

## University of Groningen

### Iron status and heart failure

Klip, IJsbrand Thomas

**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:*

2016

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

*Citation for published version (APA):*

Klip, IJ. T. (2016). *Iron status and heart failure: From prediction to prognosis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

**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  
About the author  
Bibliography





## DUTCH SUMMARY/NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hartfalen is een klinisch syndroom dat wordt gekenmerkt door structurele of functionele cardiale afwijkingen. Dit leidt tot een verminderde pompfunctie van het hart, met daaropvolgend het onvermogen om het lichaam te voorzien van voldoende voedingsstoffen en zuurstof. Ondanks aanzienlijke verbeteringen in de behandeling van hartfalen over de jaren heen, blijft de prevalentie wereldwijd stijgen en is hartfalen nog steeds één van de belangrijkste doodsoorzaken in de Westerse wereld. Ondanks verbeteringen in de behandeling van hartfalen, blijft de 5-jaars overleving minder dan 50%. Daarnaast blijven inspanningsvermogen en kwaliteit van leven vaak achter bij patiënten met hartfalen. Mede hierdoor bedragen de kosten voor de behandeling van hartfalen circa 1.5-2% van het totale budget voor de gezondheidszorg. Het terugbrengen van het aantal hartfalen hospitalisaties en effectieve behandeling is daarom noodzakelijk.

Een belangrijke factor die invloed heeft op deze ongunstige prognose bij patiënten met hartfalen is de aanwezigheid van andere ziekten. Deze 'comorbiditeiten' bemoeilijken de diagnostiek en hebben consequenties voor de prognose en therapie. Recent is gebleken dat patiënten met hartfalen gevoelig zijn om een ijzertekort in het lichaam te ontwikkelen. IJzer is een essentieel element voor het normaal functioneren en overleven van organismen. Naast de meest voorkomende voedingsdeficiëntie wereldwijd is een ijzergebrek in de meeste gevallen ook de oorzaak van anemie (bloedar-moede) bij hartfalen als ook bij chronische nierschade (CNS), een vicieuze cirkel die wordt beschreven als het cardiorenale-anemie syndroom. Tot voor kort werd gedacht dat een ijzerdeficiëntie alleen klinische consequenties bij hartfalen heeft wanneer er ook sprake is van anemie. Anderzijds kan een daling van het hemoglobine, een belangrijk onderdeel van de rode bloedcel, ook worden gezien als het eindresultaat van een proces dat begint met de geleidelijke uitputting van de ijzervoorraden in het lichaam.

Het profiel van de hedendaagse hartfalen patiënt (oudere leeftijd en aanwezigheid van meerdere comorbiditeiten) heeft ervoor gezorgd dat deze comorbiditeiten, zoals ijzerdeficiëntie, als potentieel therapeutische targets worden gezien. Tevens is er in een aantal recente studies aangetoond dat behandeling van dit tekort bij patiënten met hartfalen positieve effecten heeft op verscheidene eindpunten. Er is echter nog maar weinig bekend over de prevalentie van ijzergebrek bij patiënten met hartfalen en het cardiorenale-anemie syndroom. Ook is de rol van ijzerdeficiëntie wat betreft prognose bij hartfalen nog onduidelijk. Tot slot is de belangstelling



voor het gebruik van biomarkers naast klinische karakteristieken, voor de vroege opsporing van individuen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, gegroeid in de afgelopen jaren. Ondanks het feit dat meerdere biomarkers de revue al hebben gepasseerd, wordt maar een enkele daarvan gebruikt in de dagelijkse praktijk. Mede gezien hun prognostische rol bij patiënten met erkend hartfalen, zouden markers van de erytropoëse of ijzer homeostase potentiële markers voor de vroege identificatie van individuen met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen kunnen zijn. Echter, er is nog maar weinig bekend over hun voorspellende functie.

Dit proefschrift heeft als doel om informatie over de prevalentie en prognostische consequenties van ijzergebrek bij patiënten met hartfalen te verschaffen (deel 1). Daaropvolgend wordt gekeken naar de voorspellende waarde van hemoglobine of ijzerstatus in het ontwikkelen van hartfalen of cardiovasculaire events in de algemene populatie (deel 2). Tot slot wordt er een overzicht gegeven van ons huidige begrip en mogelijk nieuwe inzichten in de ijzer homeostase, het globale belang van ijzerdeficiëntie, de klinische implicaties en prognostische gevolgen en recente en mogelijke toekomstige therapeutische behandeling van ijzergebrek bij hartfalen (deel 3).

## **DEEL 1: PREVALENTIE, KLINISCHE CORRELATIES EN PROGNOSE VAN IJZERGBREK BIJ HARTFALEN.**

In **hoofdstuk 2** evalueren we de prevalentie van ijzergebrek in een grote Europees multicenter cohort bestaande uit 1506 patiënten met chronisch hartfalen. De aanwezigheid van ijzerdeficiëntie, gedefinieerd als een ferritine spiegel < 100 ug/L of 100–299 ug/L in combinatie met een transferrineverzadiging < 20%, was veelvoorkomend in dit hartfalen cohort en omvatte 50% van de totale studiepopulatie. Bovendien nam de prevalentie van ijzergebrek toe met de ernst van het hartfalen, beoordeeld middels de New York Heart Association (NYHA) classificatie. **Hoofdstuk 3** onderzoekt daaropvolgend de prevalentie van ijzerdeficiëntie bij hartfalen patiënten met/zonder anemie en/of chronische nierschade (CNS). Voor dit hoofdstuk maken we wederom gebruik van de gegevens van hetzelfde internationale hartfalen cohort als in het vorige hoofdstuk. Bij patiënten zonder CNS of anemie was bij 24% van de populatie nog steeds sprake van een ijzergebrek. Anemische patiënten hadden vaker een ijzertekort (61.2%) ten opzicht van niet-anemische patiënten (45.6%). Ditzelfde gold ook voor patiënten met versus zonder CNS (56.4% vs. 47.4%, respectievelijk). De resultaten uit beide

