

# Valt het zwaard (nogmaals)?

## Prognostische modellen en het voorspellen van heramputatie bij patiënten met een diabetische voet

B. Hengeveld \*

Amputatie van een lichaamsdeel is een zeer ingrijpende gebeurtenis in het leven van patiënten. Bij een aanzienlijk deel van hen is heramputatie nodig vanwege het uitblijven van wondgenezing aan de stomp. Betman en collega's ontwikkelden een prognostisch (voorspellend) model voor amputatiefrequentie bij patiënten met een diabetisch ulcus aan de voet (1). In dit WCS Nieuws artikel wordt ingegaan op prognostische modellen in het algemeen en de publicatie van Betman et al. in het bijzonder.

### Epidemiologie

Volgens de 'Richtlijn Diabetische Voet' werd in 2015 ongeveer drieduizendmaal een deel van een been geamputeerd ten gevolge van een diabetisch ulcus (2). 'Richtlijn Amputatie en prothesiologie onderste extremiteit' spreekt van 3.300 amputaties van de onderste extremiteit, exclusief teenamputaties. Patiënten met arterieel vaatlijden, al dan niet in combinatie met diabetes, maken 90 - 95% van deze groep uit. Het merendeel was man en ouder dan 65 jaar (3). Fortington et al. vonden bij Nederlandse diabetespatiënten een twaalfmaal zo groot risico op amputatie aan de onderste extremiteiten (heramputaties werden niet meegeteld) (4). Onderzoek in andere delen van de Westerse wereld laten vergelijkbare cijfers zien, met duidelijke etnische verschillen binnen landen (5-7). Na een amputatie is er een aanzienlijk risico op falen van de amputatie (8). Zowel bij ipsilateraal (hetzelfde been) als contralateraal (het andere been) is (her)amputatie regelmatig nodig (8-11). Hierbij is het niveau van amputatie van belang: meer distale amputaties hebben een hoger risico op ipsilaterale heramputatie (9-11). Mortaliteit laat een omgekeerd verband zien: patiënten met meer proximale amputaties overlijden gemiddeld eerder, maar deze patiënten hebben ook vaker ernstige comorbiditeiten (11,12). Dat diabetes en (her)amputaties hand in hand gaan is duidelijk. Maar hoe bepaalt men welke diabetespatiënt het grootste risico loopt op het doormaken van een heramputatie? Het maken van een prognostisch model kan daarbij uitkomst bieden.

*Prognose doet een voorspelling over een uitkomst na een bepaalde tijd (bijvoorbeeld genezing of amputatie).*

### Prognostische modellen

Prognose, het verloop van een gezondheidstoestand gedurende een bepaalde tijd, is een van de pijlers van medische zorg naast diagnose en behandeling (13). Diagnose en prognose samen zijn van groot belang bij het kiezen van de juiste behandeling. Hoewel prognose en diagnose nauw aan elkaar verwant zijn, zijn er ook duidelijke verschillen. Diagnose houdt zich bezig met het vaststellen van de situatie op dat moment (bijvoorbeeld een diabetisch ulcus). Prognose doet een voorspelling over een uitkomst na een bepaalde tijd (bijvoorbeeld genezing of amputatie). Onderzoek naar prognose is daarom bij uitstek longitudinaal: het volgen van mensen gedurende een bepaalde periode (figuur 1).

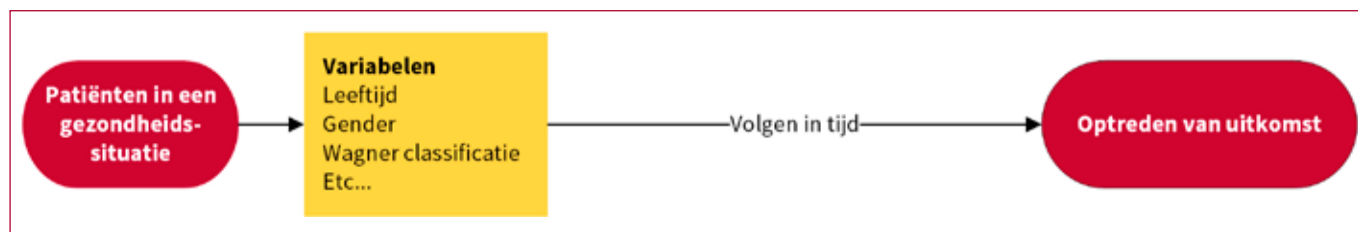
Onderzoek naar prognose wordt door verschillende auteurs enigszins verschillend onderverdeeld, maar grofweg zijn er vier gebieden:

1. beschrijven van globale prognose,
2. bepalen van specifieke prognostische factoren,
3. ontwikkelen, valideren en praktijktesten van prognostische modellen met specifieke factoren,
4. bepalen van voorspellers van behandelingseffect (13,14).

