



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Fall risk prediction and validation in older adults

*Leveraging electronic health records with machine learning*

Dormosh, N.

#### Publication date

2023

[Link to publication](#)

#### Citation for published version (APA):

Dormosh, N. (2023). *Fall risk prediction and validation in older adults: Leveraging electronic health records with machine learning*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

#### General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

**A**

---

## **Appendices**

A

## Summary

Falls in older adults are prevalent and morbid. One out of every three community-dwelling adults aged 65 and older falls each year. Around 10-15% of falls result in fractures, head injuries, and other serious injuries, which can lead to hospitalization, disability, and even death. Timely identifying older adults at higher fall risk can prevent adverse outcomes and thus can serve as a ground for a successful falls prevention and management strategy. Fall risk stratification tools can help to identify fall-prone individuals. However, current tools are time-consuming and have limited accuracy. Electronic health records (EHRs) provide an opportunity to develop and validate prediction models for falls. The aim of this thesis is to leverage machine learning methods and EHR data to create algorithms and tools that can reliably estimate an individualized fall risk and provide a sound basis for decision-making regarding interventions that can be effective in reducing fall risk.

This thesis comprises an introductory overview in Chapter 1 and a comprehensive discussion in Chapter 10. The remaining chapters of this thesis are summarized below.

Chapter 2 presents a systematic review comparing prediction models for falls in community-dwelling older adults developed using routinely-collected data (RCD-based) to those developed using research cohorts (cohort-based). We included and reviewed 26 relevant studies, describing 30 prediction models (23 cohort-based and 7 RCD-based), and external validation of two existing models (one cohort-based mode and one RCD-based). We found that the discrimination performance was comparable between cohort-based and RCD-based models, with the respective area under the receiver operating curves (AUCs) ranging from 0.65 to 0.88 versus 0.71 to 0.81, for internally validated cohort-based and RCD-based models. Importantly, the advantage of RCD-based models lies in their ability to achieve these results without the need for additional data collection efforts. However, the majority of the models demonstrated suboptimal reporting and were found to have a high risk of bias. The bias primarily stemmed from limitations in statistical analysis, outcome determination, or inherent limitations associated with the utilization of routinely-collected data. As a consequence, the high risk of bias raises concerns over the reliability and generalizability of the models. In light of these findings, we presented a set of recommendations aimed at improving prediction models for falls.

In Chapter 3 we report on the development and internal validation of a prediction model for falls in older adults residing in the community. We used primary care EHR data of 36,470 older individuals enlisted with 50 general practices in the Netherlands, of which 4,778 (13.1%) reported to have endured at least one fall. The model was developed using the Bootstrap-enhanced penalized logistic regression with the least absolute shrinkage and selection operator, and was internally validated using 10-fold cross-validation. The model displayed fair discrimination performance, as indicated by a median AUC of 0.705 (interquartile range: 0.700–0.714), and reasonable calibration. The

---

final prediction model contained ten predictors: age, female sex, history of falls, two medications, and five medical conditions. This model relies on routinely-collected variables, can be seemingly implemented in EHRs, and provides individualized fall risk estimation to support clinical decisions.

Chapter 4 describes the external validation of the model developed in Chapter 3. In this validation study, data from an independent cohort of older adults enlisted with 59 general practices from two cities in the Netherlands were used to evaluate the model. Among 39,342 older adults, 5,124 (13.4%) reported falls. The characteristics of the validation and the development cohorts were similar. The AUCs of the validation and development cohorts were 0.690 and 0.705, respectively. Calibration-in-the-large and calibration slope were 0.012 and 0.878, respectively. Calibration plots revealed an overall reasonable calibration with an overprediction for high-risk groups in a few individuals similar to that reported during model development (Chapter 3). The model demonstrated good external validity by reproducing its results on the validation cohort. Therefore, it provides promising application in primary care settings, typically after an impact assessment.