hoofdstukken tonen aan dat ijzergebrek een veelvoorkomend probleem is bij hartfalen patiënten uit verschillende landen en zelfs bij lage ziekteactiviteit. Indien onbehandeld zou dit ijzertekort mogelijk tot de ontwikkeling van andere comorbiditeiten, zoals anemie en/of CNS, kunnen leiden.

Aansluitend werden mogelijke voorspellers van ijzergebrek of gecombineerde comorbiditeiten van het cardiorenale-anemie syndroom (bijv. ijzergebrek en anemie of ijzergebrek en CNS) bij patiënten met hartfalen onderzocht. In **hoofdstuk 2** blijken belangrijke klinische voorspellers van ijzerdeficiëntie het vrouwelijke geslacht, de aanwezigheid van anemie, een hogere (slechtere) NYHA functionele klasse, en hogere NT-proBNP spiegels (een circulerend hormoon dat informatie verschaft over de vullingsdrukken van het hart en daarmee de ernst van het hartfalen) te zijn. Aanvullende resultaten uit **hoofdstuk 3** tonen aan dat oudere leeftijd en inflammatie geassocieerd zijn met alle combinaties van comorbiditeiten. Dit doet vermoeden dat de onderliggende pathofysiologische relatie tussen ijzerdeficiëntie, anemie en CNS bij patiënten met hartfalen mogelijk leeftijdsgebonden is en een inflammatoire oorsprong heeft.

Tot slot werd met behulp van gegevens uit dezelfde internationale multicenter studie gekeken naar de prognostische waarde van ijzertekort bij patiënten met hartfalen met betrekking tot mortaliteit. Na 8 jaar follow-up waren 440 van de 1506 patiënten overleden. Patiënten met een ijzerdeficiëntie hadden een slechtere 8-jaarsoverleving in vergelijking met patiënten zonder ijzergebrek. Daarnaast bleek het hebben van een ijzertekort in dit cohort een sterke onafhankelijk voorspeller voor overlijden en had de aanwezigheid van deze comorbiditeit toegevoegde prognostische waarde bovenop klinisch bekende risicofactoren (zoals leeftijd, geslacht, nierfunctie, NYHA klasse, NT-proBNP spiegel en de aanwezigheid van anemie). In **hoofdstuk 3** wordt de prognostische rol van ijzertekort, hetzij als afzonderlijke comorbiditeit of in combinatie met anemie en/of CNS, verder bevestigd. Daarnaast werd gezien dat bij een toenemend aantal comorbiditeiten de 8-jaarsoverleving daalde van 58% (1 comorbiditeit aanwezig) tot 18,4% (zowel ijzergebrek, anemie en CNS aanwezig). Deze bevindingen onderstrepen het feit dat ijzerdeficiëntie een veelvoorkomende comorbiditeit is bij hartfalen patiënten en een sterke onafhankelijke risicofactor voor mortaliteit in deze patiëntengroep.



## DEEL 2: HEMOGLOBIN, IJZERSTATUS EN DE ONTWIKKELING VAN HARTFALEN EN CARDIOVASCULAIRE EVENTS IN DE POPULATIE.

Het tweede deel van het proefschrift is gericht op de rol van hemoglobine en markers van de ijzer homeostase en hun associatie met de ontwikkeling van hart- en vaatziekten in de algemene bevolking. In **hoofdstuk 4** proberen we vast te stellen of hemoglobine geassocieerd is met het ontstaan van hartfalen in de gezonde populatie. Voor dit doel hebben we gebruik gemaakt van gegevens uit de PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) studie uit Nederland. Dit is een grote prospectieve, goed gekarakteriseerde, observationele cohortstudie met een lange follow-up periode. Van de oorspronkelijke 8592 deelnemers waren er bij 6744 gegevens bekend over hemoglobine metingen en prognose. Na een mediane follow-up duur van 8.3 jaar werd bij 217 deelnemers (3.2%) die diagnose hartfalen gesteld. Vergeleken met normale hemoglobinewaarden werd bij gering verhoogde hemoglobine concentraties al een hogere jaarlijkse hartfalen incidentie gezien. Aan de andere kant werd pas bij ernstige anemie ook een hogere incidentie gezien, hetgeen een 'U-vormige' relatie tussen hemoglobine en de ontwikkeling van hartfalen suggereert. In een daaropvolgende regressieanalyse werd deze 'U-vormige' associatie bevestigd, zelfs wanneer gecorrigeerd werd voor bekende risicofactoren voor hartfalen waaronder leeftijd, geslacht, hartslag, nierfunctie, roken en de aanwezigheid van diabetes, hypertensie of een hartaanval in de voorgeschiedenis. Een mogelijke verklaring voor deze 'U-vormige' relatie is het effect van hemoglobine op stikstofoxide en de daaropvolgende effecten op de vaatweerstand. Een dalend hemoglobine leidt tot de ontwikkeling van hypoxie en een versterkte stikstofoxide activiteit. Dit resulteert in een verminderde vaatweerstand, vasodilatatie en een verhoogde hartminuutvolume. Bij langdurig aanhouden zal dit proces leiden tot progressieve vergroting van de linker hartkamer (linker ventrikelhypertrofie). Linker ventrikelhypertrofie is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van hartfalen. Aan de andere kant van het hemoglobinespectrum kunnen hogere concentraties leiden tot een verhoogde viscositeit en juist een verminderde beschikbaarheid van stikstofoxide, resulterend in een verhoogde perifere vaatweerstand. Toenemende vaatweerstand, het kenmerk van hypertensie, zorgt voor een veranderde wandspanning van de linker ventrikel wat op lange termijn weer tot linker ventrikelhypertrofie en hartfalen kan leiden.

