

University of Groningen

Characterization of Different Patient Populations with Atrial Fibrillation

Kloosterman, Mariëlle

DOI:
[10.33612/diss.143841478](https://doi.org/10.33612/diss.143841478)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Kloosterman, M. (2020). *Characterization of Different Patient Populations with Atrial Fibrillation*. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.143841478>

Copyright

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

A

I English summary

II Dutch summary | Nederlandse samenvatting

III Acknowledgements | Dankwoord

IV List of publications

V About the author

ENGLISH SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia and its prevalence is rising. The lifetime risk of AF in individuals from European ancestry has increased from ~1 in 4 to ~1 in 3 by age 90 years.¹⁻⁵ This is problematic since AF is associated with increased risk of adverse diseases and events, including among others, heart failure, stroke, myocardial infarction, dementia, and death.^{6,7}

Several modifiable and non-modifiable risk factors promote the development and maintenance of AF. In almost all cases risk factors are present, making AF without underlying risk factors extremely rare.⁸ Advancing age is the key non-modifiable risk factor for AF. Modifiable AF risk factors include hypertension, coronary artery disease, heart failure, obesity, diabetes, and valvular disease, just to name a few.^{9,10} The normal ageing process, risk factors, as well as the arrhythmia itself ("AF begets AF") play a role in inducing a unique atrial substrate that is the manifestation of multiple pathophysiological pathways.¹¹⁻¹³

Heart failure has a high prevalence in patients with AF. When viewed as separate entities AF and heart failure are already complex clinical syndromes, but when occurring together, especially AF and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), they pose one of the most challenging conditions to date.¹⁴ In clinical practice affected patients are often the elderly with a significant risk factor burden.¹⁵

AF plagues both women and men, but not in the same manner. In the recent years it has come to light that sex differences exist in all facets of the disease: from incidence, risk factors, and clinical presentation, to treatment and outcomes.¹⁶ This makes AF a chronic, complex, highly prevalent disease with significant morbidity and no cure.¹⁷⁻²⁰ More insights into the multifaceted (sex-specific) aspects of this arrhythmia are needed.

In the first part of this thesis we investigated prevalence of (subclinical) risk factors as well as sex differences in the number of risk factors and AF treatment. In **Chapter 2** we showed that almost all patients without traditionally-defined AF risk factors in the RE-LY AF Registry, a study that included patients with AF from emergency departments in 47 countries worldwide, have less-established or borderline risk factors upon closer examination. These patients had seemingly less severe AF with predominantly paroxysmal episodes, less AF persistence, and a low 1-year risk of death, stroke and heart failure hospitalizations. Nevertheless, their risk of AF-related re-hospitalization was high. Recognition and management of these less-established or borderline risk factors, which differ across the world, may facilitate sinus rhythm maintenance and improve outcomes.

In **Chapter 3** we showed that women with permanent AF enrolled in the Rate Control Efficacy in Permanent AF: A Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II (RACE II) study experienced more accumulation of risk factors than men, and had a worse quality of life. This lower quality of life in women, especially in the physical domains, was strongly associated with the higher risk factor burden in women. Focusing on the underlying risk factors may provide a basis to better understand the sex-related differences in the underlying substrate, associated risk, and reported quality of life in women and men with AF.

Women, with their higher symptom burden and lower quality of life have potentially the most to gain from a successful AF ablation. In **Chapter 4**, we showed that women and men included in The Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: comparison to vitamin K antagonist therapy (AXAFA-AFNET 5) study experienced uniform benefit in terms of effectiveness in maintaining short-term sinus rhythm, increase in quality of life, and cognitive function as assessed by the Montreal Cognitive Assessment test. Importantly, no major differences regarding safety were observed with the exception of slightly more nonfatal minor bleeding events. The fact that women can achieve similar results as men is an important reason to offer this therapy to women.

In the second part of this thesis we studied heart failure patients with concomitant AF included in The BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure (BIOSTAT-CHF) study. In **Chapter 5** we showed that an AF genetic risk score, based on 97 single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with AF in patients from European ancestry, is associated with AF prevalence in patients with heart failure. Genetic variation accounted for 22.9% of overall AF SNP-heritability. In the future genetic profiling, together with more insights into the functional consequences of SNPs, may help us understand why some patients develop AF and others do not, as well as identify potential therapeutic targets for this major health burden.