In Chapter 5, we report on the development of two prediction models to predict falls in a hospital setting, after 24 hours of admission. The first model utilized all potential predictors without indicators for missing values (dichotomous variables indicating the presence or absence of values). The second model combined both the potential predictors with the indicators. The AUCs of the first and second models were 0.676 (95% CI: 0.646-0.707) and 0.695 (95% CI: 0.667-0.724), respectively. Both models had fair discrimination and good calibration, where the model with indicators for missing values had better discrimination performance. These models have the potential to be implemented in the EHR to automatically screen older adults with elevated fall risk, based on readily collected EHR variables available in the first 24 hours of admission. Consequently, there is no need for additional data collection, thereby reducing the workload on healthcare professionals.

In Chapter 6, we report on a case study in which we investigated the impact of describing medications at various levels of the hierarchy of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system on falls prediction models. We demonstrated that the criteria on which medications are grouped impact the predictive performance. Specifically, grouping medications at the second level of the ATC hierarchy, particularly the Pharmacological/Therapeutic level, can improve the predictive performance. Nevertheless, the optimal grouping level should be determined through practical experimentation when developing prediction models.

Chapter 7 and Chapter 8 describe the potential of Natural Language Processing (NLP) and machine learning for falls and fall risk factors, where we applied modern NLP techniques that map words and clinical notes into vectors of numbers based on their seman-

tic meaning. In Chapter 7, we assessed the predictive value of utilizing general practitioners' (GPs) unstructured clinical notes in predicting future falls among older adults. The study investigated whether these notes, either alone or in combination with traditional structured clinical predictors, could enhance the predictive performance. The approach was to deploy a topic modelling algorithm on the clinical notes in order to extract meaningful topics, and to use these topics as predictors for falls. We developed three logistic regression models using the least absolute shrinkage and selection operator: one using structured clinical variables, one with topics extracted from unstructured clinical notes and one by adding clinical variables to the extracted topics. AUCs and 95% confidence intervals of these models were 0.709 (0.700–0.719), 0.685 (0.676–0.694) and 0.718 (0.708–0.727), respectively, and all the models showed good calibration. This study showed that unstructured clinical notes are an additional viable source to develop and improve prediction models for falls compared to traditional prediction models, albeit the clinical relevance of this improvement remains limited.

Chapter 8 reports on another NLP application, using dynamic topic modelling, to examine longitudinal clinical notes of GPs in order to discover potential topics associated with falls, and to track their patterns over time. In this study, we compared the linear trend of topics extracted from the clinical notes between cases (fallers) and controls (non-fallers). We discovered 25 broad topics serving as indicators of an imminent risk of falls, such as “medications”, “renal care”, “family caregivers”, “referral/streamlining diagnostic pathways” and “hospital admission/discharge”. The majority of these topics demonstrated a clear increasing difference in topic frequency between fallers and non-fallers over time, suggesting potential warning signs before the occurrence of falls. GPs are encouraged to anticipate any potential increase in the prominence of the discovered topics, particularly those related to individuals' healthcare utilization and frailty. By doing so, they can conduct comprehensive multifactorial assessments that proactively address the underlying causes of falls.

Chapter 9 provides an overview of the SNOWROP (SeNiors empOWred via big Data to joint-manage their medication-related Risk Of falling in Primary care) project. The SNOWDROP is an interdisciplinary initiative focusing on the development and evaluation of a comprehensive data-driven science approach for valid prediction of personalized risk of falling that effectively supports joint medication management between older adults and GPs. This thesis primarily addresses the first part of the SNOWDROP project, which involves developing and validating prediction models for falls in older adults to allow for individualized estimation of fall risk. The second part of the project aims to utilize these models to provide smart decision support for shared decision-making between GPs and older adults, through a clinical decision support system (CDSS) implemented in GPs' EHRs and a patient portal. In this chapter, a reflection was given on addressed problems, challenges, key results and future prospects of the project.

