

University of Groningen

## Cardiac Transthyretin-derived Amyloidosis

Klaassen, Sebastiaan

DOI:  
[10.33612/diss.255251963](https://doi.org/10.33612/diss.255251963)

**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:*  
2022

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

*Citation for published version (APA):*  
Klaassen, S. (2022). *Cardiac Transthyretin-derived Amyloidosis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.255251963>

### 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.*

# Appendices

Dutch summary | Nederlandse samenvatting

Acknowledgements | Dankwoord

List of publications

About the author



## Dutch summary | Nederlandse samenvatting

Het doel van deze thesis was om het proces van de diagnosestelling van cardiale ATTR in patiënten met HFpEF en patiënten met dragerschap van het *TTR* gen te verbeteren. Het eerste deel beschrijft vroegdiagnostiek van cardiale betrokkenheid in patiënten met hereditaire transthyretine amyloïdose (ATTRv). Het tweede gedeelte beschrijft strategieën om cardiale ATTR in de algemene HFpEF populatie te herkennen.

In **hoofdstuk 2** beschreven we een Nederlandse familie met een nieuwe *TTR* mutatie en dat deze mutatie zich voornamelijk uit in hartfalen op een relatief oude leeftijd. Het systemische karakter van ATTRv werd benadrukt door de aanwezigheid van bilateraal carpaal tunnel syndroom en de vroege verschijnselen van een polyneuropathie. Het systemische karakter van ATTRv werd verder benadrukt in **Hoofdstuk 3**. Hierin toonden we in het Groningen Amyloid Cohort (GAC), welke patiënten bevat met bewezen ATTRv met verschillende genotypes, dat cardiale betrokkenheid aanwezig was in ongeveer 50% van de patiënten op het moment dat amyloïdose werd gediagnosticeerd, ongeacht het genotype of de klinische presentatie. Ten tweede beschreven we dat cardiale betrokkenheid de overleving van ATTRv patiënten bepaalt. NT-proBNP bleek een effectieve en toegankelijke screeningsmodaliteit voor de detectie van cardiale betrokkenheid in ATTRv. In **hoofdstuk 4** hebben we de waarde van deformatie imaging, ofwel globale longitudinale strain (GLS), beschreven in een patiënten populatie, die via familiäre screening naar ons centrum waren verwezen. We toonden dat de combinatie van GLS en NT-proBNP mogelijk eerder cardiale pathologie detecteerde dan de botscan, de huidige niet-invasieve gouden standaard voor de diagnose van cardiale ATTR.

Het tweede gedeelte van de thesis bevat studies die beschrijven hoe cardiale ATTR in patiënten met HFpEF te diagnosticeren. In **hoofdstuk 5** werd de rationale beschreven voor het screenen van de aanwezigheid van ATTRwt in de algemene HFpEF populatie. De klinische karakteristieke kenmerken van ATTRwt werden omschreven en we stelden dat ATTRwt overwogen moet worden in oudere patiënten met zowel hartfalen, als specifieke afwijkingen op de echocardiografie, of in de voorgeschiedenis bilateraal carpaal tunnelsyndroom hadden. Een botscan moet vervolgens verricht worden om de diagnose ATTRwt te kunnen stellen. In **hoofdstuk 6** is de prevalentie van ATTRwt in HFpEF/HFmrEF patiënten onderzocht. In deze geselecteerde populatie hebben we een prevalentie van 5% gevonden. Ten tweede, hebben we laten zien dat patiënten met cardiale amyloïdose een specifiek biomarker patroon hebben in het bloed vergeleken met patiënten met HFpEF/HFmrEF zonder cardiale amyloïdose. De serumwaarde van drie biomarkers, GLB1, S100AF en HGF waren het meest onderscheidend en we toonden dat deze triplet ATTRwt patiënten in de HFpEF/HFmrEF populatie kon identificeren. In **hoofdstuk 7** beschreven we de relatie tussen ATTRwt en geïsoleerde atriale amyloïdose (IAA) en atrium fibrilleren (AF) in patiënten met HFpEF. Zowel HFpEF als AF zijn veel

voorkomende ziekten, die ook tegelijk voorkomen, en elkaar versterken. Samenvattend draagt deze thesis bij bewustwording van vroegdiagnostiek van cardiale betrokkenheid van ATTRv en het vinden van ATTRwt in de algemene HFpEF populatie.