In **Chapter 6** we showed that in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) the presence of AF was associated with a homogeneously elevated blood biomarker profile, consisting of 92 cardiovascular risk markers, while in patients with HFpEF and AF a more scattered blood marker profile was observed. This scattered profile supports the hypothesis that AF and HFpEF may be the result of an array of underlying risk factors that trigger multiple pathophysiological pathways. Assessment of blood biomarker profiles could help to characterize different AF populations, which ultimately could help to personalize management.

In the discussion the heterogeneity of the clinical population of patients with AF is outlined. The findings of this thesis show that attempting to better characterize patient populations can provide valuable insights. The risks associated with AF are predominately influenced by clinical risk factors and these risk factors, which are present in a unique combination in almost every patient (**Chapter 2**), will provide opportunities for tailored therapy. Combined with a sex-sensitive approach, that acknowledges and recognizes that differences exist in risk factor profiles and treatment provided to women and men, may allow clinicians to improve the health of the individual patient, as well as the overall patient population (**Chapter 3-4**). Importantly, risk factor management should start early, and treatments should not be withheld or delayed in women (**Chapter 4**). Genetic risk scores (**Chapter 5**), and blood biomarkers (**Chapter 6**) may provide the first step in understanding how, and in whom, AF develops. In the end the success of all treatments will depend on the effectiveness and appropriateness of the intervention at the individual-patient level.

DUTCH SUMMARY | NEDERLANDSE SAMENVATTING

Atriumfibrilleren (AF) is wereldwijd de meest voorkomende hartritmestoornis en de prevalentie stijgt. Voor individuen van Europese afkomst is het risico om ooit AF te ontwikkelen, gestegen van ~1 in 4 tot ~1 in 3.¹⁻⁵ Dit is problematisch want AF is geassocieerd met een verhoogd risico op hartfalen, beroerte, hartinfarct, dementie en overlijden.^{6,7}

Verschillende modificeerbare en niet-modificeerbare risicofactoren bevorderen de ontwikkeling van AF. In bijna alle gevallen zijn risicofactoren aanwezig, wat AF zonder onderliggende risicofactoren uiterst zeldzaam maakt.⁸ Voortschrijdende leeftijd is de belangrijkste niet-modificeerbare risicofactor van AF. Modificeerbare risicofactoren voor AF zijn o.a. hypertensie, kransvatlijden, hartfalen, obesitas, diabetes en valvulaire aandoeningen.^{9,10} Het normale verouderingsproces, de risicofactoren en de aritmie zelf ("AF lokt AF uit") spelen een rol bij het induceren van een uniek atriaal substraat dat de manifestatie is van meerdere pathofysiologische processen.¹¹⁻¹³

Hartfalen komt veelvuldig voor bij patiënten met AF. Wanneer ze als afzonderlijke entiteiten worden beschouwd, zijn AF en hartfalen al complexe klinische syndromen, maar wanneer ze samen voorkomen, vooral AF en hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF), vormen ze één van de meest uitdagende klinische syndromen in de hedendaagse cardiologie.¹⁴ In de praktijk zijn getroffen patiënten vaak ouderen met meerdere onderliggende risicofactoren.¹⁵

AF treft zowel vrouwen als mannen, maar niet op dezelfde manier. In de afgelopen jaren is de kennis betreffende sekseverschillen toegenomen en deze blijken te bestaan in alle facetten van de ziekte: van incidentie, risicofactoren en klinische presentatie tot behandeling en uitkomsten.¹⁶ Dit maakt AF een chronische, complexe, zeer veel voorkomende ziekte met significante morbiditeit en geen genezing.¹⁷⁻²⁰ Meer inzicht in de veelzijdige (sekse-specifieke) aspecten van deze aritmie is nodig.

In het eerste deel van dit proefschrift hebben we de prevalentie van subklinische- en minder bekende risicofactoren onderzocht, evenals sekseverschillen in het aantal risicofactoren en AF-behandeling.

In **Hoofdstuk 2** hebben we aangetoond dat bijna alle patiënten zonder traditioneel gedefinieerde AF risicofactoren die waren geïnccludeerd in de RE-LY AF studie, een onderzoek naar patiënten met AF die zich presenteerden op spoedeisende hulpafdelingen in 47 landen verspreid over de wereld, bij nader onderzoek wel subklinische- en minder bekende risicofactoren hadden. Deze patiënten hadden ogenschijnlijk minder ernstig

AF met overwegend paroxismale episodes, minder AF progressie en een laag 1-jaars risico op overlijden, beroerte of hartfalen. Niettemin was hun risico op AF-gerelateerde re-hospitalisatie hoog. Erkenning en behandeling van deze subklinische- en minder bekende risicofactoren, die variëren tussen wereldregio's, kan mogelijk het behoud van sinusritme bevorderen en uitkomsten verbeteren.