Bij het maken van hun prognostisch model probeerden Betman et al. uit te vinden welke variabelen samen de beste voorspelling geven van een heramputatie op termijn. We spreken dan van een multivariabel model. Vrijwel alle prognostische modellen zijn multivariabel, aangezien er weinig voorspellende factoren zijn die in hun eentje een zuivere schatting kunnen geven.

### Ontwikkeling en validatie van een prognostisch model

Het maken van een prognostisch model bestaat uit de



Figuur 1. Schematische weergave verzamelen data voor prognostisch onderzoek. Patiënt 1 ondergaat gedurende de follow-up drie amputaties, patiënt 2 ondergaat één amputatie.

ontwikkeling en de validatie van het model. Tijdens de ontwikkeling worden van een groep patiënten gegevens verzameld waarvan men denkt dat ze kunnen bijdragen aan het voorspellen van de prognose. Deze keuze voor variabelen kan geschieden op basis van klinisch redeneren, literatuuronderzoek, kosten, of simpelweg beschikbaarheid in reeds bestaande datasets. Vervolgens worden de patiënten gedurende een tijd gevolgd (follow up). Deze tijd moet lang genoeg zijn voor een zinvolle verwachting dat de uitkomst waarin men geïnteresseerd is zal optreden, zoals een (her)amputatie. Als de follow up tijd verstreken is, kan met behulp van diverse statistische technieken bekeken worden welke eigenschappen binnen de groep patiënten correleren met het optreden van zo'n uitkomst.

*Onjuiste ontwikkeling van een model geeft een groot risico op 'overfitting': het model lijkt heel goed te presteren, maar dat betreft in werkelijkheid slechts kunstmatige precisie in de populatie waarin het model is ontwikkeld.*

Voor de ontwikkeling van een goed predictiemodel zijn er voldoende verschillende patiënten nodig. Een groep patiënten waarin iedereen een heramputatie ondergaat, zal ons namelijk weinig kunnen vertellen over wat daar aan heeft bijgedragen. Evenzo zal een groep patiënten waarin helemaal geen heramputaties optreden ons ook niets kunnen vertellen. Anders gezegd: het aantal uitkomsten moet voldoende groot zijn voor het aantal eigenschappen van patiënten dat men heeft gemeten: dit noemt men het aantal events per variable (EPV). Een bekende vuistregel is dat er per variabele in het model minimaal tien events moeten optreden. Deze vuistregel moet echter met enige scepsis worden bekeken (15). Een andere benadering wordt gegeven door Riley et al. die het volgende voorbeeld geven: indien er 0,1 events (bijv. amputaties) per persoonsjaar gedurende de follow-up worden verwacht, moet de totale onderzoeksgrootte 2.366 persoonsjaren zijn, om zeker te

kunnen zijn van een marge van  $\leq 0,05$  rondom een schatting van een tienjaars uitkomstwaarschijnlijkheid van 0,63. (16)

Onjuiste ontwikkeling van een model geeft een groot risico op 'overfitting': het model lijkt heel goed te presteren, maar dat betreft in werkelijkheid slechts kunstmatige precisie in de populatie waarin het model is ontwikkeld.

### Validatie

Bij de ontwikkeling van een model is het dus nog niet zeker of het ook daadwerkelijk werkt. Het model moet gevalideerd worden. Dat wil zeggen dat bekeken moet worden of het model ook voor andere patiënten dan de in het onderzoek geïncorporeerde patiënten toepasbaar is en zo ja, hoe goed het presteert in een bepaalde groep patiënten. Dat een model gevalideerd is, wil dus niet zeggen dat het ook toepasbaar is op alle patiënten.

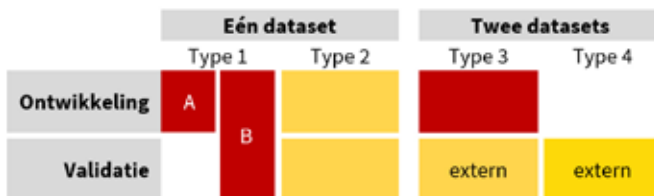
### Kalibratie en discriminerend vermogen

Van een ontwikkeld model zijn de kalibratie en het discriminerend vermogen van groot belang. Kalibratie betreft de overeenstemming tussen de voorspellingen van de uitkomst van het model en de geobserveerde uitkomsten. Van Calster et al. geven aan dat gestreefd zou moeten worden naar kalibratie waarbij in een groep patiënten met eenzelfde risico, dat risico in die groep moet worden teruggezien: stel dat er tien patiënten zijn met 10% kans op een amputatie, dan moet in die groep ook één amputatie optreden. Dit wordt 'moderate calibration genoemd' en is een voorwaarde om een model geen schade te laten veroorzaken in de klinische praktijk (17,18).

