

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/66121> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Voskamp, P.W.M.

**Title:** Prepare; before starting dialysis : outcomes in patients with CKD stage 4-5

**Issue Date:** 2018-10-10

# 9

**NEDERLANDSE SAMENVATTING**

**DANKWOORD**

**CURRICULUM VITAE**

**PUBLICATIELIJST**



## Nederlandse samenvatting

### Inleiding

Gezonde nieren verwijderen afvalstoffen en overtollig water uit het lichaam en produceren enzymen en hormonen. Wanneer er gedurende minimaal drie maanden afwijkingen zijn in de nierstructuur of van de nierfunctie met gevolgen voor de gezondheid, spreekt men van een chronische nierziekte. Met een wereldwijd voorkomen van meer dan 13% zijn chronische nierziekten een groot probleem voor de internationale gezondheidszorg.

Chronische nierziekten worden verdeeld in vijf stadia, van zeer mild in stadium 1 tot zeer ernstig in stadium 5. Tijdens stadium 1 heeft een patiënt geen symptomen en een normale nierfunctie, maar verliest eiwit in de urine. In stadium 5 is de nierfunctie bij patiënten zo ernstig verminderd dat nierfunctievervangende therapie, namelijk dialyse of een niertransplantatie, noodzakelijk is. Stadium 4 is de fase waarin patiënten worden voorbereid op eventuele nierfunctievervangende therapie en waarin wordt geprobeerd progressie naar stadium 5 zo lang mogelijk uit te stellen. Stadium 4 wordt ook wel de pre-dialyse fase genoemd. In dit proefschrift richt ik mij specifiek op patiënten met een chronische nierziekte in stadium 4 of 5.

Traditioneel wordt bij onderzoek naar chronische nierziekten de overleving van patiënten bestudeerd, de tijd tot het starten van dialyse, of de daling van de nierfunctie. De laatste jaren verschuift de focus van alleen het verbeteren van deze uitkomsten (de traditionele uitkomsten) naar het ook verbeteren van de kwaliteit van leven voor deze patiënten. Een van de redenen voor deze verschuiving is de toename van de invloed van patiënten op wetenschappelijk onderzoek, die het belang van kwaliteit van leven benadrukken.

Het doel van dit proefschrift is tweeledig. Ten eerste het verkrijgen van meer inzicht in kwaliteit van leven als uitkomstmaat bij pre-dialyse patiënten door het onderzoeken van meetmethoden voor kwaliteit van leven en factoren die kwaliteit van leven beïnvloeden. Ten tweede het vergroten van het inzicht van de samenhang tussen verschillende risicofactoren voor hart- en vaatziekten en traditionele uitkomsten bij pre-dialyse en bij dialyse patiënten.

### Overzicht van de belangrijkste resultaten van dit proefschrift

In **hoofdstuk 2** wordt de impact van fysieke en mentale symptomen en de ernst van symptomen op kwaliteit van leven in 1079 oudere pre-dialyse patiënten beschreven. Ik heb dit onderzocht door het effect van symptomen te bestuderen en naar hun belang in het bepalen van kwaliteit van leven in vergelijking met andere klinische variabelen, zoals de nierfunctie. In dit onderzoek bleek een toename van het aantal en van de ernst van symptomen samen te hangen met een slechtere kwaliteit van leven. Daarnaast zijn symptomen bij start van de studie van invloed op de kwaliteit van leven zes maanden later. De impact van symptomen op kwaliteit van leven was substantieel, de verklaarde variantie was 21% voor het aantal symptomen en 22% voor de ernst van de symptomen. De klinische varia-

bele voor nierfunctie, glomerulaire filtratie snelheid (eGFR), had geen enkele impact op de kwaliteit van leven.

In **hoofdstuk 3** worden vervolgens de kwaliteit van leven vragenlijsten Short Form-12 (SF-12) en EuroQol-5D (EQ-5D) gevalideerd in pre-dialyse patiënten. Gebruikmakend van de pre-dialyse populatie uit de PREPARE-2 studie heb ik onderzocht of de korte SF-12 en EQ-5D vragenlijsten de lange, tijdrovende kwaliteit van leven vragenlijst Short Form-36 (SF-36) kunnen vervangen als kwaliteit van leven meetinstrument. In deze studie bleken de SF-12 en SF-36 beter onderling overeen te komen dan de EQ-5D en de SF-36, zowel op een vast moment in de tijd als voor veranderingen over de tijd. Dit kwam het duidelijkst naar voren wanneer de vragenlijsten direct vergeleken werden met de SF-36. Bij het bestuderen van de relatie met bijvoorbeeld start van dialyse of symptomen kwam de EQ-5D vaak overeen met het somatische gedeelte van de SF-36. Over het algemeen kwam de SF-12 goed overeen met de SF-36 en deze kan dan ook als vervanging voor de SF-36 gebruikt worden.