In **Hoofdstuk 3** hebben we aangetoond dat vrouwen met permanent AF die deelnamen aan de Rate Control Efficacy in Permanent AF: A Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II (RACE II) -studie meer accumulatie van risicofactoren hadden dan mannen. Tevens hadden vrouwen een slechtere kwaliteit van leven. Deze lagere kwaliteit van leven bij vrouwen, vooral in de fysieke domeinen, was sterk geassocieerd met de hogere risicofactorlast bij vrouwen. Meer besef van sekseverschillen in risicofactoren kan inzicht bieden in het onderliggende substraat, het bijbehorende risico en de kwaliteit van leven van vrouwen en mannen met AF.

Vrouwen, met meer AF symptomen en een lagere kwaliteit van leven, hebben potentieel de meeste winst te behalen van een succesvolle AF-ablatie. In **Hoofdstuk 4** beschrijven we dat vrouwen en mannen die deelnamen aan de Atrial Fibrillation catheter Ablation: comparison to vitamin K antagonist therapy (AXAFA-AFNET 5) -studie evenveel winst ondervonden wat betreft behoud van sinusritme na ablatie, toename van kwaliteit van leven en toename in cognitieve functie zoals beoordeeld met de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test. Een belangrijke observatie was dat er geen grote verschillen met betrekking tot veiligheid werden gezien. De enige uitzondering was dat vrouwen iets meer kleine, niet-fatale bloedingen hadden na de ingreep. Het feit dat vrouwen na katheterablatie van AF vergelijkbare winst ervaren als mannen is een belangrijke reden om vrouwen deze therapie aan te bieden.

In het tweede deel van het proefschrift hebben we ons gericht op patiënten met hartfalen en AF die waren geïnccludeerd in de BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure (BIOSTAT-CHF) -studie. In **Hoofdstuk 5** hebben we laten zien dat een AF genetische risicoscore, gebaseerd op 97 single nucleotide polymorphisms (SNPs), was geassocieerd met AF-prevalentie in patiënten met hartfalen. De genetische variatie was goed voor 22.9% van de totale AF SNP-erfelijkheid. In de toekomst kan genetische profilering, samen met meer inzicht in de functionele gevolgen van SNPs, mogelijk antwoord geven op de vraag waarom sommige patiënten AF ontwikkelen en andere niet, evenals helpen in het identificeren van nieuwe therapeutische doelen voor de behandeling van AF.

In **Hoofdstuk 6** hebben we laten zien dat bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectionfraction (HFrEF) de aanwezigheid van AF was geassocieerd met een homogeen verhoogd biomarkerprofiel, bestaande uit 92 cardiovasculaire risicomarkers, in het bloed terwijl bij patiënten met HFpEF en AF een meer diffuus biomarkerprofiel werd waargenomen. Dit heterogene biomarkerprofiel ondersteunt de hypothese dat AF en HFpEF mogelijk het resultaat zijn van een reeks onderliggende risicofactoren die meerdere pathofysiologische processen activeren. Biomarkerprofielen kunnen mogelijk in de toekomst helpen om verschillende AF-populaties te karakteriseren, wat uiteindelijk kan helpen om de behandeling te personaliseren.

In het laatste deel van dit proefschrift, de discussie (**Hoofdstuk 7**), wordt de heterogeniteit van de klinische populatie van patiënten met AF besproken. De bevindingen van dit proefschrift laten zien dat een poging om patiëntpopulaties beter te karakteriseren waardevolle inzichten kan opleveren. De risico's verbonden aan AF worden voornamelijk gedreven door de klinische risicofactoren, welke aanwezig zijn in een unieke combinatie in bijna elke patiënt (**Hoofdstuk 2**). Deze risicofactoren bieden mogelijkheden voor therapie op maat. Gecombineerd met een seksegevoelige benadering, die erkent dat er verschillen bestaan in risicofactorprofielen en AF behandeling van vrouwen en mannen, kan klinici helpen om de gezondheid van de individuele patiënt en de totale patiëntenpopulatie te verbeteren (**Hoofdstuk 3-4**). Belangrijk is dat behandeling van risicofactoren vroeg start en dat vrouwen bepaalde therapieën, zoals AF katheterablatie, niet wordt onthouden (**Hoofdstuk 4**). Genetische risicoscores (**Hoofdstuk 5**) en biomarkerprofielen (**Hoofdstuk 6**) kunnen de eerste stap vormen om te begrijpen hoe, en bij wie, AF zich ontwikkelt. Uiteindelijk zal het succes van elke behandeling afhangen van de effectiviteit en geschiktheid van de interventie op het individuele patiënten-niveau.