---

### *Concluding remarks*

In this thesis, we developed and validated prediction models for future falls in older adults using routinely-collected EHR data, and by leveraging machine learning techniques, including NLP of free-text clinical notes. Our prediction models offer personalized estimations of fall risk. These models are built on easily accessible variables from the EHR, making them practical for integration with a CDSS within EHR systems. This integration eliminates the need for additional data collection and offers tailored recommendations regarding the risks associated with each patient's medication. Ultimately, these prediction models can facilitate shared decision-making in clinical practice, which potentially can lead to a reduction in fall risk.

## Samenvatting (Dutch summary)

Vallen bij ouderen komt veel voor en heeft ernstige gevolgen. Eén op de drie thuiswonende ouderen van 65 jaar en ouder valt jaarlijks. Ongeveer 10-15% van de vallen leidt tot fracturen, hoofdletsel en andere ernstige verwondingen, wat kan leiden tot ziekenhuisopname, invaliditeit en zelfs overlijden. Het tijdig identificeren van ouderen met een verhoogd valrisico kan nadelige gevolgen voorkomen en dient als basis voor een succesvolle strategie voor valpreventie. Instrumenten voor valrisico stratificatie kunnen helpen bij het identificeren van personen met een hoog risico op vallen. Huidige stratificatie instrumenten zijn echter tijdrovend en hebben een beperkte nauwkeurigheid. Elektronische patiënten dossiers (EPDs) bieden de mogelijkheid om predictiemodellen voor vallen te ontwikkelen en te valideren. Het doel van dit proefschrift is om machine learning methoden en EPD-gegevens te benutten om algoritmen en tools te ontwikkelen die betrouwbare individuele valrisico's kunnen schatten, en een solide basis bieden voor besluitvorming over effectieve interventies voor het verminderen van het valrisico.

Dit proefschrift bestaat uit een inleidend overzicht in Hoofdstuk 1 en een uitgebreide discussie in Hoofdstuk 10. De overige hoofdstukken van dit proefschrift worden hieronder samengevat.

Hoofdstuk 2 presenteert een systematisch literatuur overzicht waarin voorspellingsmodellen voor vallen bij thuiswonende ouderen, ontwikkeld met behulp van routinematig verzamelde gegevens (RCD-based), worden vergeleken met modellen ontwikkeld met behulp van onderzoek cohorten (cohort-based). We hebben 26 relevante studies geïncludeerd en beoordeeld, waarin 30 voorspellende modellen werden beschreven (23 cohort-based en 7 RCD-based), inclusief de externe validatie van twee bestaande modellen (één cohort-based model en één RCD-based model). We hebben geconstateerd dat het onderscheidend vermogen vergelijkbaar was tussen cohort-based en RCD-based modellen, met respectievelijke oppervlakte onder de curves (AUC's) variërend van 0,65 tot 0,88 versus 0,71 tot 0,81 voor intern gevalideerde cohort-based en RCD-based modellen. Extra voordeel van RCD-based modellen is dat deze ontwikkeld worden in routinematig verzamelde gegevens en dus direct beschikbaar zijn zonder extra inspanningen wat betreft de gegevensverzameling. De meeste modellen vertoonden echter suboptimale rapportage en bleken een hoog risico op vertekening te hebben. De vertekening kwam voornamelijk voort uit beperkingen in toepassing van de juiste statistische analyse en definitie van de uitkomst. Als gevolg hiervan roept het hoge risico op vertekening zorgen op over de betrouwbaarheid en generaliseerbaarheid van de modellen. Op basis van deze bevindingen hebben we een reeks aanbevelingen gepresenteerd met als doel het verbeteren van voorspellingsmodellen voor vallen.

