

Nederlandse Samenvatting

Gezien de grote last van dementie die de bevolking wereldwijd treft, vinden er grote onderzoeksinspanningen plaats om manieren te vinden die het ontstaan van dementie voorkomen en vertragen. Er zijn verschillende potentiële methodes voor interventies voorgesteld, meestal op basis van grote observatiegegevens, hoewel de bevindingen soms tegenstrijdig waren. Het doel van dit proefschrift was om het effect te bestuderen van verschillende potentiële methodes van interventies met betrekking tot dementie preventie die controversiële resultaten hadden in eerdere studies. Wat dit betreft heb ik eerdere methodologische uitdagingen en frequente bronnen van bias overwonnen door de causale inferentie theorie en bijbehorende methoden te implementeren, zoals target-trial-emulatie en met de toepassing van methodes die rekening houden met de tijd variërende confounding feedback. Om dit te doen heb ik gegevens gebruikt die zijn verzameld voor de Rotterdam Studie, een op de populatie gebaseerde cohort met uitgebreide longitudinale gegevensbeoordeling voor meer dan 20 jaar.

In **Hoofdstuk 2** heb ik een hypothetisch gerandomiseerde studie nagebootst voor het schatten van de intention-to-treat ("het starten van de behandeling" versus "het niet starten van de behandeling") en het effect per protocol ("het starten en aanhouden van "versus " nooit starten") van statines bij het risico op dementie. De geschiktheidscriteria werden zo gedefinieerd dat ik een duidelijke tijd nul kon stellen. Ik heb een "reeks van proeven" geconceptualiseerd waardoor ik tussen 1993 en 2007 elke maand de geschiktheidscriteria kon beoordelen, elk met een inschrijvingsperiode van 1 maand, waardoor de steekproefomvang en nauwkeurigheid van de schattingen toeneemt. In deze studie ontdekte ik dat personen met langdurig gebruik van statine, maar niet alleen de start van statine gebruik, een verminderd 10-jarige risico op dementie en dementie-gerelateerd overlijden hadden. Deze resultaten benadrukken de noodzaak om vragen te stellen en te beantwoorden met betrekking tot een per-protocol effect.

Evenzo heb ik in **Hoofdstuk 3** een doelstudie geëmuleerd om het aanhoudende effect van hypothetische interventies op de controle van de systolische bloeddruk (SBP) te schatten, inclusief in combinatie met een interventie op stoppen met roken tijdens de follow-up, op het risico op een eerste beroerte en dementie gedurende 15 jaar follow-up. Door gebruik te maken van longitudinale informatie en met de toepassing van de parametrische g-formule, was ik in staat om meerdere behandelarmen uit dezelfde gegevensbron te simuleren. Alle interventies waren geassocieerd met een vermindering van het risico op een beroerte. Daarentegen zag ik geen verandering in het risico op dementie, en alle puntschattingen waren boven één. Deze resultaten moeten worden geïnterpreteerd in de context van de dood als een concurrerende gebeurtenis. Aangezien ik een totaal effect heb nagestreefd, wordt een deel van het effect op het risico op dementie gemedieerd door hoe interventies het risico op overlijden verminderen.

Aangezien "bloeddruk verlagen" geen goed gedefinieerde interventie is, bespreek ik in **Hoofdstuk 3** de verschillende interpretaties van de consistentie-aanname en beperkingen van mijn resultaten. Deze studie laat echter zien hoe we, zelfs als we geen metingen van de specifieke interventie heb, toch de doelstudie kan conceptualiseren, onder duidelijke en transparante veronderstellingen. In **Hoofdstuk 4** ga ik verder met deze redenering om de mogelijke bronnen van bias te ontrafelen die de inverse associatie tussen kanker en dementie, gevonden in eerdere studies, zouden kunnen verklaren. Hiertoe breng ik de Pin-

1-hypothese als onderdeel van de onderzoeksvraag en bouw ik geleidelijk een causaal gerichte acyclische grafiek op waarin de aannames worden geschetst die nodig zijn om het effect te bestuderen. Ik belicht de uitdagingen die zich voordoen, die bias kunnen veroorzaken en beschrijf hoe deze (tot op zekere hoogte) kunnen worden voorkomen door middel van verschillende analytische beslissingen. Mijn resultaten laten zien hoe, afhankelijk van de controle van confounding en selectiebias, en hoe kanker werd gebruikt als een in de tijd variërende proxy, de risicoverhouding varieert van onder de nul tot boven de nul.

De dood speelde de rol van een concurrerende gebeurtenis in de vorige studies. Aangezien aannames, resultaten en interpretatie veranderen afhankelijk van hoe ik deze gebeurtenis definieer, wilde ik de huidige werkwijze in dit onderwerp in dementie onderzoek begrijpen. In **Hoofdstuk 5** presenteer ik een systematische review van longitudinale studies gericht (impliciet of expliciet) op causale effecten bij het risico op dementie. Ik ontdekte dat bijna de helft van de onderzoeken niet beschreef hoe met de dood werd omgegaan in de methoden sectie en dat slechts ongeveer tien procent een duidelijke en volledige beschrijving had van hoe de dood werd behandeld in de hoofdanalyse. De overgrote meerderheid presenteerde schattingen van een risicoverhouding, meestal volgens een Cox-model voor proportionele gevaren, hoewel geen enkele de juiste interpretatie rapporteerde gezien de aanwezigheid van een concurrerende gebeurtenis, noch de gerelateerde veronderstellingen besprak.

Deze resultaten benadrukken de behoefte aan meer educatief toegepaste middelen op het gebied van concurrerende gebeurtenissen in causale gevolgtrekking. Dus in **Hoofdstuk 6** bespreek ik de belangrijkste concepten van traditionele schattingen, het totale effect en gecontroleerd direct effect, voor concurrerende gebeurtenissen, hun aannames en interpretaties. Ik presenteer een hypothetisch gerandomiseerde studie over stoppen met roken op middelbare leeftijd en emuleer een dergelijke studie na. Mijn resultaten laten zien hoe verschillende causale contrasten kunnen leiden tot verschillende schattingen die in tegengestelde richting kunnen gaan. We kan dus niet beginnen met het beschrijven van "bias" als gevolg van een concurrerende gebeurtenis, laat staan iets aan die vermeende bias doen, zonder duidelijk aan te geven op welke vraag we een antwoord zoek.

In **Hoofdstuk 7** bespreek ik de bevindingen en methodologische implicaties van dit proefschrift, terwijl ik reflecteer over de bredere implicaties van het onderzoek en toekomstige onderzoeksgebieden. Om af te sluiten, reflecteer ik in **Hoofdstuk 8** op hoe de SARS-CoV-2-pandemie mijn motivatie heeft gevormd en de volgende stappen vooruit.