REFERENCES | REFERENTIES

1. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110: 1042-1046.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006; 27: 949-953.
3. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium. *Circulation*. 2017; 136: 1588-1597.
4. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018; 137: 1027-1038.
5. Mou L, Norby FL, Chen LY, et al. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11: e006350.
6. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24: 1555-1566.
7. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J*. 2014; 35: 250-256.
8. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1715-1723.
9. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994; 271: 840-844.
10. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A Community-Based Study From the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 1000-1007.
11. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019; 4: 640-654.
12. Everett TH, Olgin JE. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007; 4: S24-7.
13. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2335-2345.
14. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2217-2228.
15. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015; 36: 3250-3257.
16. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2018; .
17. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014; 114: 1453-1468.
18. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008; 1: 62-73.
19. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1573-1581.
20. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017; 120: 1501-1517.

ACKNOWLEDGEMENTS | DANKWOORD

Het is een algemeen gegeven dat het dankwoord het meest gelezen, en mogelijk zelfs het eerste en enige gelezen, hoofdstuk is van een proefschrift. De bijdrage van veel mensen is nodig om een proefschrift te voltooien. Zonder hun begeleiding, inspiratie, motivatie en steun was dit nooit gelukt. Ik wil een aantal mensen persoonlijk bedanken.

Prof. dr. I. C. Van Gelder, beste Isabelle, na je colleges over ritmestoornissen was ik gecharmeerd van de cardiologie, en niet lang daarna stuurde ik je in 2013 mijn eerste mail. Vanaf dat moment ben ik niet meer bij de ritmegroep weggegaan. Wat volgde was het MD-PhD traject wat heeft geresulteerd in dit proefschrift. Ik wil je zeer bedanken voor alle geboden kansen, je steun, enthousiasme en begeleiding. Jouw gedrevenheid voor onderzoek is grenzeloos, en alle (onderwijs)momenten hebben mij wetenschappelijk, en ook persoonlijk, gevormd.

Prof. dr. M. Rienstra, beste Michiel, je talent om de dingen kort en krachtig te zeggen is ongekend en jouw kritische blik op mijn resultaten en artikelen hebben deze tot een hoger niveau getild. Zeer veel dank hiervoor. Daarnaast heb ik veel bewondering voor hoe jij allerlei verschillende taken weet te combineren: de essentie van timemanagement weet jij te perfectioneren. Je anekdote over de grote keien, kiezelstenen, het zand en het water zal ik niet vergeten.

Dr. A. H. Maass, beste Alexander, bedankt voor al je goede adviezen en je interesse en aandacht voor de persoon achter de promovendus. Je was altijd bereid tijd vrij te maken tussen de bedrijven door. Jij hebt me veel vertrouwen, mogelijkheden en adviezen gegeven en onze gesprekken in de loop der jaren heb ik als zeer waardevol ervaren. Ik hoop dat we dit kunnen voortzetten in de toekomst.

De leden van de beoordelingscommissie, Prof. dr. Rudolf A. De Boer, Prof. dr. Frans Rutten en Prof. dr. Karina Meijer wil ik bedanken voor het lezen en beoordelen van mijn proefschrift. Ik ben jullie zeer erkentelijk voor de goedkeuring.

Prof. dr. A. A. Voors, beste Adriaan, ik ben je zeer dankbaar voor de mogelijkheid om samen met Bernadet Santema onderzoek te doen in BIOSTAT-CHF, wat heeft geresulteerd in hoofdstuk 5 en 6 van dit proefschrift. Je oprechte enthousiasme en je kritische blik tillen onderzoeksbevindingen naar een hoger niveau. Daarnaast staat jouw deur altijd (letterlijk) open, dat ik af en toe bij je naar binnen mocht lopen om van gedachten te wisselen heb ik zeer op prijs gesteld.

I would like to thank dr. Jeff S. Healey, for the possibility to visit the Public Health Research Institute in Hamilton, Canada to work on analyses in the RE-LY AF registry, which resulted in chapter 2 of this thesis. It was a great honor to work with you and learn from you and your team.