Net zoals de 'U-vormige' relatie tussen hemoglobine en de ontwikkeling van hartfalen, waargenomen in **hoofdstuk 4**, blijkt uit o.a. dierexperimenteel

onderzoek dat deze associatie mogelijk ook zou bestaan tussen de ijzer-voorraad in het lichaam en het proces dat leidt tot hartfalen. In **hoofdstuk 5** onderzoeken we of ferritine, een marker van de ijzer-voorraad in het lichaam, of het ijzer-regulerende hormoon hepcidine geassocieerd zijn met een verhoogde risico op het ontstaan van hartfalen of cardiovasculaire ziekten bij gezonde individuen. Voor deze analyses werd wederom gebruik gemaakt van het eerder genoemde PREVENT cohort. Bij 6386 personen waren gegevens beschikbaar over markers van de ijzer homeostase en follow-up. In totaal werden 199 individuen gediagnosticeerd met hartfalen en ontwikkelde 456 personen een cardiovasculair event. In tegenstelling tot de eerder gesuggereerde 'U-vormige' relatie, werd hier een lineair verband gezien tussen ferritine en het ontwikkelen van hartfalen. Bovendien werd dit verband alleen geobserveerd bij vrouwen, ongeacht menopauzale status en correctie voor meerdere cardiovasculaire risicofactoren. Er werd geen relatie tussen ferritine of hepcidin en de ontwikkeling van cardiovasculaire events of mortaliteit waargenomen (noch bij mannen of vrouwen). De reden waarom stijgende ferritinespiegels geassocieerd zijn met de ontwikkeling van hartfalen lijkt niet eenduidig.

De observaties die worden gemaakt in **hoofdstuk 5** suggereren dat maldistributie van ijzer op het niveau van organen, weefsels en cellen mogelijk een directe of indirecte rol zouden kunnen spelen in de ontwikkeling van hartfalen in ogenschijnlijk gezonde individuen. Beter bekend als dysmetabole hyperferritinemie, wordt deze vorm van maldistributie vaak in verband gebracht met diabetes, overgewicht en hypertensie, allen sterke risicofactoren voor hartfalen. Een andere interessante bevinding is het feit dat de relatie tussen stijgende ferritinespiegels en de ontwikkeling van hartfalen alleen bij vrouwen werd gezien. Het is bekend dat sommige cardiovasculaire risicofactoren een andere impact op vrouwen hebben dan op mannen. Bovenop dit feit komt uit de literatuur naar voren dat de schakel tussen ferritine, hepcidine en metabole ontregeling voornamelijk relevant zouden zijn in vrouwen. Hierbij moet wel gezegd worden dat in dit hoofdstuk geen causaal verband is aangetoond en het exacte mechanisme dat verhoogde ferritine concentraties met hartfalen verbindt nog niet volledig duidelijk is. Deze resultaten verdienen daarom ook verder onderzoek en moeten gereproduceerd worden in andere bevolkingsonderzoeken.

Tot slot wordt in **hoofdstuk 6** van dit proefschrift een overzicht gegeven over de huidige kennis en nieuwe inzichten op het gebied van ijzergebrek bij hartfalen. Zoals in onze eigen onderzoeken uit het eerste deel van deze thesis naar voren komt, wordt ook in andere studies bevestigd dat





ijzerdeficiëntie een veelvoorkomende comorbiditeit is bij zowel chronisch hartfalen als in de acute fase. Daarnaast zetten we onze vraagtekens bij de hedendaagse ijzermarkers (serum ferritine en de transferrinesaturatie), die worden gebruikt voor de definitie van ijzergebrek bij hartfalen. Zowel ferritine als de transferrinesaturatie wordt bij patiënten met hartfalen mogelijk beïnvloed door een aantal factoren waardoor de interpretatie van beide markers bij deze groep patiënten moeilijker is. Mogelijk dat toekomstige markers van de ijzerstatus minder beïnvloedbaar zijn. Hier moet echter nog uitgebreid onderzoek naar gedaan worden in deze groep patiënten. Vervolgens beschrijven we klinische consequenties van ijzergebrek bij hartfalen. Niet alleen is ijzergebrek een onafhankelijke risicofactor voor mortaliteit, maar ook sterk geassocieerd met een verminderd inspanningsvermogen en een slechtere kwaliteit van leven. Hierdoor is het corrigeren van deze comorbiditeit een aantrekkelijke behandelstrategie bij patiënten met hartfalen. Als laatste geven we een overzicht van de huidige behandelopties van ijzergebrek bij hartfalen en kijken we naar mogelijk toekomstige therapeutische benaderingen voor dit probleem.