Het discriminerend vermogen van een model betreft de mate waarin het model onderscheid kan maken tussen degenen die wel en die niet de uitkomst zullen gaan meemaken. Het discriminerend vermogen wordt vaak uitgedrukt met de concordantie-index, of kortweg c-index. Bij een uitkomst die slechts twee waarden kan hebben, bijvoorbeeld wel of geen heramputatie, spreken we van een binaire uitkomst. Bij een binaire uitkomst geeft de c-index de waarschijnlijkheid weer dat een willekeurige patiënt met een heramputatie een hogere door het model voorspelde kans heeft op heramputatie dan een patiënt die geen heramputatie heeft doorgemaakt (14).

## Eén of meerdere datasets?

Ontwikkeling en validatie kunnen in één of meerdere datasets gebeuren. Moons et al. beschrijven vier typen validatie-onderzoek (14) (figuur 2). In type 1 vindt er alleen ontwikkeling plaats (type 1A) of wordt dezelfde data gebruikt voor ontwikkeling en validatie (type 1B). Na de ontwikkeling wordt er dan gekeken hoezeer het model overeenstemt met de uitkomsten van iedere patiënt in de dataset. Hierbij kan een al te rooskleurig beeld ontstaan van het model (19). Met behulp van speciale technieken (zoals 'bootstrapping') kan er echter een zuiverder beeld worden gekregen van het model. Men spreekt bij type 1 ook wel van interne validatie. Ontwikkeling en validatie lopen in elkaar over: met name interne validatie kan ook worden beschouwd als onderdeel van de ontwikkeling van een model.



Figuur 2. Ontwikkeling en validatie van een prognostisch model met één of meerdere datasets.

In type 2 wordt er ook één dataset gebruikt voor validatie en ontwikkeling, maar nu wordt de dataset in tweeën gedeeld (split-sample validation). Dit kan volledig willekeurig ('random', type 2a) of op basis van bijvoorbeeld tijd of een behandelcentrum (type 2b). Zeker bij kleinere samples hebben type 1b onderzoeken met moderne bootstrapping-technieken de voorkeur boven type 2a in het algemeen en type 2b als door het opdelen van de dataset de onderzoekspopulatie erg afneemt (19,20). Cross-validatie is een andere mogelijkheid: hierbij worden uit de dataset telkens één of meer patiënten gehaald, waarna het model wordt opgebouwd op basis van de resterende patiënten, om vervolgens de accuratesse te testen op de patiënten die uit de dataset zijn gehaald. Deze stappen worden diverse keren herhaald (tot enkele honderden keren) om een gemiddelde van de prestaties van het model te verkrijgen. Bij gebruik van meer dan één dataset wordt de ontwikkeling in een dataset gedaan, waarna validatie volgt in een andere dataset, bijvoorbeeld uit een ander onderzoek (type 3). Ook kan een onderzoek zich enkel richten op validatie van een model (type 4). Er is bij type 2b, 3 en 4 sprake van externe validatie.

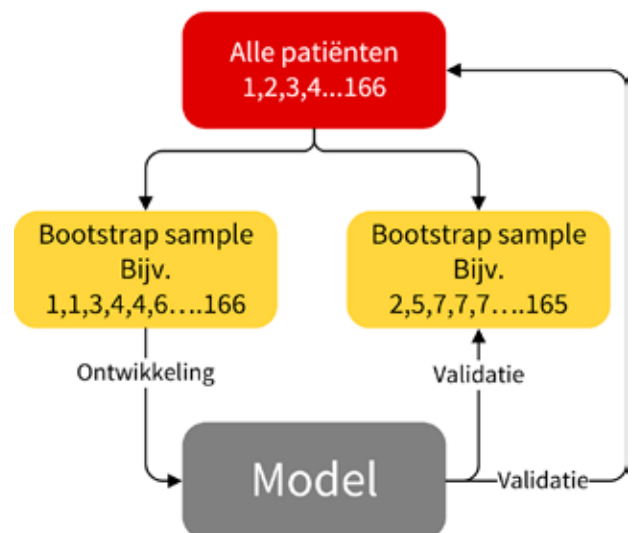
Een combinatie van interne en externe validatie is ook mogelijk en zelfs wenselijk bij de ontwikkeling van een model (20).