In Hoofdstuk 3 rapporteren we over de ontwikkeling en interne validatie van een voorspellend model voor vallen bij oudere thuiswonende. We hebben gebruik gemaakt van eerstelijns EPD-gegevens van 36.470 oudere personen die ingeschreven staan bij

---

50 huisartspraktijken in Nederland, waarvan 4.778 (13,1%) aangaven ten minste één val te hebben meegemaakt. Het model is ontwikkeld met behulp van bootstrap gecorrigeerde logistische regressie en de least absolute shrinkage en selection operator (LASSO) methode. Het model vertoonde een redelijk onderscheidend vermogen, zoals aangegeven door een AUC van 0,705 (interkwartielafstand: 0,700–0,714), en redelijke kalibratie. Het uiteindelijke voorspellende model bevatte tien voorspellers: leeftijd, geslacht, geschiedenis van vallen, twee medicijnen en vijf medische aandoeningen. Dit model maakt gebruik van routinematig verzamelde variabelen, kan naar verwachting geïmplementeerd worden in EPD's en biedt geïndividualiseerde schattingen van het valrisico ter ondersteuning van de klinische besluitvorming.

Hoofdstuk 4 beschrijft de externe validatie van het model dat ontwikkeld is in Hoofdstuk 3. Om het model te evalueren werd een validatiestudie uitgevoerd met van gegevens van een onafhankelijk cohort van ouderen ingeschreven bij 59 huisartspraktijken in twee steden in Nederland. Van de 39.342 ouderen rapporteerden 5.124 (13,4%) een val. De kenmerken van de validatie- en ontwikkelingscohorten waren vergelijkbaar. De AUC's van de validatie- en ontwikkelingscohorten waren respectievelijk 0,690 en 0,705. De algemene kalibratie en de kalibratieslope waren respectievelijk 0,012 en 0,878. Kalibratieplots toonden over het algemeen redelijke kalibratie met een overschatting voor de hoog risicogroepen voor enkele individuen, vergelijkbaar met wat tijdens de modelontwikkeling werd gerapporteerd (Hoofdstuk 3). Het model toonde goede externe validiteit. Het biedt daarom veelbelovende toepassingsmogelijkheden in de eerstelijnszorg, vooral na een positieve impactbeoordeling.

In Hoofdstuk 5 rapporteren we over de ontwikkeling van twee voorspellende modellen om vallen te voorspellen in een ziekenhuisomgeving, 24 uur na opname. Het eerste model maakte gebruik van alle mogelijke voorspellers zonder indicatoren voor ontbrekende gegevens (dichotome variabelen die de aanwezigheid of afwezigheid van gegevens aangeeft). Het tweede model combineerde zowel de mogelijke voorspellers als de indicatoren. De AUC's van het eerste en tweede model waren respectievelijk 0,676 (95% BI: 0,646–0,707) en 0,695 (95% BI: 0,667–0,724). Beide modellen vertoonden redelijke discriminatie en goede kalibratie, waarbij het model met indicatoren voor ontbrekende gegevens een beter onderscheidend vermogen had. Deze modellen hebben potentie om geïmplementeerd te worden in het EPD om automatisch ouderen met een verhoogd valrisico te screenen, op basis van routinematig verzamelde EPD-variabelen die beschikbaar zijn in de eerste 24 uur na opname. Hierdoor is er geen extra gegevensverzameling noodzakelijk, waardoor de werkdruk voor zorgverleners wordt verminderd.

In Hoofdstuk 6 rapporteren we over een casestudy waarin we de impact hebben onderzocht op voorspellingsmodellen voor vallen met daarin medicijnen die beschreven zijn op verschillende niveaus volgens de hiërarchie van het Anatomisch Therapeutisch Chemische (ATC) classificatiesysteem. We hebben aangetoond dat de criteria op basis



waarvan medicijnen worden gegroepeerd volgens het ATC invloed hebben op de voorspellende prestaties van de modellen. Specifiek kan het groeperen van medicijnen op het tweede niveau van de ATC-hiërarchie, namelijk het Farmacologische/Therapeutische niveau, de voorspellende prestaties verbeteren. Desalniettemin moet het optimale groeperingsniveau worden bepaald door praktische experimenten bij het ontwikkelen van voorspellingsmodellen.