## Acknowledgements | Dankwoord

Aan iedereen die heeft bijgedragen aan de totstandkoming en afronding van dit proefschrift, hartelijk dank! De afronding van een promotietraject is absoluut een teamprestatie.

Beste prof. dr. D.J. van Veldhuisen, beste Dirk Jan, onze eerste ontmoeting herinner ik mij nog als de dag van gisteren. Wat me vooral bijstaat is jouw open houding, prettige directheid, en het vermogen om met weinig woorden haarscherp ideeën te verwoorden. Jouw onbreekbare doorzettingsvermogen is een grote bron van inspiratie voor mij geweest. Dank voor je continue betrokkenheid en (bij)sturing van de voortgang en de afronding van dit proefschrift.

Beste prof. dr. M.P. van den Berg, beste Maarten, ik wil je hartelijk bedanken voor de begeleiding van mijn stage wetenschap en van dit promotietraject. De suggesties voor mijn manuscripten waren zeer grondig en volledig. Dit is essentieel geweest voor de koers en vormgeving van het promotietraject, alsook het tot een goed einde brengen van dit traject.

Beste prof. dr. P. van der Meer, beste Peter, dank voor je onvoorwaardelijke steun, ik kon altijd bij je terecht voor vragen en hulp. Je vermogen om de wetenschappelijke vraagstukken razend snel te verwoorden in klinische relevante context was erg inspirerend en heeft dit proefschrift gemaakt tot wat het nu is.

Beste Bouke, de Nestor van de amyloïdose, mijn stage wetenschap en promotietraject hadden niet bestaan zonder jou. Grote dank voor de ontelbare uren hulp bij de totstandkoming van dit project. Het onvermoeibare geduld bij het schrijven van de aanvraag van mijn MD/PhD traject, als ook de begeleiding van de eerste manuscripten. Ik kijk terug op hele prettige en warme gesprekken, die leerzaam en enorm enthousiasmerend zijn geweest, ook buiten de wetenschap.

Beste Hans, ik kon altijd bij je naar binnen lopen voor vragen en adviezen over zowel het onderzoek als daarbuiten. Ik kijk met veel plezier terug op onze gesprekken, waar ik veel van heb geleerd! Hartelijk dank voor je betrokkenheid en oprechte interesse.

Geachte leden van de beoordelingscommissie: prof. dr. A.A. Voors, prof. dr. R.A.J.O. Dierckx, prof. dr. K. Venrooy graag wil ik jullie hartelijk danken voor het lezen en beoordelen van dit proefschrift.

Beste Alma, eigenlijk de echte spil in mijn promotietraject. Hartelijk dank voor de onvermoeibare inzet om telkens alle *Amyloid Groep Leden* bijeen te brengen. Beste Daniëlle, dank voor de hulp.

De patiënten met amyloïdose; sommige actief in de amyloïdose patiëntvereniging, anderen die ik heb ontmoet tijdens de begeleiding van studies, zijn een grote bron van inspiratie geweest. Door u allen blijft het doel verbeteren van patiëntenzorg alsook de verbetering van behandeling duidelijk in zicht. Maar ook maakt u de impact van deze ziekte op het dagelijks leven zichtbaar. Specifiek *de zeiler, de commando en de huizenbouwer* bedankt voor de prettige gesprekken.