## **TOEKOMSTPERSPECTIEF**

Tijdens het tot stand komen van dit proefschrift heeft de rol van ijzerdeficiëntie als individuele comorbiditeit bij hartfalen enorm veel aandacht gekregen. In de meest recente hartfalen richtlijnen van het Europese Genootschap voor de Cardiologie (ESC) wordt nu een diagnostische work-up voor ijzergebrek bij alle patiënten met hartfalen aangeraden. Echter blijven veel vragen nog onbeantwoord waardoor verder onderzoek wenselijk is.

Zoals al eerder benoemd is de definitie van ijzergebrek bij patiënten met hartfalen problematisch. In de laatste jaren zijn er nieuwe circulerende ijzermarkers geïdentificeerd die zouden kunnen helpen bij het stellen van de diagnose bij patiënten met hartfalen of andere chronische ziekten. Tot op heden wordt een ijzerkleuring in het beenmerg nog steeds beschouwd als de gouden standaard voor het bepalen van verlaagde of uitgeputte ijzerreserves. Echter beperkt de invasiviteit van deze procedure het gebruik ervan in de dagelijkse klinische praktijk en ontstaat de behoefte voor een biomarker-georiënteerde aanpak. Momenteel is de DEFINE-HF (DEFinition of Iron dEficiency in chronic Heart Failure) studie bezig. In deze studie worden zowel hedendaagse als nieuwe markers van de ijzer homeostase bij patiënten met hartfalen vergeleken met de gouden standaard. Hopelijk kan deze studie een oplossing bieden voor dit dilemma.

Een ander punt van aandacht voor toekomstig onderzoek is de prevalentie van ijzerdeficiëntie in andere hartfalen populaties. De meeste studies die dit hebben onderzocht zijn voornamelijk uitgevoerd bij patiënten met chronisch hartfalen en bij hartfalen en een verminderde ejectiefractie (Engels: HF<sub>r</sub>EF), ondanks het feit dat in grote hartfalen databases een soortgelijke prevalentie en prognose wordt gezien bij patiënten met hartfalen en een behouden ejectiefractie (Engels: HF<sub>p</sub>EF). Dit is van belang gezien HF<sub>p</sub>EF de laatste jaren steeds meer wordt beschouwd als een ziekte-entiteit die tot op zekere hoogte worden gedreven door (de aanwezigheid) van comorbiditeiten, zoals anemie en mogelijk ook ijzerdeficiëntie. Echter is nog maar weinig bekend over de prevalentie, klinische kenmerken en prognose van ijzertekort in de acute gedecompenseerde fase en bij patiënten met hartfalen en HF<sub>p</sub>EF. Recent zijn twee studies gepubliceerd over de aanwezigheid en prognostische rol van ijzerdeficiëntie in acuut hartfalen. Wat opvalt is dat bij acuut hartfalen deze prevalentie mogelijk zelfs nog hoger ligt indien de hedendaagse criteria voor de definitie van ijzergebrek bij hartfalen worden gebruikt (ferritine spiegel < 100 ug/L of 100–299 ug/L in combinatie met een transferrineverzadiging < 20%). Daarnaast lijken de resultaten uit **hoofdstuk 2** te suggereren dat de prevalentie van ijzergebrek bij patiënten met HF<sub>p</sub>EF ook hoger lijken te liggen (ondanks dat het aantal HF<sub>p</sub>EF patiënten in deze studie erg klein is). Slechts één onderzoek heeft de prevalentie van ijzerdeficiëntie bij een kleine groep patiënten met HF<sub>p</sub>EF onderzocht. Ook hier blijkt de aanwezigheid van een ijzergebrek (zonder anemie) veelvoorkomend. Bovendien lijkt ijzerdeficiëntie ook nadelige gevolgen op de prognose bij patiënten met acuut hartfalen te hebben, ongeacht de aan- of afwezigheid van anemie. Het is daarom wenselijk om deze bevindingen in de toekomst te valideren in grotere patiënten populaties met acute hartfalen en in patiënten met HF<sub>p</sub>EF.

De behandeling van ijzerdeficiëntie bij patiënten met hartfalen heeft de afgelopen jaren veel interesse opgewekt. In twee recent gerandomiseerde studies (FAIR-HF en CONFIRM-HF) werd aangetoond dat de behandeling van ijzerdeficiëntie met intraveneus ijzer resulteert in verbeteringen op meerdere eindpunten, waaronder inspanningscapaciteit en kwaliteit van leven. Een zeker niet onbelangrijke nevenbevinding van de CONFIRM-HF studie was dat behandeling met intraveneus ijzer ook gepaard ging met een significante reductie in ziekenhuisopnames voor acuut hartfalen. Ondanks dat deze studie niet gepowered was voor dit eindpunt zijn deze resultaten recent bevestigd in een meta-analyse. Deze resultaten zouden een opstapje moeten zijn naar een adequaat gepowered, lange termijn follow-up studie in de toekomst. Zo'n studie is momenteel aan de gang (FAIR-HF 2).



Tot slot is in alle studies naar de correctie van ijzerdeficiëntie bij hartfalen gebruik gemaakt van intraveneus ijzer. Of orale ijzersuppletie even effectief zou zijn bij deze patiëntengroep is niet bekend. Orale ijzersuppletie is goedkoop en daarom overal verkrijgbaar. Anderzijds worden gastro-intestinale bijwerkingen, evenals een aantal interacties met andere medicatie, vaak waargenomen bij orale ijzersubstitutie, wat zou kunnen leiden tot een lagere compliance. Een dergelijke head-to-head vergelijking bij patiënten met hartfalen lijkt daarom ook gewenst.