Idealiter wordt een model ontwikkeld en extern gevalideerd met behulp van datasets met voldoende events. Voor

externe validatie zijn tweehonderd events of meer wenselijk (21). Alle onderzoeken dienen te worden gepubliceerd en de uitkomsten ervan samengevat in systematische reviews. Tenslotte wordt de impact van het model op de praktijk getest, bij voorkeur in een gerandomiseerde trial (13,14,22-24). Het maken (en testen) van dergelijke modellen is dus bepaald geen sinecure.

## Bootstrapping

Bij bootstrappen wordt er uit de totale dataset van alle patiënten een steekproef (sample) gehaald, zodanig dat de hoeveelheid personen in de sample gelijk is aan de totale dataset. Hiervoor is het nodig dat geselecteerde patiënten weer worden 'teruggelegd' in de populatie. Dit betekent dat sommige patiënten meerdere keren kunnen voorkomen in de bootstrap sample, terwijl anderen er niet in voorkomen. In figuur 3 wordt bijvoorbeeld patiënt 1 tweemaal opgenomen in de bootstrap sample en patiënt 2 wordt overgeslagen. Vervolgens zijn er verschillende mogelijkheden. Zo kan op basis van de bootstrap sample een model worden ontwikkeld, welke getest wordt op de originele dataset (om het 'optimisme' door overfitting van het model te bepalen), of op een andere bootstrap sample. De stappen in het bootstrap proces worden altijd vele (honderden of zelfs duizenden) malen herhaald. Op deze manier kan er meestal een meer zuivere interne validering plaatsvinden dan wanneer er gebruik wordt gemaakt van alle data tegelijk, of een split-sample validation.



Figuur 3. Schematische weergave van een mogelijk bootstrap proces voor modelontwikkeling en validatie.

## Het lezen van publicaties over prognostische modellen

De laatste jaren is er toenemende aandacht voor onderzoek naar prognose (13). Dat is niet zonder noodzaak: het is gebleken dat onderzoek naar prognostische modellen sterk in aantallen toeneemt, maar vaak van magere kwaliteit is, er sprake is van publicatie- en reportingbias en slechte statistische analyses. Van replicatie en externe validatie is lang niet altijd sprake en als het gebeurt is de kwaliteit vaak slecht. Hierdoor blijft de daadwerkelijke prestatie van veel modellen onduidelijk (24–27). Martens et al. geven aan dat het niet per se erg is dat modellen vaak niet extern gevalideerd zijn: velen zijn het (nog) niet waard en zouden daarom ook zeker nog niet in de praktijk toegepast moeten worden (28). Een slecht functionerend model kan ernstige nadelige effecten kan hebben op patiënten. Het onterecht voorspellen van een slechte prognose voor heramputatie, met bijbehorende behandeling, stelt patiënten nodeloos bloot aan meer verminkende operaties. Ook het lezen van publicaties over prognostische modellen is dus geen sinecure.

Een uitgebreide set van indicatoren voor een publicatie over ontwikkeling en/of validatie van een prognostisch model is de Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD) (14). Daarnaast is er de Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool (PROBAST) checklist om het risico op systematische vertekening (bias) bij modelontwikkeling en -validatie te bepalen (29). In het bekende boek 'Inleiding in Evidence Based Medicine' geven Offringa et al. aan dat bij de beoordeling van een prognostisch onderzoek de validiteit, het belang en de toepasbaarheid moeten worden bepaald. (30) We kunnen deze handvatten gebruiken als leidraad om publicaties over prognostisch onderzoek te analyseren.

## Het onderzoek van Betman et al.

Betman et al. geven aan dat ze de eerste zijn die zich specifiek richten op de prognose van heramputatie bij patiënten met een diabetisch ulcus. Onderzoeken naar factoren die van invloed zijn op heramputatie in ruimer gedefinieerde groepen zijn eerder uitgevoerd (12). In hun onderzoek analyseerden Betman et al. gegevens van 166 patiënten (115 mannen en 51 vrouwen) die tussen 2007 en 2013 voor een diabetisch voetulcus werden verwezen naar de klinieken waar de auteurs werkzaam zijn.

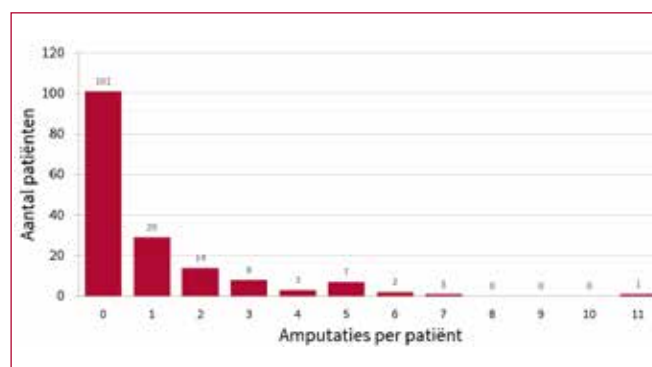
Onder een diabetisch voetulcus werden wonden onder de enkel verstaan. 87 patiënten (52,4%) werden gedurende de gehele looptijd van het onderzoek gevolgd. De gemiddelde tijd dat patiënten werden gevolgd was 4,2 jaar (totaal aantal gevolgde persoonsjaren: 697,2). Er overleden 64 (38,6%) patiënten. Vijftien patiënten (9%) vielen uit door loss to follow-up. Verzameling van data gebeurde retrospectief, dat wil zeggen dat ze uit reeds vastgelegde