Beste Jasper en Martijn, dank voor jullie hulp tijdens mijn stage wetenschap en de voorbereidingen voor de MD/PhD sollicitatie. Maar ook dank voor de hulp en co-auteurschap tijdens mijn promotie. Beste Johan, de (stille) kracht achter Bouke en nu Hans. Dank voor alle hulp met sample voorbereiding, posteropmaak als ook het gezellig samen optrekken in Uppsala.

De collega's van de afdeling Cardio Research, Geert, Margriet, Trienke, Carolien, Karin, Carlien, Ruben Noline, Gonda, Henriëtte, Anja en Greetje, wil ik bedanken voor de prettige samenwerking tijdens het uitvoeren van de klinische trials.

Beste kamergenoten & mede promovendi hartelijk dank voor de leuke tijd. Vooral in het begin dank voor alle gezelligheid, uurwerker- & thoraxborrels, als ook inhoudelijke adviezen en hulp. Helaas werd het tweede gedeelte van onze samenwerking verstoord door een pandemie. In het bijzonder Alwin, je hebt het stokje van me overgenomen, veel succes en plezier in de wonderlijke wereld van de amyloïdose. Vincent, Bernadet en Eva, naast het werk zijn wij ook vrienden geworden. Dank voor de gezelligheid, het ouwehoeren en (heel af en toe) klagen.

Lieve Anne, als collega's begonnen en als vrienden geëindigd. Het begon bij de stagewetenschap, waar vanaf het begin veel geborreld en "gerelativeerd" werd. Een groot deel van de jaren die volgde verliep voor ons synchroon, alhoewel je vaak iets sneller klaar bent dan ik. Hierdoor is een hechte vriendschap ontstaan waarin lief en leed uitvoerig is gedeeld. Anne, hartelijk dank voor je vriendschap, steun en adviezen, dit heeft zowel op persoonlijk als op promotievlak ongelofelijk veel betekend.

Lieve Paranimfen, Hidde, wij zijn al vrienden sinds onze jeugd. Gedurende de afgelopen jaren is dit een erg hechte vriendschap geworden. Dank voor alle prachtige avonturen en momenten die we samen hebben beleefd. Robin, in onze studententijd hebben we elkaar leren kennen en onze eerste ontmoeting kan ik mij nog goed herinneren, direct ontstond een vriendschap. Gedurende dit promotietraject heb je veel steun gegeven, alsook is dit proefschrift mede ontstaan door jou kritische vragen. Paranimfen, dank voor jullie steun bij deze dag des oordeels.

## Appendix

Drijfclub, tik nieuwe locatie, Pieter, Hidde en Arne, Door het onderzoek en ook het klinisch werk lukt het niet altijd om een weekend naar de Zaanstreek te komen, toch zijn onze ontmoetingen altijd even hecht gebleven.

JC Musjeddi '10, samen zijn we aan onze studententijd in Groningen begonnen. Jullie zijn een warme groep vrienden, met wie ik een mooie studententijd heb beleefd, waarvoor dank.

Lieve Fred<sup>MmG INC</sup>, Gideon<sup>MmG INC</sup>, Laura, Frederique, Erik en Jordy<sup>MmG INC</sup>, onze vriendschap staat voor onvoorwaardelijk steun, veel gezelligheid en culinaire hoogstandjes (&zeilen). Dank voor alle gezelligheid, steun en goede adviezen in de afgelopen jaren.

Lieve Horeca Hoog '12-'13 met jullie heb ik fantastisch jaar gehad, het is waardevol dat we nog steeds elk jaar een weekend op pad gaan.

Lieve schoonfamilie, vanaf het eerste moment hebben jullie mij warm verwelkomd en ben ik een onderdeel van de familie geworden. Gedurende mijn promotie hebben jullie altijd een luisterend oor geboden, dank voor jullie steun.

