

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35449> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Suttorp, Marit

Title: Mortality and cardiovascular complications with erythropoiesis-stimulating agent treatment

Issue Date: 2015-09-24

Chapter 10

Nederlandse samenvatting

(Dutch summary)

Dankwoord

(Acknowledgements)

Curriculum Vitae

Lijst van publicaties

(List of publications)



Nederlandse samenvatting

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was om mogelijke risico's van erythropoïese-stimulerende middelen, kort gezegd epo, te onderzoeken. Epo is een hormoon dat voornamelijk wordt geproduceerd in de nier en stimuleert de aanmaak van rode bloedcellen. Rode bloedcellen zijn verantwoordelijk voor het zuurstoftransport in het lichaam en een tekort aan rode bloedcellen zorgt voor bloedarmoede. Epo is ontwikkeld om de bloedarmoede van nierpatiënten te kunnen behandelen, en wordt sinds eind jaren '80 met veel succes gebruikt bij deze patiënten. Daarna zijn ook kankerpatiënten met bloedarmoede met epo behandeld. Na de eerste positieve ervaringen met het gebruik van epo in deze patiënten, zijn er de laatste 15 jaar meerdere studies verschenen die negatieve effecten van epo beschreven. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift sluit hier op aan.

In dit proefschrift is gebruik gemaakt van observationele gegevens. In de beschreven studies wordt de behandeling dus niet aan de patiënten toebedeeld in de vorm van een experiment, maar door een dokter voorgeschreven op basis klinische gegevens en richtlijnen. Bij het analyseren van observationele studies moet daarom rekening gehouden worden met versturende factoren, die het verband dat je vindt kunnen verklaren omdat de verschillende groepen niet precies hetzelfde en niet goed vergelijkbaar zijn. Dit wordt confounding genoemd. Confounding door gemeten factoren kan worden gecorrigeerd in de analyse fase. Directed Acyclic Graphs (DAGs) zijn diagrammen die kunnen helpen om de betreffende onderzoeksvraag op een visuele manier inzichtelijk te maken en confounding te identificeren. In hoofdstuk 2 wordt de basis uitgelegd van het gebruik van DAGs en een aantal voorbeelden met en zonder confounding besproken. We laten zien dat het gebruik van DAGs kan helpen bij de wetenschappelijke discussie over het betreffende vraagstuk. Daarnaast biedt het gebruik van DAGs een aantal voordelen

bij het identificeren van confounding, zoals het selecteren van een minimale set van factoren om voor te corrigeren in de analyse. Ook kan eventuele nieuwe verstoring, die kan ontstaan door het corrigeren voor een gemeenschappelijk gevolg, worden herkend en voorkomen.

Om mogelijke risico's van epo gebruik te kunnen onderzoeken, was eerst meer inzicht nodig in het gebruik van epo bij de behandeling van bloedarmoede van patiënten met een chronische nierziekte. In het laatste decennium zijn er meerdere veiligheidswaarschuwingen vanuit de FDA (Food and Drug Administration, de Amerikaanse organisatie die geneesmiddelen goedkeurt en de veiligheid in de gaten houdt) geweest, waarop klinische richtlijnen werden aangepast. In hoofdstuk 3 wordt een overzicht gegeven van de ontwikkelingen sinds 2008 en worden trends in het gebruik van epo en het gemiddelde gehalte van rode bloedcellen beschreven bij Zweedse hemodialyse patiënten en patiënten met een chronische nierziekte die nog niet dialyseren. Het onderzoek laat zien dat Zweedse nefrologen in de laatste jaren de behandeling van bloedarmoede hebben aangepast in beide patiënten groepen. Er werd minder epo voorgeschreven en minder patiënten hadden een gehalte van rode bloedcellen boven de aanbevolen bovengrens van 12 g/dL. Er werd tevens een verlaging van de gemiddelde epo dosis aangetoond bij hemodialyse patiënten.

Een van de mogelijke nadelige effecten van epo is het verhogen van de bloeddruk en daarmee het verhogen van het risico op cardiovasculaire aandoeningen. In hoofdstuk 4 laten we zien dat Nederlandse patiënten met een chronische nierziekte, die nog niet dialyseren, maar wel behandeld worden met epo, inderdaad meer bloeddrukverlagende medicatie gebruiken dan de patiënten zonder epo. Binnen de patiënten met epo lijkt er ook een trend tot een hogere bloeddruk met hogere epo dosis te bestaan. Dit lijkt het bloeddruk verhogende effect van epo te bevestigen. Er is echter geen verschil in deze routinematig

gemeten bloeddruk tussen de totale groep patiënten met en zonder epo. We hebben daarom geconcludeerd dat over het algemeen in de klinische praktijk het effect van epo op de bloeddruk gecontroleerd kan worden met bloeddruk verlagende medicatie, tot hetzelfde niveau als patiënten zonder epo. Het lijkt dus onwaarschijnlijk dat het effect van epo op de bloeddruk het cardiovasculaire risico voldoende kan verklaren.