dossiers werden gehaald. In totaal werden volgens de auteurs veertig verschillende baseline gegevens vastgelegd. Daarvan worden er 32 beschreven in de tekst.

Frequentie van amputatie werd bepaald tot en met 2017, samen met amputaties en ulcera die vóór inclusie in het cohort waren opgetreden. De auteurs maakten daarbij onderscheid in amputatie onder de enkel (minor amputation) en daarboven (major amputation). Heramputatie werd gedefinieerd als iedere amputatie op een meer proximale niveau. De auteurs onderscheidden tussen amputaties onder (minor amputation) en boven (major amputation) de enkel.

In totaal vonden er bij 65 patiënten 158 amputaties plaats: 123 maal een amputatie onder de enkel en 35 maal daarboven. Van de 65 patiënten ondergingen er 29 (15,7%) één amputatie en hadden 36 (21,7%) patiënten twee of meer amputaties nodig (figuur 4). Gemiddeld ondergingen de patiënten 0,059 amputaties per jaar en traden er 93 heramputaties op.

Van de 101 patiënten die tijdens de follow up geen amputatie ondergingen, hadden er 15 (14,8%) een amputatie in de voorgeschiedenis. In de groep mensen met één of meer amputaties hadden 36 personen (55,4%) een amputatie in de voorgeschiedenis.



Figuur 4. Aantallen amputaties per patiënt en de frequentie ervan in het onderzoek van Betman et al.

## Statistische analyse

Om het model te ontwikkelen voerden de auteurs de volgende stappen uit:

1. Bepalen van correlatie tussen iedere variabele afzonderlijk en amputatie (univariabele analyse).
2. Variabelen die in stap 1 statistisch significant correleerden, werden in een poisson regressieanalyse opgenomen. Hierbij werd een 'forward selection' methode gevolgd: men begint dan met de variabele die het sterkst correleert en voegt vervolgens telkens een variabele aan het model toe, waarbij het opnieuw wordt doorgerekend. De variabele blijft behouden als deze aan bepaalde voorwaarden voldoet (multivariabele analyse).

Op deze manier werden vier factoren gevonden die geassocieerd waren met amputatiefrequentie: perifere arterieel vaatlijden (PAV), Wagner classificatie, teendruk (in mmHg) en monofilament testen. Tezamen verklaarden deze factoren 10,5% van de variantie in het model. ( $r=0.324$ ,  $P < 0.001$ ).

**Tabel 1. scores behorende bij de 4 variabelen en hun indeling.**

Variabele	score
Wagner graad 3-5	0,623
Wagner graad 0-2	0
PAV 3 (arteriële calcificatie)	0,624
PAV 2 (ernstig)	0,315
PAV 1 (mild)	0,824
PAV 0 (geen PAV)	0
Teendruk (mmHg)	-0,008
Monofilament test abnormaal	1,188
Monofilament test normaal	0

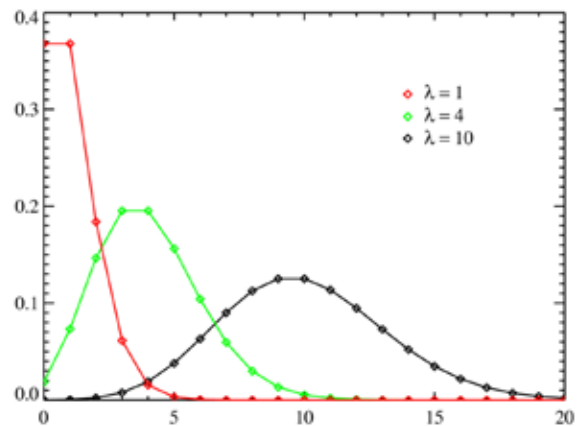
De totaalscore wordt bepaald door het optellen van de afzonderlijke scores. Hierbij wordt de teendruk in mmHg vermenigvuldigd met -0,008. Een hogere score is een slechtere prognose. De gemiddelde totaalscore van de patiënten was -0,48; 82,3% scoorde tussen -2,0 en 1,0.

