



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Prediction of outcomes in patients with heart failure

Sokoreli, I.

### Citation

Sokoreli, I. (2019, March 19). *Prediction of outcomes in patients with heart failure*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/69813>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/69813>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/69813>

**Author:** Sokoreli, I.

**Title:** Prediction of outcomes in patients with heart failure

**Issue Date:** 2019-03-19

**Part V**

**Appendices**



# Summary

The main aim of this thesis is to explore risk factors associated to an increased risk of adverse outcomes for heart failure (HF) patients and improve the early re-admission or mortality prediction in HF.

The first part of the thesis includes the general introduction. HF is a progressive disease and a major cause of morbidity and mortality worldwide. HF disease management can be difficult because besides medical treatment it requires significant lifestyle changes such as exercise, restricted fluid and salt intake and medication adherence. Therefore, despite the improvements in disease management, HF is often associated with poor quality of life and multiple hospital admissions. A portion of re-admissions can be prevented by predicting if they will occur and tailoring disease management interventions accordingly. Hence, identifying risk factors affecting adverse events in HF patients is important for patients and healthcare providers, because they may lead to new methods to manage patients and optimize services.

We designed the OPERA-HF study in the UK, to explore a wide range of variables as potential risk factors. In addition to demographic, clinical, imaging and laboratory variables, we explored non-disease specific and non-clinical variables that could act as predictors for re-admission or mortality in patients with HF following an admission for HF. We aimed to identify variables that could improve the discrimination for re-admission or mortality prediction. In order to validate our findings and their generalizability beyond the development cohort we utilized the SAPHIRE study, a patient cohort from the US.

In the second part of the thesis, we study the impact of depression and other psychosocial factors on adverse outcomes. We conducted a systematic review and meta-analysis where we found that the prevalence of both depression and anxiety in the identified studies was on average 29%. We found that depression is a significant and

---

independent predictor of all-cause mortality among HF patients but with very heterogeneous effects reported across the different studies. The heterogeneity was associated with the total study population size and the prevalence of depression in the study. On the other hand, there was no significant effect of anxiety on mortality identified.

Subsequently we confirmed the strong association of depression with increased risk of mortality, in the OPERA-HF study. Moderate-to-severe depression was independently associated to all-cause mortality in the year following discharge after an admission to hospital for HF when controlling for age, Charlson comorbidity index, NYHA class IV, NT-proBNP and treatment with mineralocorticoid receptor antagonist, beta-blocker and diuretics. In the OPERA-HF study, moderate-to-severe depression was also significantly associated with recurrent events: unplanned readmission or mortality. Other psychosocial or non-clinical variables independently associated with increasing risk of recurrent events in the year following discharge after a HF hospital admission were: presence of frailty, moderate-to-severe anxiety, living alone and the presence of cognitive impairment.

In the third part of the thesis, we used data from the OPERA-HF study to develop a 30-day composite outcome model and we explored the added predictive value of non-clinical predictors to early outcomes: 30-day unplanned readmission or mortality within 30 days. A model containing clinical variables alone had an area under the receiver-operating characteristic curve (AUC) of 0.68. By including physical frailty and social support in the model the AUC increased to 0.70. The discrimination of the model remained modest reflecting the difficulty in early readmission or mortality prediction due to the diversity in the readmission root causes.

We then used data from the SAPHIRE study to externally validate the model. Our results showed a good calibration and discrimination similar to the original. This means that the model can overcome any difference between the populations of two locations. Early event prediction remains challenging, however, our findings suggest that non-clinical factors may improve the predictions and they should not be neglected when assessing a patient's status and needs.

In the last part of the thesis, the general discussion, we summarize the findings, we provide answers to the main research questions addressed in this thesis and present recommendations for future research.

# Nederlandse samenvatting

Het hoofddoel van dit proefschrift is om risicofactoren te onderzoeken die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op ongunstige uitkomsten voor patiënten met hartfalen en om de voorspelling van vroegtijdige heropname of sterfte van patiënten met hartfalen te verbeteren.

