezen, als enige bèta in een familie van hardcore alfa’s. Dan mijn eigen gezin: jullie ben ik dankbaar voor alles wat niets met werk te maken heeft. Lieve Berbele, Hylkia en Jochem, ik geniet vreselijk van jullie en ik vind het geweldig te zien hoe jullie je ontwikkelen tot bijzondere en originele kinderen. Dat papa af en toe met zijn gedachten heel ergens anders is hoort er gewoon bij. Lieve Wendel, je hebt het druk genoeg met die drie daar, vooral als ik weer eens weg ben, maar je bent er altijd, als vanzelfsprekend, voor mij. Dat is onbetaalbaar. Heel veel dank voor je steun en liefde.

Ik heb gezegd.

## References

- Anderson, J. R., Cain, K. C. & Gelber, R. D. (1983), 'Analysis of survival by tumor response', *Journal of Clinical Oncology* 1, 710-719.
- Cox, D. R. (1972), 'Regression models and life-tables', *Journal of the Royal Statistical Society - Series B* 34, 187- 220.
- Graunt, J. (1662), Natural and political observations made upon the bills of mortality, in 'The World of Mathematics', Vol. 3, Simon and Schuster, New York, pp. 1421-1436.
- Halley, E. (1693), An estimate of the degrees of the mortality of mankind, drawn from curious tables of the births and funerals at the city of Breslaw; With an attempt to ascertain the price of annuities upon lives, in 'The World of Mathematics', Vol. 3, Simon and Schuster, New York, pp. 1437-1447.
- Van Houten, K. & Kasbergen, M. (2007), *Bach en het getal*, Walburg Pers, Zutphen.
- 12 Van Houwelingen, H. C. (2007), 'Dynamic prediction by landmarking in event history analysis', *Scandinavian Journal of Statistics* 34, 70-85.
- Van Houwelingen, H. C. & Putter, H. (2008), 'Dynamic predicting by landmarking as an alternative for multi-state modeling: an application to acute lymphoid leukemia data', *Lifetime Data Analysis* 14, 447-463.
- Van Houwelingen, H. C. & Putter, H. (2011), *Dynamic Prediction in Clinical Survival Analysis*, Chapman & Hall, Boca Raton.
- Putter, H., Fiocco, M. & Geskus, R. (2007), 'Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models', *Statistics in Medicine* 26, 2277-2432.
- De Wreede, L. C., Fiocco, M. & Putter, H. (2010), 'The mstate package for estimation and prediction in non- and semi-parametric multi-state and competing risks models', *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 99, 261-274.





## PROF.DR. H. PUTTER



Augustus 1989    Doctoraal Wiskunde (afstudeerrichting statistiek), Rijksuniversiteit Leiden  
November 1994    PhD in mathematische statistiek, Rijksuniversiteit Leiden

Promotor: Prof. Dr. W. R. van Zwet  
Titel PhD thesis: Consistency of Resampling Methods

1989-1994    OIO, Rijksuniversiteit Leiden  
1995-1996    Post-doc, Universiteit van Amsterdam  
1996-1997    Universitair docent (UD), Vrije Universiteit, Amsterdam:  
1997-1998    Postdoctoral fellowship, European Union Network for Spatial Statistics, Statistical Laboratory, University of Cambridge  
1998-2000    Biostatisticus, National AIDS Therapy Evaluation Center (NATEC), Amsterdam Medisch Centrum (AMC)  
2000-2007    Biostatisticus (UD), Afdeling Medische Statistiek en Bio-informatica, Leids Universitair Medisch Centrum  
2007-2010    Biostatisticus (UHD), Afdeling Medische Statistiek en Bio-informatica, Leids Universitair Medisch Centrum  
2010-heden    Hoogleraar Longitudinale Data Analyse, Afdeling Medische Statistiek en Bio-informatica, Leids Universitair Medisch Centrum



Universiteit Leiden