Het verhoogde risico op cardiovasculaire aandoeningen dat gerelateerd wordt aan epo gebruik is met name afgeleid uit klinische trials bij patiënten met een chronische nierziekte, waarin werd gekeken naar een combinatie van het totale overlijdensrisico en het risico op cardiovasculaire aandoeningen. In hoofdstuk 5 onderzoeken we daarom de relatie tussen epo gebruik en het optreden van de cardiovasculaire aandoeningen hartinfarct, herseninfarct en veneuze trombose in Nederlandse dialyse patiënten. Hoewel we een beperkte studiepopulatie hadden en de uitkomsten daarom wat minder zeker zijn en meer beïnvloed kunnen worden door toeval, vonden we geen verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen als we epo gebruikers met niet epo gebruikers vergeleken. Binnen de patiënten met epo leek er ook geen hoger risico op cardiovasculaire aandoeningen met een hogere epo dosis te bestaan. Dus in tegenstelling tot de algemene hypothese konden we een hoger cardiovasculair risico met epo gebruik in deze patiëntenpopulatie niet bevestigen.

Epo werd ook voorgeschreven aan kankerpatiënten met bloedarmoede, en wordt tegenwoordig met name nog gebruikt bij patiënten met hematologische maligniteiten (bloedkanker). Het gebruik van epo bij kanker patiënten werd sterk gerelateerd aan het optreden van veneuze trombose, andere cardiovasculaire aandoeningen zijn minder goed onderzocht. Hoofdstuk 6 bekijkt daarom de relatie tussen epo gebruik en hartinfarct, beroerte en veneuze trombose in Deense patiënten met bloedkanker, namelijk multipel myeloom (ziekte van

Kahler) en myelodysplastisch syndroom (MDS). In patiënten met multipel myeloom lijkt epo gebruik gerelateerd aan een hoger risico op een hartinfarct, beroerte en veneuze trombose. MDS patiënten hadden een bijna twee maal verhoogd risico op hartinfarct en beroerte. Verder onderzoek zou zich moeten richten op het mechanisme van de epo gerelateerde incidenten en de identificatie van patiënten die baat zouden hebben van epo behandeling.

Trials hebben aangetoond dat patiënten met een chronische nierziekte met epo behandeling die gericht was op een hogere streefwaarde van het gehalte rode bloedcellen, een hoger overlijdensrisico hadden. Deze resultaten riepen de vraag op of dit alleen werd veroorzaakt door de hogere streefwaarde van het gehalte rode bloedcellen, of door de gemiddeld hogere epo doses waarmee deze patiënten werden behandeld. In hoofdstuk 7 wordt daarom het effect van hoge epo dosis op het overlijdensrisico onderzocht bij Nederlandse dialyse patiënten, waarbij een hoge epo dosis in ons onderzoek was gedefinieerd als een dosis boven de 6000 eenheden per week. Deze relatie is met observationeel onderzoek lastig te onderzoeken vanwege de sterke relatie tussen de epo dosis, het gehalte rode bloedcellen en het onderliggend lijden van de patiënt. De huidige epo dosis wordt namelijk beïnvloed door het laatste gehalte rode bloedcellen en heeft weer effect op het volgende gehalte rode bloedcellen, en dit wordt steeds beïnvloed door de ziekte status van de patiënt. Deze continue wisselwerking leidt tot tijdsafhankelijke confounding. Twee statische modellen werden gebruikt om rekening te kunnen houden met tijdsafhankelijke confounding. Het 'sequential Cox' model schat het effect van het starten met hoge dosis epo vergeleken met patiënten die nog niet met hoge dosis epo zijn gestart. Het 'marginal structural' model schat wat er zou gebeuren als iedereen altijd met een hoge dosis epo zou worden behandeld ten opzichte van nooit. Het geschatte risico op overlijden met een hoge dosis epo was 1.2-1.5 keer verhoogd. Hoewel er een ruime marge om het geschatte risico

zat, lijkt er dus een nadelig effect van een hoge epo dosis te zijn. Deze resultaten ondersteunen de huidige richtlijnen, waarin wordt geadviseerd om te behandelen met de laagst mogelijke epo dosis om bloedtransfusies te voorkomen.