Hoofdstuk 7 en Hoofdstuk 8 beschrijven de potentie van Natural Language Processing (NLP) en machine learning voor het voorspellen van vallen en het selecteren van valrisicofactoren, waarbij we moderne NLP-technieken hebben toegepast die woorden en klinische notities omzetten in numerieke vectoren op basis van hun semantische betekenis. In Hoofdstuk 7 hebben we de voorspellende waarde beoordeeld van modellen waarin het gebruik van ongestructureerde klinische notities van huisartsen bij het voorspellen van toekomstig vallen bij ouderen werd opgenomen. Onderzocht is of deze notities, alleen of in combinatie met traditionele gestructureerde klinische voorspellers, de voorspellende waarde van deze modellen kon verbeteren. Het doel was om een algoritme te ontwikkelen op de klinische notities om betekenisvolle onderwerpen te extraheren, en deze onderwerpen te gebruiken als voorspellers voor vallen. We hebben drie logistische regressiemodellen ontwikkeld met behulp van de least absolute shrinkage en selection operator (LASSO) methode: één met gestructureerde klinische variabelen, één met onderwerpen geëxtraheerd uit ongestructureerde klinische notities en één die een combinatie vormde van klinische variabelen en ongestructureerde klinische notities. De AUC's en 95% betrouwbaarheidsintervallen van deze modellen waren respectievelijk 0,709 (0,700-0,719), 0,685 (0,676-0,694) en 0,718 (0,708-0,727), en alle modellen vertoonden een goede kalibratie. Dit onderzoek toonde aan dat ongestructureerde klinische notities een aanvullende bruikbare bron zijn om voorspellende modellen voor vallen te ontwikkelen in vergelijking met traditionele voorspellende modellen, hoewel de klinische relevantie van deze verbetering nog beperkt is.

Hoofdstuk 8 rapporteert over een andere NLP-toepassing, waarbij gebruik wordt gemaakt van dynamische modellering om de voorspellende waarde van longitudinale klinische notities van huisartsen te onderzoeken en potentiële onderwerpen die verband houden met vallen te ontdekken, en om hun patronen in de tijd te volgen. In dit onderzoek hebben we de lineaire trend van onderwerpen geëxtraheerd uit de klinische notities en vergeleken tussen vellers en controle personen. We hebben 25 onderwerpen ontdekt die dienen als indicatoren voor een dreigend valrisico, zoals “medicijnen”, “nierzorg”, “mantelzorgers”, “verwijzing/stroomlijning van diagnostische trajecten” en “ziekenhuisopname/ontslag”. De meerderheid van deze onderwerpen vertoonde een duidelijk toenemend verschil in frequentie van voorkomen tussen vellers en niet-vellers in de loop van de tijd, wat wijst op mogelijke signalen vóór het optreden van vallen. Huisartsen wordt aangemoedigd om alert te zijn op een eventuele toename in frequen-

---

tie van voorkomen op deze onderwerpen/gebeurtenissen. Met name een toename in gebruik van gezondheidszorg en ontstaan/toename van kwetsbaarheid van individuen markeren een verhoogd valrisico. Een proactieve multifactoriële valrisico beoordeling kan tijdig de onderliggende oorzaken van vallen aan het licht brengen.