Hopelijk kunnen de resultaten uit dit proefschrift de clinicus een beter inzicht geven in de relevantie van ijzergebrek, ongeacht de hemoglobineconcentratie, en het belang van behandeling hiervan bij patiënten met hartfalen. Daarnaast zal een (multi)marker georiënteerde aanpak, naast klinische karakteristieken, in de vroege identificatie van individuen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten mogelijk een grotere rol gaan spelen. Mogelijk kunnen markers zoals hemoglobine of ferritine, tot op zekere hoogte, hier een toekomstige rol in gaan spelen. Tot slot zullen zowel lopende als toekomstige studies moeten vaststellen of ijzerdeficiëntie één van de blijvende behandelbare comorbiditeiten in het hartfalen syndroom zal worden.

## ACKNOWLEDGEMENTS/DANKWOORD

Eindelijk is het dan zo ver. Het moment is gekomen dat ik mijn proefschrift mag gaan verdedigen. Ondanks het feit dat het gehele traject wat langer heeft geduurd dan oorspronkelijk gepland, kijk ik met plezier terug op de afgelopen jaren die nu achter mij liggen. Met veel mooie herinneringen en momenten rijker, besef ik me dat dit proefschrift nooit tot stand zou zijn gekomen zonder hulp en steun van begeleiders, collega's, vrienden en familie. Een aantal van hen wil ik daarom ook persoonlijk bedanken.

Allereerst mijn promotores,

Prof. dr. A.A. Voors, beste Adriaan. Bij jou begon mijn wetenschappelijke onderzoekscarrière in het 4<sup>e</sup> jaar van mijn studie. Jouw enthousiasme voor hartfalen en oprechte interesse in de wetenschap grepen mij om verder onderzoek bij jou te doen. Dit resulteerde ook al snel in een publicatie als eerste auteur. Naast je gedrevenheid en optimisme, bleef je ook altijd kritisch en gefocust op een goede manier van onderzoek doen. Een eigenschap die ik zeer in je kan waarderen. Ik wil je bedanken voor het leggen van de basis van mijn hopelijk nog lange onderzoekscarrière.

Prof. dr. D.J. van Veldhuisen, beste Dirk Jan. Een tijdje nadat Adriaan en ik elkaar ontmoet hadden, spraken ook wij elkaar. Jouw duidelijke visie, houvast, affectie met mijn thesis en behulpzame inbreng tijdens promotiebesprekingen of presentaties, hebben ervoor gezorgd dat jij inhoudelijk een duidelijke stempel op dit proefschrift hebt gedrukt.

Mijn copromotor dr. P. van der Meer, beste Peter. Als copromotor sta je vaker wat dichterbij de promovendus. Dit is in jouw geval meer dan waar. Onze hechte samenwerking heb ik altijd als zeer constructief en plezierig ervaren. Met jouw drive en creativiteit wist je altijd een positieve draai aan een artikel te geven of had je weer een idee voor een nieuw onderzoeksproject, wat zeer aanstekelijk werkte. Ik ben je zeer dankbaar voor je hulp, vertrouwen en input waardoor ik in staat ben geweest om mijn promotietraject succesvol af te ronden. Hopelijk kan deze band worden voortgezet in de kliniek en bij eventueel vervolgonderzoek in de toekomst.

Daarnaast wil ik de overige begeleiders bij het tot stand komen van dit proefschrift bedanken. Van de afdeling Epidemiologie Prof dr. H.L. Hillege en dr. D. Postmus. Beste Hans en Douwe, jullie statistische hulp, geduld en



'open-door-policy' gaven mij letterlijk de mogelijkheid om even kortdurend langs te lopen voor overleg of het stellen van vragen. Daar heb ik tijdens mijn tijd in het Triadegebouw veel aan gehad. Prof. dr. R.T. Gansevoort en prof. dr. S.J.L. Bakker, beste Ron en Stephan. Mede door jullie bijdrage is het tweede deel van mijn proefschrift een feit. Hopelijk kan deze wetenschappelijke samenwerking in de toekomst voortgezet worden. Drs. J. Kootstra-Ros, beste Jenny, dank voor de ijzermetingen en input voor hoofdstuk 5. Prof. dr. C.S. Lam, dear Carolyn. I want to thank you for your creative thoughts and input for chapter 5 and 6. Your knowledge on iron homeostasis and heart failure really enhanced the quality of these articles. Although we actually never met in person, I hope this will change in the (near) future.

Graag wil ik ook de leden van de beoordelingscommissie, bestaande uit prof. dr. W.H. van Gilst, prof. dr. D.W. Swinkels en prof. dr. C.A.J.M. Gaillard hartelijk bedanken voor hun tijd en energie in het zorgvuldig lezen van mijn thesis. Ik ben zeer vereerd met jullie goedkeuring.

Prof. dr. W.H. van Gilst, beste Wiek. Als begeleider van mijn mentor-groepje in het 2<sup>e</sup> jaar van mijn studie, heb je mijn interesse gewekt voor het wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast heb je mij destijds doorverwezen naar Adriaan voor onderzoek binnen de cardiologie waar ik je tot op heden dankbaar voor ben.

Prof. dr. D.W. Swinkels, beste Dorine. Naast het plaatsnemen in mijn beoordelingscommissie, wil ik je bedanken voor je bijdrage aan hoofdstuk 5. Tevens wil ik jouw onderzoeksgroep bedanken voor de hepcidine metingen voor dit hoofdstuk.