Als alternatieve verklaring is gesuggereerd dat de relatie tussen hoge epo dosis en het hogere overlijdensrisico slechts een afspiegeling is van de noodzaak om een hogere epo dosis te geven aan patiënten die minder rode bloedcellen aanmaken na stimulatie met epo. Het zou dan dus veroorzaakt worden door epo resistentie. De relatie tussen epo resistentie en een hoger overlijdensrisico hebben we onderzocht bij zowel patiënten die dialyseren via een machine met daarin een kunstnier (hemodialyse), als bij patiënten die dialyseren via het buikvlies (peritoneaal dialyse) in hoofdstuk 8. De relatie tussen epo resistentie en een hoger overlijdensrisico wordt hier bevestigd in beide patiënten groepen, waarbij de relatie sterker was in peritoneaal dialyse patiënten. Epo resistentie was gerelateerd aan zowel cardiovasculaire als niet-cardiovasculaire oorzaken van overlijden. Omdat epo resistentie sterk gerelateerd is aan de ernst van de onderliggende ziekte van patiënten, is het belangrijk om te realiseren dat correctie voor verschillende factoren, die het onderliggend lijden meten, het effect van epo resistentie op het overlijdensrisico niet wegnam.

Dankwoord

Tot slot wil ik graag iedereen hartelijk danken die betrokken is geweest bij de totstandkoming van dit proefschrift. In de eerste plaats natuurlijk alle patiënten, er zou geen proefschrift bestaan zonder patiënten die belangeloos hun medewerking verlenen. Ook speciale dank voor alle hulp van nefrologen, onderzoeksverpleegkundigen en medewerkers van de verschillende archieven, zonder wie dataverzameling niet mogelijk was geweest.

Hartelijk dank aan mijn promotoren en co-promotor. Friedo, dank voor je vertrouwen en de vrijheid die ik heb gekregen. Tiny, ons wekelijkse overleg vormde een broodnodige reflectie, bedankt voor je praktische instelling en adviezen. Ray, dank voor je onuitputtelijke kennis en nefrologische input. Alle co-auteurs wil ik bedanken voor hun feedback. Ook veel dank aan de promotiecommissie voor het beoordelen van mijn manuscript.

Promoveren is een feestje met zulke fijne collega's op de afdeling klinische epidemiologie. Ik kan niet iedereen bij naam noemen, maar super bedankt voor alle support en gezelligheid. Anna, ik had me geen beter kamergenootje kunnen wensen. Speciale dank voor alle Engelse tips, je naam staat op geen van mijn artikelen, maar in elk staat wel een woord of zin van jouw hand. Collega's van het nierclubje, ik heb genoten van onze gezamenlijke congresbezoeken en bedankt voor de leerzame besprekingen. Merel, van buurvrouw tot kamergenoot, ik heb veel van je geleerd en evenveel met je gelachen. Hakan, Istanbul en Philadelphia waren fantastisch. Anouk, onze dataverzameling in de medische archieven zou niet zo geslaagd zijn geweest zonder jouw hulp, gezelligheid, werklust en doorzettingsvermogen.

Dear colleagues of the EpoCan consortium, thank you very much for the positive and warm atmosphere. The half yearly

EpoCan meetings were always the perfect combination of science and fun. Dear Swedish and Danish colleagues, thank you so much for our collaboration and the opportunity to work with you and your outstanding registry data.

Lieve vrienden en familie, ik prijs me gelukkig met zoveel leuke en lieve mensen om me heen. Lotte, Selma en Joanne, jullie vriendschap is goud waard en ik zou niet meer zonder kunnen. Femke, Femke, Tessa, Elize, Maaike, Wendy en Lisette, ik voel me bevoorrecht met onze lange vriendschap, extra speciaal omdat we vanuit een gemeenschappelijke achtergrond allemaal ergens anders terecht zijn gekomen. Lieve Spartaan vrienden, wij bewijzen dat atletiek geen individualistische sport is. Dank voor alle gezellige trainingen en wedstrijden in binnen- en buitenland, als deelnemer en toeschouwer. Familie Dorrestijn, wat ben ik gelukkig dat ik na al die jaren nog steeds onderdeel van jullie gezin mag zijn. Paps, mams en Tim, ik houd van jullie nuchterheid. Dat jullie altijd achter me staan en me steunen in elke keuze, maakt het leven zo veel mooier en makkelijker. Wat jammer dat oma dit niet meer meemaakt.