In **hoofdstuk 4** heb ik mijn aandacht verschoven van kwaliteit van leven naar meer traditionele uitkomsten. In dit hoofdstuk heb ik de associatie tussen dyslipidemie en start van dialyse, niertransplantatie of sterfte bestudeerd bij de 502 pre-dialyse patiënten van de PREPARE-2 populatie. Gedurende de studie zijn 376 (75%) patiënten gestart met dialyse of hebben een niertransplantatie ondergaan en zijn 47 (9%) patiënten overleden. Dyslipidemie werd gedefinieerd op basis van de waarden van het totale cholesterol, het LDL cholesterol, het HDL cholesterol, de HDL/LDL ratio en de waarde van de triglyceriden. Op basis van deze continue waarden werden drempelwaarden vastgesteld waarmee categorieën werden gecreëerd die ik heb gebruikt om de associatie met start van dialyse, niertransplantatie of sterfte te bepalen. De resultaten van dit onderzoek lieten geen associatie zien tussen dyslipidemie en de traditionele uitkomsten.

In **hoofdstuk 5** heb ik de samenhang tussen hoge bloeddruk en de traditionele uitkomsten start van dialyse, niertransplantatie, sterfte en nierfunctieachteruitgang onderzocht. In deze studie heb ik het effect van dubbele renine-angiotensine systeem (RAS) blokkade (het gebruik van 2 soorten RAS blokkade) in nieuw ontdekte pre-dialyse patiënten vergeleken met dat van enkele RAS blokkade. RAS blokkers, zoals angiotensine converterend enzym inhibitoren (ACEi) en angiotensine II receptor blokkers (ARB) verlagen de systolische en diastolische bloeddruk en beschermen de nier. Aangezien enkel ACEi of ARB gebruik niet het gehele RAS blokkeren en via verschillende paden werken, wordt er verondersteld dat dubbele RAS blokkade de antihypertensieve werking en bescherming van de nier zou kunnen verbeteren. In tegenstelling tot deze hypothese zijn er tot nu toe voornamelijk negatieve effecten van dubbele RAS blokkade gevonden. In de PREPARE-2 studie vonden we een 20 tot 25% lager risico op nierfunctievervangende therapie of sterfte in patiënten die behandeld waren met dubbele RAS blokkade of alleen met ACEi remmers in vergelijking met patiënten zonder RAS blokkers. Dubbele RAS blokkade versnelde de achteruitgang van de nierfunctie niet in vergelijking met enkele RAS blokkade of zonder RAS blokkade. Deze uitkomst biedt perspectief op het gebruik van dubbele RAS blokkade bij het behandelen

van ernstige hypertensie of proteïnurie in pre-dialyse patiënten, omdat er waarschijnlijk geen negatieve effecten zijn ten opzichte van enkele blokkade en er mogelijk wel een extra gunstig effect is op de bloeddruk en op proteïnurie (niet onderzocht in dit proefschrift).

In **hoofdstuk 6 en 7** lag de aandacht op vitamine K-antagonisten in zowel pre-dialyse als dialyse patiënten. Vitamine K-antagonisten worden gebruikt om het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met een verhoogd stollingsrisico (een cardiovasculaire risicofactor) te verlagen. Ondanks dit gunstige effect zouden vitamine K-antagonisten de nieren kunnen beschadigen ten gevolge van vaatverkalkingen of door glomerulaire bloedingen die tot obstructies zouden kunnen leiden. In **hoofdstuk 6** heb ik de associatie tussen vitamine K-antagonisten en de traditionele uitkomsten nierfunctie achteruitgang en tijd tot de start van dialyse in nieuwe pre-dialyse patiënten onderzocht. In het cohort van 984 pre-dialyse patiënten van de PREPARE-1 en PREPARE-2 populatie vond ik geen verschil tussen de jaarlijkse achteruitgang in nierfunctie tussen vitamine K-antagonist gebruikers en niet gebruikers. Daarbij was vitamine K-antagonist gebruik niet geassocieerd met een verhoogd risico op de start van dialyse in vergelijking met niet gebruikers gedurende de eerste twee jaar waarin de patiënten gevolgd werden.