Het eerste deel van het proefschrift omvat de algemene inleiding. Hartfalen is een progressieve ziekte en een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit wereldwijd. De zorg van hartfalen is uitdagend omdat aanzienlijke veranderingen in leefstijl op het gebied van lichaamsbeweging, beperkte vocht- en zoutinname en therapietrouw noodzakelijk zijn voor een effectieve behandeling.

Ondanks de verbeteringen in de zorg, wordt hartfalen daarom vaak geassocieerd met een slechte kwaliteit van leven en meerdere ziekenhuisopnames. Een deel van de heropnames kan worden voorkomen door nauwkeurige voorspelling van deze opnames te doen en daarop het behandelplan met zorginterventies aan te passen. Het identificeren van risicofactoren gerelateerd aan heropnames en sterfte van patiënten met hartfalen is daarom belangrijk voor patiënten en zorgverleners, omdat het kan leiden tot nieuwe methoden voor betere zorg met betere interventies.

We hebben de OPERA-HF studie in het Verenigd Koninkrijk opgezet om een breed scala aan variabelen te verkennen als mogelijke risicofactoren. Naast demografische, klinische, beeldvormende en laboratoriumvariabelen, hebben we niet-ziektespecifieke en niet-klinische variabelen onderzocht en hun waarde geëvalueerd als voorspellers voor heropname of sterfte bij patiënten met hartfalen na een opname voor hartfalen. We wilden een klein aantal variabelen identificeren dat een zo goed mogelijk onderscheid zou geven voor de voorspelling van heropname of sterfte. Om onze bevindingen en hun generaliseerbaarheid buiten het ontwikkelingscohort te valideren, zijn de resultaten getoetst met de SAPHIRE studie, een patiëntencohort uit de Verenigde Staten.

---

In het tweede deel van het proefschrift bestuderen we de invloed van depressie en andere psychosociale factoren op ongunstige uitkomsten bij hartfalen. We hebben een systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse uitgevoerd waarbij naar voren kwam dat de prevalentie van depressie en angst in de geïdentificeerde onderzoeken bij patiënten met hartfalen gemiddeld 29% was. Depressie als variabele bleek een significante en onafhankelijke voorspeller van algemene sterfte bij patiënten met hartfalen, maar met zeer uiteenlopende effectgroottes die in de verschillende onderzoeken zijn gemeld. De heterogeniteit was geassocieerd met de totale omvang van de onderzoekspopulatie en de prevalentie van depressie in het onderzoek. Aan de andere kant is er geen significant effect gevonden voor de relatie tussen angst en algemene sterfte.

Op basis van de analyse van de gegevens van de OPERA-HF studie is er een sterke associatie van depressie met verhoogd risico op sterfte gevonden. Matige tot ernstige depressie was onafhankelijk geassocieerd met algemene sterfte in het jaar na ontslag van een aan hartfalen gerelateerde opname in het ziekenhuis, waarbij gecorrigeerd is voor leeftijd, Charlson Comorbidity Index, NYHA klasse IV, NT-proBNP en behandeling met aldosteron-antagonist, bètablokker en diuretica.

In de OPERA-HF studie was matige tot ernstige depressie ook significant geassocieerd met herhaaldelijke heropnames of sterfte. Andere psychosociale of niet-klinische variabelen die onafhankelijk geassocieerd bleken met een verhoogd risico op recidive in het jaar na ontslag na een opname voor hartfalen in het ziekenhuis waren: aanwezigheid van ouderdomszwakte, matige tot ernstige angst, alleen leven en de aanwezigheid van cognitieve aandoeningen.

In het derde deel van het proefschrift zijn de gegevens uit de OPERA-HF studie gebruikt om een model te genereren gericht op het voorspellen van heropname of sterfte binnen 30 dagen na ontslag. Daarbij onderzochten we de toegevoegde voorspellende waarde van niet-klinische voorspellers voor de afzonderlijke uitkomsten. Een model met alleen klinische variabelen had een C-statistiek (AUC; oppervlakte onder de receiver operating characteristic curve) van 0,68. Door in het model ouderdomszwakte en sociale ondersteuning op te nemen, steeg de C-statistiek tot 0,70. Het onderscheidend vermogen van het model bleef bescheiden en illustreert de mate van complexiteit van het voorspellen van vroegtijdige heropname of sterfte vanwege de verscheidenheid aan mogelijke oorzaken.