I would also like to thank Prof. dr. Paulus Kirchhof, for the possibility to visit the Institute of Cardiovascular Sciences at the University of Birmingham, United Kingdom, to work on the analysis in the AXAFA-AFNET 5 study that resulted in chapter 4 of this thesis. It was a great pleasure to meet and work with your excellent team. Dr. Chua, Winnie, thank you for your help in making my quick trip a success.

I also wish to thank Carolina Roselli from the BROAD institute of MIT and Harvard in Cambridge, United States of America. Thank you for your work on the genetic analysis of chapter 5, I could not have done it without your help.

Uiteraard wil ik alle co-auteurs van mijn artikelen bedanken voor hun bijdrage aan dit proefschrift.

Alma en Daniëlle, jullie weten alles en zijn, ondanks jullie drukke werkzaamheden, altijd bereid te helpen als er iets geregeld dient te worden. Hartelijk dank voor jullie nimmer aflatende behulpzaamheid!

Anne Hobbelt, lieve Anne, niet alleen konden we altijd goed samenwerken, ook buiten het werk konden we goed met elkaar opschieten. Eerst gingen onze gesprekken voornamelijk "over de computerschermen heen", nu vinden ze plaats op de bank met een kop thee. In de afgelopen 6 jaar is er veel veranderd, maar ik hoop dat we dit nog lang kunnen voortzetten. Het verheugd mij dat we straks weer tijdelijk mogen samenwerken in het Martini Ziekenhuis.

Ruben de With, beste Ruben, de periode met jou en Anne heb ik als zeer prettig ervaren. Hard werken, elkaar helpen, maar ook de gekheid van het onderzoek af en toe even relativeren. Ik heb bewondering voor hoe jij je in die jaren als onderzoeker hebt ontwikkeld en kijk uit naar onze toekomstige (klinische) samenwerking als we straks weer terug zijn in het UMCG.

Bao-Oanh Nguyen, lieve Bao-Oanh, jij hebt het stokje overgenomen van Anne, en later ook van Ruben, wat niet altijd makkelijk was. Maar je bent een doorzetter en altijd positief. Ik vind het mooi om te zien hoe je die onderwerpen nu jou eigen maakt. Bedankt voor je steun en de vele gesprekjes tussen ons harde werken door.

Promoveren is een leuke maar ook hectische tijd. De "cardiogirls" Bernadet, Eva, Hilde, Lisa, Marie-Sophie, Anne, Valentina, Alice en Bao-Oanh wil ik bedanken voor alle gezelligheid en steun op de werkvloer maar vooral ook voor de leuke momenten samen: o.a. het weekendje Schier, Walibi, Youp van 't Hek, Hullabaloo, bierproeverij en de spelletjes- en eetavonden.

Mijn (oud)collega's van de ritmegroep, Bart, Ernaldo, Rob, Jennie, Bastiaan, Meelad, Joylene, Vicente, Victor en Agustina. Maar natuurlijk ook de rest, Lawien, Licette, Minke, Hanna, Jozine, Wouter, Laura, Eline, Johanneke, Thomas, Koen, Jan, Biniyam, Gijs, Iziah, Niels, Haye, Rebecca, Abdullah, Yordi, Tom, Joost, Arnold, Jasper en Sebastiaan. Met plezier denk ik terug aan biertjes in de Uurwerker, (zelfgebakken) taart, chips en cola, of drankjes bij een geaccepteerd manuscript, kroketdag, half twaalf lunch, pubquizes, en de buitenlandse congressen met als hoogtepunt Athene. Bedankt voor een onvergetelijke en gezellige tijd.

Daarnaast wil ik ook de staf en arts-assistenten binnen de afdeling cardiologie van het UMCG bedanken. Jullie hebben mij gesteund en geholpen tijdens mijn semi-arts stage en eerste echte klinische cardiologie ervaring. Ik kijk uit naar het vervolg!

Naast een eigen proefschrift wordt er ook aan ander onderzoek gewerkt. Ik wil de afdeling cardioresearch bedanken voor de goede samenwerking in alle praktische zaken die geregeld moesten worden rond het opzetten en uitvoeren van verschillende onderzoeken. De verpleegkundig specialisten van B1VA, evenals iedereen op de Holter- en echokamer, wil ik hartelijk bedanken voor hun bijdrage als er iets geregeld moest worden voor de lopende studies.