### Beschouwing

Zijn de uitkomsten van het onderzoek bruikbaar voor de huidige praktijk? Betman et al. stellen dat het kiezen van het amputatieniveau een complex proces is, maar dat hun model als een hulpmiddel kan dienen om patiënt en chirurg te ondersteunen bij de moeilijke keuze. Niettemin stellen ze tegelijkertijd ook dat hun bevindingen in grote groepen patiënten moeten worden gevalideerd. In de publicatie van Betman et al. is van validatie geen sprake. Van een tweetal patiënten geven ze de score in hun model weer en het aantal amputaties dat daadwerkelijk optrad. Patiënt A scoorde met 0,964 hoog, met een berekende prognose van één amputatie per vier jaar. In de follow-up had deze patiënt vijf amputaties in vier jaar. Het is echter onduidelijk uit de publicatie hoe de score precies berekend dient te worden. Er wordt een voorbeeld gegeven in tabel 3 van de publicatie, maar daarin lijkt een rekenfout te zitten. En de berekening om van een totaalscore tot een voorspeld aantal amputaties per jaar te komen is ook onduidelijk. Navraag leverde hierover geen duidelijkheid op. Het is helaas ook onduidelijk wat het precieze doel is van hun model. De auteurs stellen: "A prediction model was created to score each individual patient's risk of undergoing multiple amputations per year." Uit de publicatie komt echter naar voren dat er een voorspeld aantal amputaties per jaar wordt berekend, niet de kans op meer dan één amputatie per jaar.

### Poisson regressieanalyse

Regressieanalyse is een verzameling statistische technieken om de mate van samenhang tussen een uitkomst en een of meerdere eigenschappen te bepalen. Bijvoorbeeld: bij het stijgen van de eigenschap teendruk met 1 mmHg neemt de kans op de uitkomst heramputatie met 1% af. De uitkomst wordt ook wel de 'afhankelijke' variabele genoemd en de eigenschappen 'onafhankelijke' variabelen. Als er sprake is van meerdere onafhankelijke variabelen, spreekt men van een multivariabele regressieanalyse. Afhankelijk van het soort uitkomst dat men wil testen wordt er een bepaalde regressietechniek toegepast. Bij uitkomsten die discreet telbaar zijn (1,2,3 enz) en relatief weinig voorkomen kan Poissonregressie worden gebruikt. Er wordt dan uitgegaan van de Poissonverdeling. In figuur 5 geeft de rode lijn de Poissonverdeling weer met  $\lambda = 1$ . Dit betekent dat er per tijdseenheid één keer een uitkomst wordt verwacht, bijvoorbeeld één heramputatie per vijf jaar. De kans op een heramputatie in die periode is ongeveer 37%. De kans op vijf heramputaties in die periode ligt heel dicht bij 0. De kans op twee of meer amputaties is ook te berekenen en is ongeveer 26%. Een van de kenmerken van een Poissonverdeling is dat het gemiddelde van de data en de variantie gelijk zijn. Indien de in een onderzoek gevonden data hier niet aan voldoet, spreekt men van over- of onderdispersion. De gebruikte regressieanalyse moet daarop worden aangepast om valide te blijven.



Figuur 5. Poisson kansverdeling voor 1, 4 en 10 verwachte gebeurtenissen per tijdseenheid. Afbeelding van Wikipedia.

De methodologie voor de ontwikkeling is niet vlekkeloos. Betman et al. hebben in totaal veertien kandidaatvariabelen (met in totaal zeventien parameters) opgenomen in de ontwikkeling van het model. Het is sterk de vraag of het aantal events in hun dataset voldoende is om hiermee om te gaan. Het is helaas ook onduidelijk waarom voor die



veertien variabelen is gekozen en de resterende gegevens zijn afgevalen. Er wordt geen vermelding gemaakt over de benodigde studiegrootte. De toegepaste methode voor het kiezen van variabelen in hun model betrof een 'stepwise forward selection'. De eerste stap in de selectie van de variabelen wordt door statistici sterk afgeraden. En, hoewel stapsgewijze technieken in het algemeen niet meer door statistici worden aangeraden (31,32), wordt de forward selection procedure helemaal afgeraden (14). De keuze voor de 'stop regel' voor het kiezen van variabelen is echter belangrijker dan het type selectie (voorwaarts of achterwaarts). Steyerberg geeft aan dat de gebruikte methode (een p-waarde < 0,05) niet in duidelijke theorie gegrond is en mogelijk zelf onterecht stringent (31). Ook het opdelen van continue variabelen in twee (dichotomiseren) of meer groepen (categoriseren) is schadelijk voor het model (14,33). Betman et al. deden dat met de Wagner classificatie en het wondoppervlak. Iedere afzonderlijke categorie doet afbreuk aan de power van het onderzoek, aangezien het moet worden gezien als een aparte variabele, waarvoor weer extra events nodig zijn (16). Afgaande op de formule van Riley et al. zouden er in het onderzoek van Betman et al. zo'n 550 events nodig zijn bij iets minder dan 1.500 patiënten voor een voldoende precieze schatting. Het is tevens opvallend dat milde en ernstige arteriële insufficiëntie (PAD 1 of 2) een lagere score opleverden dan ernstige (PAD 3). De Richtlijn Diabetische Voet uit 2017 laat zich verder niet positief uit over het gebruik van de Wagner classificatie (2).