Lieve familie, al mijn leven lang zijn jullie er voor mij, zonder jullie was ik hier niet geweest. In het bijzonder pap en mam, ik ben jullie enorm dankbaar voor jullie onvoorwaardelijkheid in eigenlijk alles. Lieve Marjolein & Jeroen en Annelies & Joren, jullie zijn de liefste zusjes & aanhang die je je als broer kan wensen. Ik hoop dat dit in de toekomst zo blijft! Lieve Eco, door jou is de prachtige afbeelding op de kaft gemaakt. Hartelijk dank hiervoor.

Lieve Liselot, dank voor je onvoorwaardelijke steun en liefde. Zonder jou was dit proefschrift er niet geweest. Dank dat je me emotioneel hebt begeleid. Ik hou veel van je en heb veel zin in onze nieuwe levensfase. We komen er wel doorheen.

Lieve Floor, jij raakte als laatste betrokken bij mijn promotie, je bent mijn nieuwe grootste bron van liefde en levensgeluk!

## List of publications

**Klaassen SHC**, Veldhuisen DJ van, Nienhuis HLA, Berg MP van den, Hazenberg BPC, Meer P van der. Cardiac Transthyretin-derived Amyloidosis: An Emerging Target in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction? 2020 Aug 7;6:e21. doi: 10.15420/cfr.2019.16. eCollection 2020 Mar.

Bie MH van der, Louter L, Boots JMM, Daele PLA van, **Klaassen SHC**, Hazenberg BPC. Erfelijke en verworven transthyretine-gemediceerde amyloïdose. NTVG 2020;164:D4099

Berg MP Van Den, Mulder BA, **Klaassen SHC**, Maass AH, Veldhuisen DJ Van, Meer P Van Der, Nienhuis HLA, Hazenberg BPC, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and the role of senile amyloidosis. Eur Heart J 2019;40:1287–1293.

**Klaassen SHC**, Tromp J, Nienhuis HLA, Meer P van der, Berg MP van den, Blokzijl H, Veldhuisen DJ van, Hazenberg BPC. Frequency of and Prognostic Significance of Cardiac Involvement at Presentation in Hereditary Transthyretin-Derived Amyloidosis and the Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide. Am J Cardiol 2018;121.

**Klaassen SHC**, Lemmink HH, Bijzet J, Glaudemans AWJM, Bos R, Plattel W, Berg MP van den, Slart RHJA, Nienhuis HLA, Veldhuisen DJ van, Hazenberg BPC. Late onset cardiomyopathy as presenting sign of ATTR A45G amyloidosis caused by a novel TTR mutation (p.A65G). Cardiovasc Pathol 2017;29.

**Klaassen SHC**, Liu LCY, Hummel YM, Damman K, Meer P van der, Voors AA, Hoendermis ES, Veldhuisen DJ van. Clinical and Hemodynamic Correlates and Prognostic Value of VE/VCO<sub>2</sub> Slope in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Hypertension. J Card Fail 2017;23.



## Appendix

## About the author

Sebastiaan Harm Cornelis Klaassen was born on May the 14<sup>th</sup> 1992 in Utrecht, the Netherlands. At the age of 8 years, together with his parents and sisters he moved to Koog aan de Zaan. He finished secondary school in 2010, in two chosen profiles. Subsequently, he started the Bachelor of Medicine at the University of Groningen. During the bachelor's studies he was introduced to scientific research via an extracurricular Junior Scientific Masterclass project at the Department of Cardiology at the University Medical Center Groningen (UMCG).

After completing the Bachelor's Degree, Sebastiaan started his scientific master's project investigating the clinical presentation and development of Cardiac transthyretin-derived amyloidosis at the departments of Cardiology and Rheumatology & Clinical Immunology at the UMCG. This project was the basis of a successful application to the MD/PhD-programme at the University of Groningen. In 2019, Sebastiaan graduated and received his masters in Medicine. In the following two years he finished his PhD programme further describing Cardiac transthyretin-derived amyloidosis. The results of the research are discussed in the thesis. After obtaining his PhD, Sebastiaan will continue to work as a physician at the Department of Pulmonary diseases and Cardiology at the Martini Hospital in Groningen.