Naast atriumfibrilleren onderzoek heb ik ook CRT onderzoek gedaan en mee mogen werken aan de Maastricht-Utrecht-Groningen (MUG) database wat heeft geresulteerd in een aantal mooie publicaties. Beste Twan van Stipdonk, bedankt voor de fijne samenwerking de afgelopen jaren.

Het leven bestaat niet alleen uit werken, gelukkig word ik daar regelmatig aan herinnerd door mijn vrienden. Ik wil jullie bedanken om geduldig mijn onderzoeksverhalen aan te horen, maar vooral om het ook eens over andere onderwerpen dan onderzoek te hebben. Bedankt voor jullie steun, de gezellige etentjes, films in Pathé, concerten en festivals.

Beste Robert, ik vind het fantastisch dat jouw kunstwerk de cover van mijn proefschrift is geworden. Onze fietstochten, gesprekken, knuffels, en een biertje op zijn tijd, zou ik niet willen missen.

Lieve Valerie, ik kende je al in de Bachelor maar pas in Emmen is onze vriendschap opgebloeid. Vele vroege ochtenden in de bus naar weer een nieuw coschap, wij hadden (om half zeven 's ochtends) genoeg om over te kletsen. Ik hoop dat dit altijd zo blijft. Jij weet als geen ander wat een MD-PhD traject inhoudt en het was fijn om de afgelopen jaren parallel onze trajecten te bewandelen, jij bij de MDL, ik bij de cardiologie. Ik bewonder je ambities en weet zeker dat jij een glansrijke carrière tegemoet gaat binnen het onderzoek en als arts. Bedankt dat je mijn paranimf wilt zijn.

Lieve Robbert, ik ben ongelofelijk trots op jou en dankbaar dat jij mijn broer bent. Nu je in Amsterdam woont zien we elkaar een stuk minder, maar de momenten samen koester ik. Ik wens jou en Nynke al het moois voor de toekomst en ben benieuwd wat het leven jullie brengt. Ik vind het geweldig dat mijn tweelingbroer straks naast mij staat.

Lieve pap en mam, jullie hebben ongedwongen de ambities van Robbert en mij altijd gestimuleerd en ons alle kansen gegeven om onze doelen te bereiken. Ik weet dat, ongeacht wat ik doe, jullie altijd trots zullen zijn. Wat een geluk heb ik met jullie! Bedankt voor alle goede zorgen, jullie oneindige liefde, en het feit dat jullie er altijd voor me zijn. Ik hou van jullie.

Lieve Marijke, ons begin was niet makkelijk, maar uit moeilijkheden ontstaan soms wonderen. Bedankt voor je liefde en geduld. Ik heb je zo lief.



De wereld ligt aan onze voeten!

LIST OF PUBLICATIONS

(Shared) first author

Mariëlle Kloosterman, Winnie Chua, Larissa Fabritz, Hussein R. Al-Khalidi, Ulrich Schotten, Jens C. Nielsen, Jonathan P. Piccini, Luigi Di Biase, Karl Georg Häusler, Derrick Todd, Lluís Mont, Isabelle C. Van Gelder, Paulus Kirchhof, for the AXAFA-AFNET 5 investigators. Sex differences in catheter ablation of atrial fibrillation: results from AXAFA-AFNET 5. *Europace*. 2020. doi:10.1093/europace/euaa015.

Mariëlle Kloosterman, Jonas Oldgren, David Conen, Jorge A. Wong, Stuart J. Connolly, Alvaro Avezum, Salim Yusuf, Michael D. Ezekowitz, Lars Wallentin, Marie Ntep-Gweth, Philip Joseph, Tyler W. Barrett, Supachai Tanosmsup, William F. McIntyre, Shun Fu Lee, Ratika Parkash, Guy Amit, Alex Grinvalds, Isabelle C. Van Gelder, Jeff S. Healey. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation in patients without traditional risk factors: a RE-LY AF registry analysis. *Europace*. 2020. doi:10.1093/europace/euz360.

Mariëlle Kloosterman, Antonius M.W. van Stipdonk, Iris ter Horst, Michiel Rienstra, Isabelle C. Van Gelder, Marc A. Vos, Frits W. Prinzen, Matthias Meine, Kevin Vernooy, Alexander H. Maass. Association between heart failure aetiology and magnitude of echocardiographic remodelling and outcome of cardiac resynchronization therapy. *ESC: Heart Failure*. 2020. doi:10.1002/ehf2.12624.