De auteurs stellen dat het model in hun patiëntengroep onderscheid wist te maken in patiënten met een hoog en een laag risico voor meerdere amputaties. Het is echter goed mogelijk dat dit een geval van 'overfitting' is. In 2019 publiceerden Czerniecki et al. een predictiemodel voor heramputatie bij patiënten met diabetes en/of perifeer arteriële aandoeningen (11). Geen van de door Betman et al. geselecteerde variabelen komen in dat uiteindelijke model naar voren. Er dient opgemerkt te worden dat er voor de ontwikkeling van het model van Czerniecki et al. alleen patiënten werden gevolgd die een eerste amputatie ondergingen (n=5260) en dat er geen externe validatie van het model heeft plaatsgevonden.

## Concluderend

Het maken van een predictiemodel is een complex ambacht, waarvan we op basis van onderzoek weten dat het vaak niet goed wordt beheerst. Dat geldt zeker niet alleen voor modellen over amputatierisico. Wynants et al. publiceerden dit jaar een systematische review naar gepubliceerde predictiemodellen voor COVID-19 (34). Hun conclusie is niet mals: geen van de door hen gevonden modellen zou in de praktijk gebruikt moeten worden. Het is evenzo zeer sterk de vraag of het model van Betman et al. als hulpmiddel ingezet zou kunnen worden, zoals ze

aangeven in de publicatie. Dat is bijzonder spijtig. Patiënten en zorgverleners zouden ermee geholpen zijn en het valt Betmans et al. allerminst aan te rekenen zich daarvoor in te hebben gezet. Het doen van dergelijk onderzoek kost veel tijd en inspanning, maar het is de vraag of die beter ingezet hadden kunnen worden. Binnen Nederland is er zeer veel kennis aanwezig over het ontwikkelen en analyseren van predictiemodellen. Hopelijk vinden kliniek en statistiek elkaar snel, want amputaties hangen nog altijd als het zwaard van Damocles boven de patiënt met een diabetisch ulcus. Zuiver kunnen bepalen wat de kans is dat het gaat vallen en hoe vaak, zou een groot goed zijn.

De auteur wil graag dr. Maarten van Smeden bedanken voor het lezen van het manuscript, het corrigeren van enkele fouten en het aandragen van waardevolle suggesties en literatuur.

## Literatuur

1. Betman MJC, Hulst I, van Dijk LC, et al. **Amputations in diabetic foot patients: a prediction model.** *Diabet Foot J*, 2018;21(2):127-37.
2. Nederlandse Internisten Vereniging. **Richtlijn Diabetische voet.** Utrecht: Nederlandse Internisten Vereniging; 2017.
3. Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, **CBO. Richtlijn amputatie en prothesiologie onderste extremiteit.** Utrecht: Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen; 2012.
4. Fortington LV, Rommers GM, Postema K, et al. **Lower limb amputation in Northern Netherlands: Unchanged incidence from 1991-1992 to 2003-2004.** *Prosthet Orthot Int*, augustus 2013;37(4):305-10.
5. Frykberg RG, Cook JJ, Simonson DC. **Epidemiology and Health Care Cost of Diabetic Foot Problems.** In: Veves A, Giurini JM, Guzman RJ, redacteuren. *The Diabetic Foot*, Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 3-17.
6. Jeyaraman K, Berhane T, Hamilton M, et al. **Amputations in patients with diabetic foot ulcer: a retrospective study from a single centre in the Northern Territory of Australia.** *ANZ J Surg*, juli 2019;89(7-8):874-9.
7. Spoden M, Nimitsch U, Mansky T. **Amputation rates of the lower limb by amputation level - observational study using German national hospital discharge data from 2005 to 2015.** *BMC Health Serv Res*, 06 2019;19(1):8.
8. Huseynova K, Sutradhar R, Booth GL, et al. **Risk of contralateral lower limb amputation and death after initial lower limb amputation - a population-based study.** *Heliyon*, oktober 2018;4(10):e00836.
9. Thorud JC, Jupiter DC, Lorenzana J, et al. **Reoperation and Reamputation After Transmetatarsal Amputation: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *J Foot Ankle Surg*, september 2016;55(5):1007-12.
10. Glaser JD, Bensley RP, Hurks R, et al. **Fate of the contralateral limb after lower extremity amputation.** *J Vasc Surg*, december 2013;58(6):1571-1577.e1.
11. Czerniecki JM, Thompson ML, Littman AJ, et al. **Predicting reamputation risk in patients undergoing lower extremity amputation due to the complications of peripheral artery**