Alle collega promovendi destijds in het Triade en bij de experimentele cardiologie, het was mij een waar genoegen om onderzoek met jullie te mogen doen. De ontelbare hoeveelheid koffiepauzes, Cola-rondjes (om welke reden dan ook) en liquid dinners in de Pint, de Uurwerker of 't Feithuis zijn maar enkele hoogtepunten uit een arsenaal aan mooie ervaringen. In het bijzonder wil ik de hartfalen-jongens bedanken, Frank, Lennaert, Nico, Mattia, Vincent, Arjen en onze Duitse '*Herzinsuffizienz*' collega Sven. Wat een mooie tijd hebben wij gehad! Vooral de Wine & Cheese avonden met potjes poker, spareribs bij Mattia en vrijdagmiddagborrels zullen mij nog lang bijblijven. Beste Sven, wat bijzonder dat ik twee weken na mijn eigen promotie naast jou mag staan als paranimf.

Ook de rest van de Triade en experimentele hartfalen groep - Licette, Jozine, Eline, Rogier, Wouter M. en Harmen - wil ik van harte bedanken. Uiteraard ook de andere voormalige en huidige bewoners van de cardiologie

researchgroep die het tot een bijzondere tijd hebben gemaakt: Bart, Wouter W., Binyam, Chris, Gijs, Renée, Ymkje, Youlan, Imke, Karim, Ernaldo, Hessel, Rob, Anne, Rosanne, Marthe, Marieke en in het bijzonder Marlies, met wie ik gedurende drie leuke jaren een kamer heb gedeeld.

Beste Alma en Audrey, hartelijk dank voor jullie organisatorische en coördinerende hulp en advies. Zonder jullie was mijn promotietijd een stuk zwaarder geweest. Het was een geruststelling dat ik met vragen of verzoeken voor afspraken bij jullie terecht kon. Zowel voor, tijdens, als in de afrondende fase van mijn proefschrift heb ik hier veel aan gehad.

De dames en heren van de Cardio Research wil ik bedanken voor hun hulp en prettige samenwerking tijdens mijn 'studiedag' (of dit nou maandag, dinsdag, donderdag of vrijdag was). Door jullie heb ik een beter inzicht gekregen in de wereld van de (internationale) klinische hartfalen studies. Met name Peter en Geert, met wie ik het meest heb samengewerkt, maar zeker ook Anke, Maaïke, Margriet, Trienke, Carlien, Carolien, Karin, Anja, Carla, Greetje en Bernard.

Beste Jasper, Niels en Haye, het begeleiden van jullie MD/PhD trajecten en onze samenwerking bij het analyseren en schrijven van artikelen heb ik altijd als zeer prettig ervaren. Ik wens jullie succes met jullie verdere onderzoekstrajecten en hoop dat onze paden blijven kruisen in de toekomst.

JC Duro, mijn jaarclub, ook al zien wij elkaar niet elke dag of week meer, de trips naar Amsterdam of elders zijn vaak memorabel. Ik hoop dit weer wat vaker en nog heel lang te kunnen blijven doen.

De Groningse vriendengroep, grotendeels ontstaan tijdens de coschappen in Zwolle. De daaropvolgende jaren met jullie in Groningen waren geweldig, waardoor onze band steeds hechter is geworden. Etentjes, sporten, feestjes of iets anders, het was altijd gezellig! Dat dit nog vele jaren door mag blijven gaan.

Dan mijn paranimfen Michael Dickinson en Joost Porrio. Beste Michael, vanaf de eerste studiedag in Groningen kennen wij elkaar al. Naast samen afstuderen heeft dit ook geleid tot dat ik ceremoniemeester op jouw huwelijk was en als paranimf naast je stond tijdens jouw verdediging van je proefschrift in 2013. Van dom ouwehoeren tot serieuze gesprekken, een waardevolle vriendschap die groeit met de jaren. Nu is het jouw beurt om mij bij te staan.



Beste Joost, als huis- en clubgenoot hebben wij tijdens onze studententijd natuurlijk al veel mooie momenten samen meegemaakt. Ondanks het feit dat je al jaren in Amsterdam woont, voel ik me soms nog steeds een beetje huisgenoot als ik weer met open armen wordt ontvangen wanneer ik een avond of weekend die kant op kom. Ik hoop dat er nog vele mooie gezamenlijke momenten mogen komen in ons verdere leven en ben blij dat je mijn paranimf wilt zijn.

Lieve Greet, als 'schoonmoeder' heb je heel veel voor mij betekend de afgelopen jaren. Nooit te beroerd om even naar Groningen te rijden om te helpen met Jurriaan of om gewoon even te kletsen en een hapje te eten. Zowel tijdens mooie als minder mooie tijden, je stond altijd klaar. Daarnaast is de jaarlijkse zomervakantie (met de familie en aanhang vanuit het Westen) in Langweer altijd weer een feest om naar toe te gaan.

Beste Sipke, Ineke en aanhang, ontzettend fijn om af en toe een hapje in de Sleutel te eten om even bij te kletsen. Daarnaast geniet ik elk jaar weer van onze gezamenlijke wintersportvakantie in Chatel. Heerlijk skiën, après-skiën of gewoon relaxen met een filmpje of potje Carcassonne, een periode waarin ik vaak geheel tot rust kom.