Mariëlle Kloosterman*, Bernadet T. Santema*, Carolina Rosell, Christopher P. Nelson, Andrea Koekemoer, Simon.P.R. Romaine, Isabelle C. Van Gelder, Carolyn S.P. Lam, Vicente A. Artola, Chim C. Lang, Leon L. Ng, Marco Metra, Stefan Anker, Gerasimos Filippatos, Kenneth Dickstein, Piotr Ponikowski, Pim van der Harst, Peter van der Meer, Dirk J. Van Veldhuisen, Emelia J. Benjamin, Adriaan A. Voors, Nilesh J. Samani, Michiel Rienstra. Genetic risk and atrial fibrillation in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020. doi:10.1002/ejhf.1735.

Mariëlle Kloosterman, Harry J.G.M. Crijns, Bart A. Mulder, Hessel F. Groenveld, Dirk J. Van Veldhuisen, Michiel Rienstra, Isabelle C. Van Gelder, for the RACE II Investigators. Sex-related differences in risk factors, outcome, and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: results from the RACE II study. *Europace*. 2019. doi:10.1093/europace/euz300.

Mariëlle Kloosterman, Harry J.G.M. Crijns, Isabelle C. Van Gelder. Rising prevalence of AF in the elderly population; new challenges of geriatric cardiology. *Europace*. 2019. doi:10.1093/europace/euz234.

Mariëlle Kloosterman, Alexander H. Maass. Sex differences in optimal atrioventricular delay in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Clin Res Cardiol.* 2019. doi:10.1007/s00392-019-01492-0.

Bernadet T. Santema*, **Mariëlle Kloosterman***, Isabelle C. Van Gelder, Ify R. Mordi, Chim C. Lang, Carolyn S.P. Lam, Stefan D. Anker, John G. Cleland, Kenneth Dickstein, Gerasimos Filippatos, Pim Van der Harst, Hans L. Hillege, Jozine M. Ter Maaten, Marco Metra, Leong L. Ng, Piotr Ponikowski, Nilesh J. Samani, Dirk J. Van Veldhuisen, Aeilko H. Zwinderman, Faiez Zannad, Kevin Damman, Peter Van der Meer, Michiel Rienstra, Adriaan A. Voors. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart Journal.* 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy421.

Antonius M.W. van Stipdonk*, Iris ter Horst*, **Mariëlle Kloosterman***, Elien B. Engels, Michiel Rienstra, Harry J.G.M. Crijns, Marc A. Vos, Isabelle C. van Gelder, Frits W. Prinzen, Mathias Meine, Alexander H. Maass, Kevin Vernooij. QRS Area Is a Strong Determinant of Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018. doi:10.1161/CIRCEP.118.006497.

Mariëlle Kloosterman, Kevin Damman, Dirk J. Van Veldhuisen, Michiel Rienstra, Alexander H. Maass. The importance of myocardial contractile reserve in predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2017. doi:10.1002/ejhf.768.

Mariëlle Kloosterman, Alexander H. Maass, Michiel Rienstra, Isabelle C. Van Gelder. Cardiac resynchronisation therapy - Who is a suitable candidate and who is not? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2017;161:D1142.

Mariëlle Kloosterman, Michiel Rienstra, Harry J.G.M. Crijns, Jeff S. Healey, Isabelle C. Van Gelder IC. The left atrium: an overlooked prognostic tool. *Eur J Prev Cardiol.* 2017. doi:10.1177/2047487316686633.

Mariëlle Kloosterman, Alexander H. Maass, Michiel Rienstra, Isabelle C. Van Gelder. Atrial Fibrillation during Cardiac Resynchronization Therapy. *Heart Fail Clin.* 2017. doi:10.1016/j.hfc.2016.07.014.

Mariëlle Kloosterman, Michiel Rienstra, Bart A. Mulder, Isabelle C. Van Gelder, Alexander H. Maass. Atrial Reverse Remodeling is Associated with Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy. *Europace.* 2016. doi:10.1093/europace/euv382.

Mariëlle Kloosterman, Michiel Rienstra, Isabelle C. Van Gelder, Alexander H. Maass. Spontaneous resolution of left bundle branch block and biventricular stimulation lead to reverse remodeling in dyssynchronopathy. *J Electrocardiol.* 2016. doi:10.1016/j.jelectrocard.2016.07.008

Mariëlle Kloosterman, Isabelle C. Van Gelder. Still many unanswered questions about rate control therapy in atrial fibrillation. *Evid Based Med.* 2016. doi:10.1136/ebmed-2016-110413.