- disease and/or diabetes. *BJS*, juli 2019;106(8):1026-34.
12. O'Brien PJ, Cox MW, Shortell CK, et al. **Risk Factors for Early Failure of Surgical Amputations: An Analysis of 8,878 Isolated Lower Extremity Amputation Procedures.** *J Am Coll Surg*, april 2013;216(4):836-42.
  13. Damen JAAG, Hooft L. **The increasing need for systematic reviews of prognosis studies: strategies to facilitate review production and improve quality of primary research.** *Diagn Progn Res*, december 2019;3(1):2.
  14. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, et al. **Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration.** *Ann Intern Med*, 6 januari 2015;162(1):W1.
  15. van Smeden M, de Groot JAH, Moons KGM, et al. **No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis.** *BMC Med Res Methodol*, december 2016;16(1):163.
  16. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, et al. **Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model.** *BMJ*, 18 maart 2020;m441.
  17. Van Calster B, Nieboer D, Vergouwe Y, et al. **A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data.** *J Clin Epidemiol*, 2016;74:167-76.
  18. Van Calster B, McLernon DJ, van Smeden M, et al. **On behalf of Topic Group 'Evaluating diagnostic tests and prediction models' of the STRATOS initiative. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics.** *BMC Med*, december 2019;17(1):230.
  19. Austin PC, Steyerberg EW. **Events per variable (EPV) and the relative performance of different strategies for estimating the out-of-sample validity of logistic regression models.** *Stat Methods Med Res*. april 2017;26(2):796-808.
  20. Steyerberg EW, Harrell FE. **Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation.** *J Clin Epidemiol*, januari 2016;69:245-7.
  21. Collins GS, Ogundimu EO, Altman DG. **Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study: Sample size considerations for validating a prognostic model.** *Stat Med*, 30 januari 2016;35(2):214-26.
  22. Jenniskens K, Lagerweij GR, Naaktgeboren CA, et al. **Decision analytic modeling was useful to assess the impact of a prediction model on health outcomes before a randomized trial.** *J Clin Epidemiol*, 19 juli 2019;115:106-15.
  23. Reilly BM, Evans AT. **Translating Clinical Research into Clinical Practice: Impact of Using Prediction Rules To Make Decisions.** *Ann Intern Med*, 7 februari 2006;144(3):201.
  24. Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA, et al. **Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research.** *PLoS Med*, 5 februari 2013;10(2):e1001381.
  25. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, et al. **Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research.** *PLoS Med*, 5 februari 2013;10(2):e1001380.
  26. Siontis GCM, Tzoulaki I, Castaldi PJ, Ioannidis JPA. **External validation of new risk prediction models is infrequent and reveals worse prognostic discrimination.** *J Clin Epidemiol*, januari 2015;68(1):25-34.
  27. Collins GS, de Groot JA, Dutton S, et al. **External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting.** *BMC Med Res Methodol*, december 2014;14(1):40.
  28. Martens FK, Kers JG, Janssens ACJW. **External validation is only needed when prediction models are worth it.** (Letter commenting on: *J Clin Epidemiol*. 2015;68:25-34). *J Clin Epidemiol*, januari 2016;69:249-50.
  29. Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, et al. **PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration.** *Ann Intern Med*, 1 januari 2019;170(1):W1.
  30. Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJ. **Inleiding in evidence-based medicine : klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal [Internet].** Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJ, redacteuren. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2008.
  31. Steyerberg EW. **Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating [Internet].** Cham: Springer International Publishing; 2019 [geciteerd 25 oktober 2019]. (Statistics for Biology and Health). Beschikbaar op: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16399-0>
  32. Harrell FE. **Regression Modeling Strategies [Internet].** Cham: Springer International Publishing; 2015 [geciteerd 25 oktober 2019]. (Springer Series in Statistics).
  33. Steyerberg EW, Uno H, Ioannidis JPA, et al. **Poor performance of clinical prediction models: the harm of commonly applied methods.** *J Clin Epidemiol*, 2018;98:133-43.
  34. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. **Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal.** *BMJ*, 7 april 2020;m1328.

\* *Bram Hengeveld, wijkverpleegkundige bij Livio, redacteur Vilans KICK protocollen en klinisch epidemioloog. Lid WCS Commissie Ulcus cruris en lid van de redactie van WCS Nieuws.*