Hoofdstuk 9 geeft een gedetailleerd overzicht van het SNOWDROP (SeNiors empOWred via big Data to joint-manage their medication-related Risk Of falling in Primary care) project. SNOWDROP is een interdisciplinair initiatief dat zich richt op de ontwikkeling en evaluatie van een uitgebreide data-gedreven wetenschappelijke aanpak voor een valide voorspelling van het gepersonaliseerde valrisico, met als doel het effectief ondersteunen van medicatiebeheer tussen ouderen en huisartsen. Dit proefschrift richt zich voornamelijk op het eerste deel van het SNOWDROP-project, waarin voorspellingsmodellen voor vallen bij ouderen worden ontwikkeld en gevalideerd om een geïndividualiseerde schatting van het valrisico mogelijk te maken. Het tweede deel van het project heeft als doel om deze modellen te gebruiken om slimme beslissingsondersteuning te bieden voor een gezamenlijke besluitvorming tussen huisartsen en ouderen, middels een klinisch beslissingsondersteuningssysteem (CDSS) geïmplementeerd in de EPD's van huisartsen en een patiëntenportaal. In dit hoofdstuk wordt gereflecteerd op problemen, uitdagingen, belangrijke resultaten en toekomstperspectieven van het project.

### *Conclusie*

In dit proefschrift hebben we voorspellingsmodellen ontwikkeld en gevalideerd voor toekomstig vallen bij ouderen met behulp van routinematig verzamelde EPD-gegevens en machine learning technieken, waaronder NLP van klinische notities. Onze voorspellingsmodellen bieden gepersonaliseerde schattingen van het valrisico. Deze modellen zijn gebaseerd op gemakkelijk toegankelijke variabelen uit het EPD, waardoor ze de integratie van een CDSS binnen EPD-systemen makkelijker maken. Deze integratie voorkomt de noodzaak van extra gegevensverzameling en biedt op maat gemaakte aanbevelingen met betrekking tot de risico's op vallen van elke patiënt met daarin meegenomen de medicatie van die patiënt. Uiteindelijk kunnen deze voorspellingsmodellen gezamenlijk de besluitvorming in de klinische praktijk vergemakkelijken, wat mogelijk kan leiden tot een vermindering van het valrisico.

## Portfolio

PhD candidate: Noman Dormosh  
 Period: August 2019 to July 2023

Supervisors: Prof. dr. Ameen Abu-Hanna  
 Prof. dr. Nathalie van der Velde

Co-supervisors: Prof. dr. Martijn Schut  
 Dr. Martijn Heijmans

PhD training	Year	ECTS
<b>Courses</b>		
Machine learning (Coursera)	2019	3.0
Sequence Models (Coursera)	2019	1.5
Special Topics in Data Science in Medicine	2019	3.0
Data Scientist with Python (DataCamp.com)	2022	3.5
Observational Clinical Epidemiology – Effects and Effectiveness	2022	1.0
Amsterdam UMC World of Science	2022	0.7
Practical Biostatistics	2022	1.4
<b>Presentations</b>		
<i>Poster</i> : “Non-Parametric Predictive Modeling of Medication Related Fall-Risk in Older People”, ICT.OPEN	2019	0.5
<i>Oral</i> : “Impact of describing medications at various granularity levels on the predictive performance: falls prediction case-study”, CareFree	2019	0.5
<i>Poster</i> : “The SNOWDROP project: SeNiors empOWred via big Data to joint-manage their medication-related Risk Of falling in Primary care”, ICT.OPEN	2020	0.5
<i>Oral</i> : “Using GPs’ clinical notes to identify fall cases in older adults”, ValOm	2020	0.5
<i>Oral</i> : “Development and validation of a falls prediction model in older adults using primary care EHR data”, ValOm	2021	0.5
<i>Oral</i> : “External validation of a prediction model for falls in older adults using primary care EHR data”, ValOm	2022	0.5