---

Vervolgens hebben we gegevens uit de SAPHIRE-studie gebruikt om het voorspellend model extern te valideren in een ander cohort. Onze resultaten toonden een goede kalibratie en onderscheidend vermogen aan voor het model in dit nieuwe cohort, vergelijkbaar met de prestatie in het oorspronkelijke cohort. Dit betekent dat het model de mogelijke verschillen tussen de twee cohorten van de twee locaties kan compenseren. Het voorspellen van gebeurtenissen als vroegtijdige heropname en sterfte bij patiënten met hartfalen blijft een uitdaging, maar onze bevindingen geven aan dat niet-klinische factoren de voorspellingen kunnen verbeteren en overwogen zouden moeten worden bij het beoordelen van de toestand en behoeften van een patiënt.

In het laatste deel van het proefschrift, de algemene discussie, vatten we de bevindingen samen, geven we antwoorden op de belangrijkste onderzoeksvragen in dit proefschrift en worden aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek.



## About the author

Ioanna Sokoreli was born in Patras, Greece on November 14<sup>th</sup>, 1986. In 2010, she obtained her Diploma in Electrical and Computer Engineering from the Technical University of Patras. In 2013, she obtained a Master degree in Business Information Systems from Eindhoven University of Technology in the Netherlands. She conducted a master thesis project in collaboration with Philips Research where she provided data analytics support for the HeartCycle European Project. Since 2013, she is working as a Research Scientist in the Chronic Disease Management group at Philips Research, Eindhoven. She has been involved in heart failure clinical trials' data collection and analysis, while in the last years, she has been working on several research topics on Population Health Management. In 2015, she started a PhD project on 'Prediction of outcomes in patients with heart failure', at Philips Research and Leiden University Medical Center, under the supervision of prof. dr. Ewout Steyerberg and prof. dr. Steffen Pauws, which resulted in this thesis.



# List of publications

## Journal publications

1. **I. Sokoreli**, J. J. G. de Vries, S. C. Pauws, and E. W. Steyerberg, "Depression and anxiety as predictors of mortality among heart failure patients: systematic review and meta-analysis", *Heart Failure Reviews*, vol.21, no.1, pp.49-63, 2016.
2. **I. Sokoreli**, J. J. G. de Vries, J. M. Riistama, S. C. Pauws, E. W. Steyerberg, A. Tesanovic, G. Geleijnse, K. M. Goode, A. Crundall-Goode, S. Kazmi, J. G. Cleland, and A. L. Clark, "Depression as an independent prognostic factor for all-cause mortality after a hospital admission for worsening heart failure", *International Journal of Cardiology*, vol.220, pp.202-207, 2016.
3. **I. Sokoreli**, S. C. Pauws, E. W. Steyerberg, J. J. G. de Vries, J. M. Riistama, A. Tesanovic, S. Kazmi, P. Pellicori, J. G. Cleland, and A. L. Clark, "Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study", *European Journal of Heart Failure*, vol. 20, no. 4, pp.689-696, 2018.
4. **I. Sokoreli**, J. G. Cleland, S. C. Pauws, E. W. Steyerberg, J. J. G. de Vries, J. M. Riistama, K. Dobbs, J. Bulemfu, and A. L. Clark, "Added value of frailty and social support in predicting risk of 30-day unplanned re-admission or death for patients with heart failure: an analysis from OPERA-HF", *International Journal of Cardiology*, vol. 278, pp. 167–172, 2019.
5. **I. Sokoreli**, A. Abdolahi, J. M. Riistama, S.C. Pauws, G. J. de Vries, P. J. Amelung, R. Nicholson, C. Veremakis, and E. W. Steyerberg, "Risk prediction of 30-day unplanned re-admission or mortality for HF patients: external validation of the OPERA model", 2018 - *Submitted*.