Lieve pap, mam, Tijmen en Fokko. Jullie steun, op praktisch elk vlak, is niet in woorden uit te drukken. Onze gesprekken aan de keukentafel, in de tuin of tijdens broertjesuitjes zijn mij ontzettend dierbaar en hebben al bij vele beslissingen de doorslag gegeven. Ik prijs me gelukkig dat ik dit moment met jullie mag vieren. Dit geldt natuurlijk ook voor Roos en Anna.

Jurriaan en Reinier, lieve jongens. Als trotse vader ben ik ontzettend blij dat jullie in mijn leven zijn gekomen. Er gaat geen dag voorbij dat ik hier niet aan denk. Ondanks dat jullie er nu nog niet zoveel van begrijpen hoop ik dat jullie ooit nog een keer in het boekje van pappa gaan lezen.

Lieve Martz, jouw steun, geduld en liefde waren onontbeerlijk tijdens dit promotietraject en hebben mijn leven verrijkt. Ik kijk uit naar een geweldig leven samen en hoop nog heel veel van de wereld met jou en de jongens te zien.

IJsbrand T. Klip

## ABOUT THE AUTHOR

IJsbrand Thomas Klip is geboren op 16 september 1984 te 's Hertogenbosch. Op 2-jarige leeftijd verhuisde hij naar Hilvarenbeek en op zijn 9<sup>e</sup> naar Dalen. Hij behaalde zijn VWO diploma in het uitstroomprofiel Natuur & Gezondheid aan de Nieuwe Veste te Coevorden. In 2002 begon hij aan zijn studie Life Science & Technology aan de Rijksuniversiteit Groningen. Na twee keer te zijn uitgeloot voor geneeskunde, kon hij in 2004 toch met deze studie beginnen.

Tijdens het 4<sup>e</sup> jaar van zijn studie geneeskunde begon hij met het doen van onderzoek bij de afdeling chirurgische oncologie en cardiologie. Onder begeleiding van prof. dr. A.A. Voors zette hij bij de cardiologie het doen van onderzoek gedurende de rest van zijn studie voort. Na het doorlopen van zijn coschappen in de Isala Klinieken te Zwolle, begon hij aan zijn keuzecoschap cardiologie in het UMCG, waarna hij 2011 afstudeerde.

Na zijn studie werd wetenschappelijk onderzoek voortgezet in het UMCG middels een promotietraject. Tijdens zijn promotietraject was hij nauw betrokken bij de screening, inclusie en follow-up van meerdere commerciële hartfalen-studies. Daarnaast heeft hij de DEFINE-HF opgezet, een prospectieve studie waarbij huidige en nieuwe markers van ijzerstatus vergeleken worden met de gouden standaard (ijzerkleuringen in het beenmerg) in patiënten met hartfalen. Per oktober 2014 is hij in opleiding tot cardioloog. Momenteel is IJsbrand bezig met zijn vooropleiding cardiologie in het Martini ziekenhuis te Groningen. Tijdens zijn opleiding werkte hij onder leiding van prof. dr. A.A. Voors, prof. dr. D.J. van Veldhuisen en dr. P. van der Meer verder aan zijn proefschrift, dat hij in september 2016 zal verdedigen.





## BIBLIOGRAPHY

1. **IJsbrand T. Klip**, Adriaan A. Voors, Carolyn S. Lam, Dirk J. van Veldhuisen and Peter van der Meer. Novel insights on iron deficiency in heart failure. *Submitted*.
2. **IJsbrand T. Klip**, Adriaan A. Voors, Dorine W. Swinkels, Stephan J.L. Bakker, Jenny E. Kootstra-Ros, Carolyn S. Lam, Pim van der Harst, Dirk J. van Veldhuisen and Peter van der Meer. Serum ferritin and risk for new onset heart failure and cardiovascular events in the community. *Accepted Eur J Heart Fail 2016*.
3. Niels Grote Beverborg, Haye H. van der Wal, **IJsbrand T. Klip**, Adriaan A. Voors, Rudolf A. de Boer, Wiek H. van Gilst, Dirk J. van Veldhuisen, Ron T. Gansevoort, Hans L. Hillege, Pim van der Harst, Stephan J.L. Bakker and Peter van der Meer. High serum erythropoietin levels are related to heart failure development in subjects from the general population with albuminuria: data from PREVEND. *Eur J Heart Fail 2016. doi: 10.1002/ejhf.484*.
4. Niels Grote Beverborg, Niek Verweij, **IJsbrand T. Klip**, Haye H. van der Wal, Adriaan A. Voors, Dirk J. van Veldhuisen, Ron T. Gansevoort, Stephan J.L. Bakker, Pim van der Harst and Peter van der Meer. Erythropoietin in the general population: reference ranges and clinical, biochemical and genetic correlates. *PLoS One 2015;10(4):e0125215*.
5. **IJsbrand T. Klip**, Douwe Postmus, Adriaan A. Voors, Frank P. Brouwers, Ron T. Gansevoort, Stephan J.L. Bakker, Hans L. Hillege, Pim van der Harst, Wiek H. van Gilst, Dirk J. van Veldhuisen and Peter van der Meer. Hemoglobin levels and new onset heart failure in the community. *Am Heart J 2015;169:94-101*.
6. Haye H. van der Wal, Josep Comin-Colet, **IJsbrand T. Klip**, Cristina Enjuanes, Niels Grote Beverborg, Adriaan A. Voors, Waldemar Banasiak, Dirk J. van Veldhuisen, Jordi Bruguera, Piotr Ponikowski, Ewa A. Jankowska and Peter van der Meer. Vitamin B12 and folate deficiency in heart failure: prevalence, clinical correlates and association with prognosis. *Heart 2015;101:302-10*.

