

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/31463> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Ocak, Gürbey

Title: Vascular complications in kidney disease

Issue Date: 2015-01-14

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Publicatielijst

Curriculum vitae

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Vasculaire complicaties in nierziekte

Het aantal patiënten met een chronische nierziekte is de afgelopen jaren sterk toegenomen. Chronische nierziekte wordt vastgesteld op grond van het niveau van nierfunctie en nierschade. Het aantal volwassenen met een chronische nierinsufficiëntie in de Nederlandse bevolking wordt geschat op 10%. Chronische nierinsufficiëntie wordt in vijf stadia ingedeeld op basis van de nierfunctie en de aanwezigheid van nierschade (albuminurie). Individuen met stadium 5 chronische nierinsufficiëntie komen in aanmerking voor dialyse of transplantatie. Dialysepatiënten die dialyseren door middel van hemodialyse hebben een vaattoegang in de vorm van een fistel (de verbinding tussen ader en slagader zonder een kunststof prothese), een graft (de verbinding tussen ader en slagader met een kunststof prothese) of een catheter (kunststof slang die in een grote ader in de lies, de hals of onder het sleutelbeen wordt ingebracht).

Een groot gezondheidsprobleem bij patiënten met een nierziekte zijn stolselvormingen in slagaders (arteriële trombose), aders (veneuze trombose) en vaatproblemen gerelateerd aan vaattoegang bij patiënten op hemodialyse. Deze verschillende vaatproblemen leiden tot veel opnamen in het ziekenhuis, tot blijvende gezondheidsschade, tot een verminderde kwaliteit van leven en tot een hogere sterfte bij patiënten met een nierziekte. Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift was meer inzicht te krijgen in de relatie tussen nierziekte en trombose en om de mechanismen die leiden tot trombosevorming in patiënten met nierziekte te achterhalen. Verder werd de relatie onderzocht tussen bepaalde genetische varianten die een rol spelen in het ontwikkelen van veneuze en arteriële trombosen en sterfte van dialysepatiënten. Daarnaast werden de sterfterisico's voor dialysepatiënten met een fistel, graft en catheter bestudeerd.

In **hoofdstuk 2** werd het risico op veneuze trombose voor zelfgerapporteerde nierziekten onderzocht in de MEGA studie (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis). Patiënten met een nierziekte bleken een 4 keer hoger risico op veneuze trombose te hebben dan personen zonder een nierziekte.

Hoofdstuk 3 beschrijft de resultaten van een onderzoek naar de vroege stadia (stadium 1, 2 en 3) van nierziekte en de relatie met veneuze trombose in de PREVEND studie (Prevention of Renal and Vascular Disease). Er werd aangetoond dat patiënten met een nierziekte in stadium 1,2 en 3 een bijna 2 keer verhoogd risico hadden op veneuze trombose.

Hoofdstuk 4 doet verslag van een onderzoek in de MEGA studie waarin werd onderzocht of de relatie tussen nierziekte en veneuze trombose verklaard kon worden door stollingsfactoren, body mass index, factor V Leiden, prothrombin G20210A, diabetes mellitus, maligniteit, arteriële trombose, immobilisatie of corticosteroid gebruik. We vonden dat verhoogde factor VIII en Von Willebrand factorwaarden de relatie tussen nierziekten en veneuze trombosen verklaarden.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we de associatie tussen veneuze trombose en de combinatie van nierziekte met andere risicofactoren voor veneuze trombose in de MEGA studie om hoog-risico groepen te identificeren die baat zouden kunnen hebben van tromboseprofyaxe. Het bleek dat vooral patiënten met een nierziekte die geopereerd werden of immobiel waren een sterk verhoogd risico hadden op veneuze trombosen.

Hoofdstuk 6 rapporteert over een onderzoek waarin de risico's op veneuze trombose, myocardinfarct en herseninfarct werden bestudeerd voor dialysepatiënten in de NECOSAD studie (Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis). We toonden aan dat dialysepatiënten een 6 keer verhoogd risico hadden op veneuze trombose, een 12 keer verhoogd risico op een myocardinfarct en een 8 keer verhoogd risico op een herseninfarct.

In **hoofdstuk 7** werden de overlijdensrisico's op veneuze trombose, myocardinfarct en beroerte (herseninfarct of hersenbloeding) onderzocht voor dialysepatiënten in de ERA-EDTA database (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association). Het bleek dat dialysepatiënten een 12 keer verhoogd risico hadden op overlijden door een veneuze trombose, een 11 keer verhoogd risico op overlijden door myocardinfarct en een 8 keer verhoogd risico op overlijden door een beroerte in vergelijking met de algemene bevolking.

Hoofdstuk 8 en 9 beschrijft de resultaten van een onderzoek in de NECOSAD studie waarin vaattoegangsproblemen werden onderzocht in dialysepatiënten. Het bleek dat patiënten met een catheter een hogere sterftekans hadden dan patiënten met een fistel of graft. Daarnaast toonden we aan dat patiënten met een graft in vergelijking met patiënten met een fistel een hogere kans hadden op het niet functioneren van de vaattoegang en een hogere kans op overlijden.

In **hoofdstuk 10** onderzochten we de relatie tussen genetische varianten in de 'Protein C pathway' (factor V Leiden, *THBD* rs1042580, *PROC* rs1799808 and 1799809 and *PROCR* rs867186, rs2069951, and rs2069952) en overlijden in dialysepatiënten in de NECOSAD studie en de Duitse 4D studie (German Diabetes Dialysis). De 'protein C pathway' speelt

een belangrijke rol in stollingsprocessen en in de vaten. Genetische varianten hierin zijn geassocieerd met arteriële en veneuze trombose. In deze studie bleek dat factor V Leiden was gerelateerd met een verhoogd overlijdensrisico in dialysepatiënten. De andere onderzochte genetische varianten waren niet geassocieerd met een verhoogd overlijdensrisico in dialysepatiënten.

In de verschillende studies in dit proefschrift kwam naar voren dat patiënten met een nierziekte een hoge kans hebben op veneuze trombose, arteriële trombose en op vaattoegangsproblemen. Deze bevindingen zouden tot klinische consequenties kunnen leiden. Gebaseerd op onze studies die aantoonen dat patiënten met een nierziekte een hoger risico hebben op veneuze trombose, zouden bepaalde patiënten met een nierziekte baat kunnen hebben van antistollingsmiddelen. Echter, de huidige antistollingsmiddelen geven een dermate hoog risico op ernstige bijwerkingen (bloedingen) dat tromboseprofylaxe in de vorm van anticoagulantia in alle patiënten met chronische nierziekte waarschijnlijk geen netto klinisch voordeel met zich zal meebrengen. Verder toonden we aan dat vooral dialysepatiënten met een catheter nadelige uitkomsten ondervinden in vergelijking met patiënten met een fistel of graft. Dit zou kunnen suggereren dat een catheter vermeden moet worden als vaattoegang. Grote, gecontroleerde, gerandomiseerde studies ontbreken echter. Verder onderzoek naar vasculaire complicaties in patiënten met een nierziekte is noodzakelijk voor het optimaliseren van de preventie en de behandeling van vasculaire complicaties in patiënten met een nierziekte.