*continued*

PhD training	Year	ECTS
<i>Oral</i> : “Predicting falls using Natural Language Processing of GPs’ clinical notes”, ValOm	2022	0.5
<i>Oral</i> : “External validation of a prediction model for falls in older adults using primary care EHR data”, KIK AI	2022	0.5
<i>Oral</i> : “Predicting falls using Natural Language Processing of GPs’ clinical notes”, VU Campus Center for AI & Health	2022	0.5
<i>Poster</i> : “Development and External validation of a falls prediction model using primary care EHR data”, APH 2022	2022	0.5
<i>Oral</i> : “Topic evolution over time before falls through Natural Language Processing of general practitioners’ clinical notes”, EuGMS	2023	0.5
<i>Oral</i> : Promovendidag	2019-2022	1.0
<b>Seminars &amp; masterclasses</b>		
Monthly fall research meetings (SNOWCAD)	2019-present	1.5
Monthly fall research meetings (ValOM)	2019-present	1.5
Staff meetings of Medical Informatic department	2019-present	1.5
NLP club	2019-2020	0.5
<b>Conferences &amp; workshops</b>		
ICT.OPEN	2019	0.25
APH 2022	2022	0.25
Big data BD&H / D2P workshop	2022	0.25
EuGMS Helsinki	2023	0.25
<b>Tutoring &amp; Supervising</b>		
Practicum, MAM02-Fundamentals of data science	2019-2021	1.5
2-month master Medical Informatics internship – ariska: “Comparing the Predictive Performance of Lasso, Group Lasso and Sparse Group Lasso Methods in Medication Related Fall-Risk Prediction”	2020	0.5

## Acknowledgments

The completion of this doctoral thesis represents a significant milestone in my academic journey, and it would not have been possible without the invaluable support, guidance, and encouragement of numerous individuals. I am deeply grateful to all those who have played a role, directly or indirectly, in shaping this research and my personal and intellectual growth.

First and foremost, I extend my heartfelt gratitude to my promoters, prof. dr. A. Abu-Hanna and prof. dr. N. van der Velde, for their pivotal roles in my academic development.

Prof. dr. A. Abu-Hanna, your prompt and continuous feedback throughout this research journey have been indispensable. Your responsiveness and dedication to guiding me through the complexities of clinical prediction models have not only enriched this thesis but have also instilled in me a deeper understanding of this critical field. I am fortunate to have had the privilege of learning from your expertise.

Prof. dr. N. van der Velde, your critical feedback, commitment to fostering my self-development, and unwavering support for the various facets of this research, including the clinical aspects, have been instrumental in refining my research. Thank you for your committed supervision and mentorship.

I would also like to extend my heartfelt appreciation to Prof. dr. M. Schut for his invaluable support and contributions. Your mentorship has been transformative, and your willingness to address any issue, whether it pertained to research or otherwise, has been a pillar of support throughout this doctoral journey. I am truly fortunate to learn from your expertise.

I would like to acknowledge my copromotor, dr. M. Heijmans, for his mentorship and contributions. I am immensely grateful for the wealth of knowledge I've gained from you regarding prediction models. I appreciate your fast feedback, even during vacations. Your mentorship has been invaluable.

I would also like to express my sincere gratitude to the members of the reading committee, prof. dr. H.A. Marquering, prof. dr. M. Hoogendoorn, prof. dr. K.D.P.W.B. Nanayakkara, dr. J.G. Hugtenburg, prof. dr. B.M. Buurman-van Es, dr. I. Vagliano, and to the guest opponent dr. M. Pol, for their time and efforts in critically reading and assessing my dissertation.

My heartfelt thanks also go to my colleagues and coauthors, Birgit, Bob, Iacer and Leonie, whose collaboration and contributions to our research have been integral to the success of this work. I wish Bob and Leonie the very best in their own PhD journeys.

I would also like to express my appreciation to Jonathan, Frederique, and Erwin, whose contributions related to data have been instrumental in the success of this research.

---

I extend my sincere thanks to my beloved wife, Heba, and our six wonderful children, whose patience, love, and understanding have been my rock and motivation—your unwavering support and the joy you bring to my life are immeasurable. This thesis is a testament to our shared commitment to growth and learning.

To all those mentioned and to the countless others whose contributions may not be explicitly acknowledged here, I extend my deepest appreciation.