Curriculum Vitae

Marit Meta Suttorp werd op 28 april 1985 geboren in Lisse. In 2003 behaalde zij haar gymnasium diploma (cum laude) aan het Fioretticollege te Lisse. Aansluitend startte zij met de studie geneeskunde aan de universiteit Leiden, waar zij in 2004 haar propedeuse cum laude behaalde. In het derde jaar van haar studie deed zij tijdens de keuzevakken een onderzoeksstage bij het Centro de Investigación del Cáncer in Salamanca, Spanje. In het vierde studiejaar was ze betrokken bij de praktische uitvoering van wetenschappelijk onderzoek op de afdelingen orthopedie en endocrinologie en deed zij een wetenschappelijke stage op de afdeling kindergeneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Naast haar studie is zij actief geweest bij atletiekvereniging De Spartaan, als atleet en in de organisatie van de Ter Specke Bokaal, de landelijke openingswedstrijd van het baanseizoen. In 2007 heeft zij haar doctoraal cum laude behaald en eind 2009 het artsexamen.

Na het artsexamen is zij in 2010 werkzaam geweest als arts-assistent interne geneeskunde in het St. Elisabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao, alwaar haar interesse voor het vak verder werd aangewakkerd. Vervolgens heeft ze een jaar gewerkt als arts-assistent op de Intensive Care van het LangeLand ziekenhuis in Zoetermeer. Eind 2011 begon haar promotietraject op de afdeling klinische epidemiologie van het LUMC, onder supervisie van Prof. dr. Friedo Dekker, Ir. dr. Tiny Hoekstra en Prof. dr. Raymond Krediet. De resultaten hiervan staan beschreven in dit proefschrift. Het onderzoek werd grotendeels uitgevoerd in het kader van het EpoCan project, een Europees samenwerkingsverband gefinancierd vanuit het FP-7 Health programma. Naast de internationale contacten binnen het EpoCan consortium, heeft ze ook samengewerkt met onderzoeksgroepen in Zweden en Denemarken. Tijdens haar promotietraject heeft ze presentaties gehouden op de halfjaarlijkse EpoCan meetings en op verschillende

congressen. Daarnaast heeft zij de opleiding tot epidemioloog B gevolgd en onderwijs gegeven aan (bio)medische studenten.

Sinds 1 mei 2015 is ze werkzaam als arts in opleiding tot internist in het Alrijne Ziekenhuis te Leiderdorp (opleider Drs. S. Anten).

Lijst van publicaties

This thesis

1. **Suttorp MM**, Hoekstra T, Ocak G, van Diepen AT, Ott I, Mittelman M, Rabelink TJ, Krediet RT, Dekker FW. Erythropoiesis-stimulating agents and thrombotic events in dialysis patients. *Thromb Res* 2014; 134(5): 1081-1086
2. **Suttorp MM**, Siegerink B, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs. *Nephrol Dial Transplant* 2014; epub ahead of print
3. **Suttorp MM**, Hoekstra T, Mittelman M, Ott I, Franssen CF, Dekker FW. Effect of erythropoiesis-stimulating agents on blood pressure in pre-dialysis patients. *PLoS One* 2013; 8: e84848
4. **Suttorp MM**, Hoekstra T, Rotmans JI, Ott I, Mittelman M, Krediet RT, Dekker FW. Erythropoiesis-stimulating agent resistance and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol* 2013; 14: 200

Other publications

5. Demetz G, Laux M, Scherhag A, Hoekstra T, **Suttorp MM**, Dekker FW, Roest M, Marcus-Kalish M, Mittelman M, Ott I. The influence of erythropoietin on platelet activation, thrombin generation and FVII/active FVII in patients with AMI. *Thromb J* 2014; 12:18
6. Van Diepen AT, Hoekstra T, Rotmans JI, de Boer MG, le Cessie S, **Suttorp MM**, Struijk DG, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. The association between dialysis modality and the risk for dialysis technique and non-dialysis technique-related infections. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(12):2244-2250
7. Bartelink IH, Bredius RG, Belitser SV, **Suttorp MM**, Bierings M, Knibbe CA, Egeler M, Lankester AC, Egberts AC, Zwaveling J, Boelens JJ. Association between busulfan exposure and outcome in children receiving intravenous busulfan before hematologic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(2): 231-241