---

## Conference Proceedings

1. **I. Sokoreli**, G. Geleijnse, S. Pauws, J. Riistama, A. Tesanovic, G.-J. de Vries, A. Crundall-Goode, K. Goode, J. Cleland, and A. Clark, "Depression as an independent risk factor for all-cause mortality in heart failure patients", in *European Journal of Heart Failure* 2015, vol.17, no.Issue Supplement S1, pp.69-70, 2015.
2. J. J. G. de Vries, **I. Sokoreli**, G. Geleijnse, S. C. Pauws, J. M. Riistama, A. Tesanovic, A. Crundall-Goode, K. M. Goode, J. G. Cleland, and A. L. Clark, "Assessment of patient selection bias in prospective studies of heart failure", in *European Journal of Heart Failure* 2016, vol.18, no.Issue Supplement S1, pp.55, 2016.
3. **I. Sokoreli**, D. De Massari, S. C. Pauws, J. M. Riistama, J. J. G. de Vries, E. W. Steyerberg, A. Crundall-Goode, K. M. Goode, R. Dierckx, J. G. Cleland, and A. L. Clark, "Effectiveness of telehealth for heart failure management in routine practice", in *International Journal of Integrated Care - European Telemedicine Conference* 2016, Oslo 15-16 November, vol.16, no.5, Nov. 2016. **(Best abstract award)**

# Acknowledgements

Completing this PhD thesis would not have been possible without the contribution, support and encouragement of certain people who I would like to thank.

First, I want to thank my promotors prof. dr. Ewout Steyerberg and prof. dr. Steffen Pauws. Ewout, your research has been very inspiring to me and I was honored to work with you. Thank you for your trust, time and support. Steffen, I am grateful for your guidance, mentorship and continuous support throughout these years. I always enjoy working and discussing with you.

I would like to thank the members of my reading committee: prof. dr. D.E. Atsma, prof. dr. A.L. Clark, dr. M. Kavousi and prof. dr. A.M. Stiggelbout for their time and their interest in this work.

I also want to thank my line managers at Philips Research, Sybo Dijkstra and Aleksandra Tesanovic for giving me the freedom to carry out this thesis and supporting this journey. Aleksandra, thank you for your guidance from my very first day at Philips. Your positive attitude, problem-solving abilities and personal support have been essential for the accomplishment of this thesis.

I would like to thank all the members of the OPERA-HF team and especially prof. Andrew Clark and prof. John Cleland. Thank you both for your help and always constructive discussions. Thank you also for being great hosts every time I visited Hull. The study would not have been successful without the help of the onsite nurses, Karen and Jeanne. Thank you both for your time and hard work and for always being available to help. A special thanks goes to the Philips Research members of the OPERA-HF team: Jarno, Gert-Jan, Steffen, Paul, Gijs, Aleksandra. Thank you all for your belief in the study, invaluable contribution and endless effort to make sure that everything works well throughout the years. I have learned a lot from all of you.

---

I also want to thank the SAPHIRE team. Especially Jarno and Amir who made possible the accomplishment of this study.

I want to thank all my colleagues and friends at the CDM department and especially the Population Health Management team and all my office roommates who directly or indirectly contributed to this thesis. I have been fortunate to work in a very supportive and inspiring environment. Special thanks go to Gert-Jan for his essential contribution to this thesis and for always being there, ready to help. Gert-Jan, Joep and Steffen, thank you for your help in translating the summary of the thesis in Dutch. Jarno, thank you for all your guidance, help and support in this thesis. Jennifer, thank you for your time and effort reviewing the thesis and for your supportive and cheerful attitude.

I would like to thank my paranymphs. Maria and Jennifer, I am so glad you are next to me at my defense.

I would like to thank all my friends in the Netherlands and abroad. All those who despite the short or long geographical distance, are always there for me.

To conclude, I would like to give all my gratitude to my family. To Vassili for the unlimited support and understanding. To my parents for the unconditional support and encouragement throughout these years. To Vassili, Johanna, Nina and Lodewijk for always being there for me and making Eindhoven feel like home.