Co-author

Antonius M.W. van Stipdonk, Renske Hoogland, Iris ter Horst, **Mariëlle Kloosterman**, Sophie Vanbelle, Harry J.G.M.Crijns, Frits W. Prinzen, Mathias Meine, Alexander H. Maass, Kevin Vernooy. Evaluating Electrocardiography-Based Identification of Cardiac Resynchronization Therapy Responders Beyond Current Left Bundle Branch Block Definitions. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020. doi:10.1016/j.jacep.2019.10.009.

Ify R. Mordi, Bernadet T. Santema, **Mariëlle Kloosterman**, Anna-Maria Choy, Michiel Rienstra, Isabelle C. Van Gelder, Stefan D. Anker, John G. Cleland, Kenneth Dickstein, Gerasimos Filippatos, Pim van der Harst, Hans L. Hillege, Marco Metra, Leong L. Ng, Wouter Ouwerkerk, Piotr Ponikowski, Nilesh J. Samani, Dirk J. van Veldhuisen, Aeilko H. Zwinderman, Faiez Zannad, Adriaan A. Voors, Chim C. Lang. Prognostic significance of changes in heart rate following uptitration of beta-blockers in patients with sub-optimally treated heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm versus atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2019. doi:10.1007/s00392-018-1409-x.

Alexander H. Maass, Kevin Vernooy, Sofieke C. Wijers, Jetske van 't Sant, Maarten J. Cramer, Mathias Meine, Cornelis P. Allaart, Frederik J. De Lange, Frits W. Prinzen, Bart Gerritse, Erna Erdsieck, Coert O.S. Scheerder, Michael R.S. Hill, Marcoen Scholten, **Mariëlle Kloosterman**, Iris A.H. ter Horst, Adriaan A. Voors, Marc A. Vos, Michiel Rienstra, Isabelle C. Van Gelder. Refining success of cardiac resynchronization therapy using a simple score predicting the amount of reverse ventricular remodeling: results from the Markers and Response to CRT (MARC) study. *Europace.* 2018. doi:10.1093/europace/euw445.

Book chapters

Mariëlle Kloosterman, Isabelle C. Van Gelder. Chapter 74: Rate Control of Atrial Fibrillation. Book title: Sex and Cardiac Electrophysiology - Differences in Cardiac Electrical Disorders Between Men and Women. Edited by dr. Malik

Mariëlle Kloosterman, Isabelle C. Van Gelder. Chapter 90: Safety and efficacy of antiarrhythmic drugs. Book title: Sex and Cardiac Electrophysiology - Differences in Cardiac Electrical Disorders Between Men and Women. Edited by dr. Malik

ABOUT THE AUTHOR

Mariëlle Kloosterman was born on March 18th 1993 in Zwolle, the Netherlands. After finishing bilingual athenaeum at the Van der Capellen Scholengemeenschap in Zwolle, she started her Medicine study at the University of Groningen in 2011. During her bachelor Mariëlle completed the Junior Scientific Masterclass Honours program and performed her first research in the group of prof. dr. Isabelle C. Van Gelder and prof. dr. Michiel Rienstra. After earning her bachelor's degree in 2014 she performed her master's research project at the Department of Cardiology at the University Medical Center Groningen. The results formed the basis for her first manuscript which she used to successfully apply for a personal MD-PhD grant in 2016. This allowed her to pursue a PhD degree, with two intermittent 1-year periods of full-time research, while simultaneously completing her master of Medicine. She performed her clinical rotations in the University Medical Center Groningen and Treant Scheper Hospital in Emmen, and obtained her medical degree in March 2019 after which she started working as a physician at the UMCG Cardiology Department.

Her research involved small individual projects, as well as projects in the setting of large (inter)national groups, and took place in Groningen and abroad (Hamilton, Canada and Birmingham, United Kingdom). Mariëlle presented her research at various international congresses including the Scientific Sessions of the American Heart Association (Chicago 2014 and 2018), the European Heart Rhythm Association congress (Vienna 2017) and the ESC: Heart Failure congress (Athens 2019).

The MD-PhD tract resulted in this thesis entitled "Characterization of Different Patient Populations with Atrial Fibrillation", which she plans to defend on November 23rd 2020.

In December 2019 she started her clinical cardiology training. She is currently doing her internal medicine rotations at the Martini Hospital in Groningen.