In **hoofdstuk 7** werd gebruik gemaakt van een cohort dialyse patiënten. Het is plausibel dat bloedplaatjes dysfunctie, het routinematige gebruik van heparine tijdens hemodialyse en een suboptimale tijd in de therapeutische range tot een verhoogd risico op bloedingscomplicaties in dialyse patiënten kunnen leiden. Vanwege het verhoogde bloedingsrisico in dialyse patiënten in vergelijking met de algemene populatie is het mogelijk dat het gebruik van vitamine K-antagonisten alleen voordeel biedt voor deze patiënten bij een hoger risico op een herseninfarct (dit risico wordt weergegeven met de CHA2DS2-VASc score). In dit hoofdstuk heb ik de associatie tussen vitamine K-antagonist gebruik en de mortaliteit bij verschillende CHA2DS2-VASc scores in een cohort met eindstadium nierfalen patiënten die behandeld worden met dialyse onderzocht. In deze studie vond ik een associatie tussen vitamine K-antagonist gebruik en sterfte in dialyse patiënten die niet aanwezig is bij niet gebruikers van vitamine K-antagonisten. Daarnaast vond ik een hoger sterfterisico bij hogere CHA2DS2-VASc scores. In patiënten met een lage CHA2DS2-VASc score was vitamine K-antagonisten gebruik geassocieerd met een verhoogd sterfte risico in vergelijking met niet gebruikers, terwijl vitamine K-antagonist gebruik bij hogere CHA2DS2-VASc scores niet geassocieerd is met een hoger risico op sterfte.

### Aanbevelingen en conclusies

Bij oudere pre-dialyse patiënten hebben symptomen een substantieel effect op de kwaliteit van leven. Het effect van symptomen op een klinisch relevante uitkomst impliceert dat symptomen een prominentere rol in de klinische besluitvorming omtrent pre-dialyse patiënten zouden moeten hebben en richtlijnen voor deze populatie zouden dit moeten benadrukken. Een geschikte manier om de kwaliteit van leven met een korte vragenlijst

te meten in pre-dialyse patiënten is door gebruik te maken van de SF-12. Aanvullende validatie van de SF-12 in andere landen zou deze aanbeveling versterken.

In dit proefschrift vond ik geen associatie tussen dyslipidemie en de start van dialyse, nierfunctie vervangende therapie of sterfte in pre-dialyse patiënten. Het is daarom nuttiger om de directe effecten en mechanismen van lipiden verlagende medicatie te onderzoeken. Ik vond een lager risico op nierfunctie vervangende therapie of sterfte bij enkel of dubbele RAS blokkade in vergelijking met pre-dialyse patiënten zonder RAS blokkade. De achteruitgang van de nierfunctie was niet groter bij dubbele of enkele RAS blokkade ten opzichte van patiënten zonder RAS blokkade. Dit impliceert dat er mogelijk ruimte is voor dubbele RAS blokkade bij het behandelen van ernstige hypertensie of proteïnurie bij pre-dialyse patiënten. Er is geen associatie tussen vitamine K-antagonisten gebruik en nierfunctie achteruitgang of de tijd tot de start van dialyse in pre-dialyse patiënten, wat het gebruik van vitamine K-antagonisten in deze populatie ondersteunt. In patiënten met een CHA2DS2-VASc score van 0 of 1 was vitamine K-antagonisten gebruik geassocieerd met een verhoogd mortaliteitsrisico in vergelijking met niet gebruikers. In patiënten met hogere CHA2DS2-VASc scores vonden we geen verhoogd risico op sterfte in vitamine K-antagonist gebruikers. Dit benadrukt de noodzaak om de indicatie voor vitamine K-antagonisten te evalueren bij het starten van dialyse.

Concluderend onderschrijft dit proefschrift het belang van kwaliteit van leven als uitkomstmaat in pre-dialyse patiënten, wat naast de SF-36 ook met de SF-12 gemeten kan worden en wat beïnvloed wordt door symptomen van de patiënt. Het behandelen van risicofactoren voor hart- en vaatziekten blijft een belangrijk therapiedoel in patiënten met een chronische nierziekte stadium 4 of 5. In dit proefschrift blijken deze risicofactoren in stadium 4 en 5 vaak hetzelfde effect op traditionele uitkomsten te hebben als in de vroege stadia van chronische nierziekten.