7. Dirk J. Lok, **IJsbrand T. Klip**, Adriaan A. Voors, Sjoukje I. Lok, Pieta W. Bruggink-André de la Porte, Hans L. Hillege, Tiny Jaarsma, Dirk J. van Veldhuisen and Peter van der Meer. Prognostic value of NT-pro-C-type natriuretic peptide (NT-proCNP) in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction.  
*Eur J Heart Fail* 2014;16:958-966.
8. Cristina Enjuanes, **IJsbrand T. Klip**, Jordi Bruguera, Merce Cladellas, Piotr Ponikowski, Waldemar Banasiak, Dirk J. van Veldhuisen, Peter van der Meer, Ewa A. Jankowska, Josep Comin Colet. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study.  
*Int J Cardiol* 2014;174:268-75.
9. Jasper Tromp, Atze van der Pol, **IJsbrand T. Klip**, Rudolf A. de Boer, Tiny Jaarsma, Wiek H. van Gilst, Adriaan A. Voors, Dirk J. van Veldhuisen, and Peter van der Meer. The fibrosis marker Syndecan-1 and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014;7:457-62.
10. **IJsbrand T. Klip**, Ewa A. Jankowska, Cristina Enjuanes, Adriaan A. Voors, Waldemar Banasiak, Jordi Bruguera, Piotr Rosentryt, Lech Polonski, Dirk J. van Veldhuisen, Piotr Ponikowski, Josep Comin-Colet and Peter van der Meer. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal anemia axis: scope of a problem and its consequences.  
*Eur J Heart Fail* 2014;16:655-62.
11. Dirk J. Lok, **IJsbrand T. Klip**, Sjoukje I. Lok, Pieta W. Bruggink-André de la Porte, Erik Badings, Jan van Wijngaarden, Adriaan A. Voors, Rudolf A. de Boer, Dirk J. van Veldhuisen and Peter van der Meer. The incremental prognostic power of novel biomarkers in patients with severe chronic heart failure.  
*Am J Cardiol* 2013;112:831-7.
12. **IJsbrand T. Klip**, Josep Comin Colet, Adriaan A. Voors, Piotr Ponikowski, Cristina Enjuanes, Dirk J. Lok, Piotr Rosentryt, Ainoha Torrens, Dirk J. van Veldhuisen, Peter van der Meer and Ewa A. Jankowska. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis.  
*Am Heart J* 2013;165:575-82.



13. **IJsbrand T. Klip**, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, Hans L. Hillege, Joachim Struck, Iain Squire, Dirk J. van Veldhuisen and Kenneth Dickstein for the OPTIMAAL investigators. Prognostic value of midregional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction.  
*Heart* 2011;97:892-8.
14. Yoran M. Hummel, **IJsbrand T. Klip**, Richard M. de Jong, Petronella G. Pieper, Dirk.J. van Veldhuisen and Adriaan A.Voors. Diastolic function measurements and diagnostic consequences: A comparison of pulsed wave- and color coded tissue doppler imaging.  
*Clin Res Cardiol* 2010;99:453-8.

### **Book reviews**

**IJsbrand T. Klip.** Heart Failure: A Practical Guide for Diagnosis and Management (Oxford American Cardiology Library) by Stuart Katz. Oxford University Press, UK, 2013. ISBN: 978-0-19-991708-2.  
*Eur J Heart Fail* 2013;15:1203.

# Stellingen

Behorende bij dit proefschrift

## Iron status and heart failure: From prediction to prognosis

IJsbrand T. Klip

1. IJzergebrek is een nog onbekende, maar veelvoorkomende comorbiditeit bij patiënten met hartfalen (*dit proefschrift*).
2. Variabelen met betrekking tot ziekte-ernst zijn belangrijke voorspellers van ijzerdeficiëntie bij hartfalen (*dit proefschrift*).
3. De rol van ijzerdeficiëntie in het cardiorenaal-anemie syndroom wordt tot op heden onderbelicht (*dit proefschrift*).
4. IJzergebrek bij patiënten met hartfalen gaat gepaard met een slechtere prognose en kwaliteit van leven, ongeacht aan- of afwezigheid van anemie (*dit proefschrift*).
5. De relatie tussen hemoglobine en de ontwikkeling van hartfalen in de populatie is U-vormig (*dit proefschrift*).
6. Ondanks dat hogere ferritinespiegels geassocieerd zijn met de ontwikkeling van hartfalen bij vrouwen in de populatie, is dit mogelijk geen adequate weerspiegeling van de ijzerstatus (*dit proefschrift*).
7. Volgens huidige literatuur zijn hedendaagse biomarkers voor de definitie van ijzergebrek niet goed bruikbaar bij hartfalen (*dit proefschrift*).
8. Je moet het ijzer smeden als het heet is.
9. Iron rusts from disuse, water loses its purity from stagnation... even so does inaction sap the vigor of the mind (*Leonardo da Vinci*).
10. In the midst of chaos, there is also opportunity (*Sun-Tzu, The Art of War*).
11. Er bestaat een negatief verband tussen het hebben van jonge kinderen en het voltooien van een proefschrift (*eigen ervaring*).
12. Je hoeft het einde van de trap niet te kennen, om de eerste trede te nemen.