

University of Groningen

Sex differences in heart failure

Meyer, Sven

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):

Meyer, S. (2016). *Sex differences in heart failure*. 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.

Chapter 7

Summary and conclusions

The aims of the thesis were to characterize differences between women and men with heart failure.

In summary, this Ph.D. thesis established the following:

In Chapter 2 it is shown that sex is a strong modulator of the clinical manifestation of cardiomyopathies, and that sex-specific characteristics are detectable in all classes.

In Chapter 3 the differences between women and men in the development of new-onset heart failure in the general population are shown. It is demonstrated that men develop heart failure more frequently and at a younger age than women, which primarily refers to heart failure with reduced ejection fraction after having sustained a myocardial infarction. However, women have higher risk for heart failure with preserved ejection fraction, usually at older age, with atrial fibrillation being a specific female risk factor among a variety of established cardiovascular risk factors.

Chapter 4 shows that female heart failure patients exhibit typical clinical characteristics such as higher age, more preserved LVEF, less ischaemic cardiomyopathy, and more hypertension and signs of congestion compared with male patients. They have a better prognosis compared with male patients, irrespective of the differences in clinical characteristics. However, the biological background for the survival benefit for women with heart failure is unclear. It is demonstrated that the levels of biomarkers related to inflammation [CRP, pentraxin 3, GDF-15, and IL 6] and extracellular matrix remodelling (syndecan-1 and periostin) are significantly lower in women versus men with heart failure as opposed to reports on levels of these markers in the general population. NT-proBNP, TNF-

α R1a, and GDF-15 have strongest interaction between sex and mortality, while MPO, syndecan, galectin 3, and ESAM also have sex-dependent prognostic value. These findings indicate that the biological state of heart failure at admission is less advanced in women compared with men which likely translates into post-discharge outcome differences.

Chapter 5 shows that in contrary to chronic heart failure the risk-adjusted outcome of women with acute heart failure is comparable to that of men. They present with a different clinical phenotype, with more hypertension, diabetes, and depression, and a preserved LVEF, and they are less intensively diuresed.

Chapter 6 shows that women exhibit earlier and better dyspnea relief and improvement in general wellbeing after admission for acute heart failure compared with men and that female sex is an independent predictor of dyspnea relief even adjusted for age and left ventricular ejection fraction. Additionally, it is proven that in acute heart failure the in-hospital and post-discharge outcomes are similar between men and women.

Overall, this thesis adds to the body of knowledge in terms of describing sex differences in cardiomyopathies, analyzing the clinical phenotype of women with chronic and acute heart failure and assessing biomarker differences between men and women as surrogates for different pathophysiologic pathways and potential indicators of outcome differences.

Conclusion

The knowledge of sex differences in the continuum of heart failure, as one of the most relevant clinical syndrome in the cardiovascular disease spectrum, is steadily increasing but still far from being complete. Since the launch of public awareness campaigns, such as *The Women At Heart* and *Red Alert for Women's Hearts* initiatives by the European Society of Cardiology and the *Go Red For Women*[®] initiative by the American Heart Association, the research focus appears to be shifting from under-representation of women in clinical trials, over under-treatment in the real-world towards underlying pathophysiological differences between men and women. In parallel, women with heart failure gain more attention through the currently evolving concept of heart failure failure with preserved ejection fraction, which has huge and increasing public health implications especially because it predominantly affects women. The pathophysiological differences between men and women with heart failure are reflected in the epidemiology of both heart failure entities but require considerably more understanding of the sex-specific underlying mechanisms.

Perspective

Sex- and gender-based medicine is one of the most essential aspects of personalized medicine. However, the evidence for specific diagnostic and treatment modalities for women with heart failure is limited.

At the beginning of the work of this thesis most of the body of existing evidence regarding sex differences in cardiovascular disease focused on the disparity in ischemic heart disease. The available analyses of sex differences in heart failure mainly addressed patient- and treatment characteristics in registry data and single clinical trials but did not consider underlying biologic processes. They suggested a survival advantage for women with chronic heart failure despite less intensive treatment of women, whereas in acute heart failure the outcome of men and women appeared to be equal.

Building on that, we intended to establish more evidence on sex differences in the clinical manifestation and outcomes of heart failure and specifically sought to analyse potentially differing underlying pathophysiologic mechanisms. It turned out that biologic differences not only manifest in the phenotypes of cardiomyopathies, a common etiology of heart failure, but that there is a complex interaction between biologic sex and the epidemiology of both heart failure entities, HFrEF and HFpEF. In this context, the question is if being men or women is an independent distinct risk factor for heart failure or if sex is merely reflecting risk through differences of other factors in men and women. Currently, it is only partly explained which factors influence or explain the disparities in both types of heart failure and their outcomes by sex in both, the chronic and acute setting. Our results on different serum levels and risk predictive value of biomarkers indicative of different key pathophysiologic pathways in men and women provide a potential starting point to further clarify the sex-specific role of biomarkers in heart failure patients. It is noteworthy that during hospitalization for heart failure women have significantly lower serum concentrations of many biomarkers compared to men, whereas these biomarkers appear to have higher levels in women in the general population.

This suggests that there are differences between men and women in the severity of heart failure which may have an impact on the outcome. Therefore, it is important to know which pathophysiologic processes are involved and which biomarkers have a different risk-predictive value in men and women. Future analyses in acute heart failure will address this issue and we will consider potential differences between HFrEF and HFpEF and check if biomarker differences are really sex (-hormone) driven or just the result of underlying differences in comorbidities. If the biomarker levels at hospital admission for acute heart failure are also lower in women compared to men, the question would be why this does not translate into short term survival benefit for women with acute heart failure as we demonstrated for women in a phase of stabilized heart failure for longer term survival. Are there specific clinical events and treatment characteristics during hospitalization for acute heart failure who lead to different outcome consequences for women compared to men? Might the time course of biomarkers be helpful for risk prediction and treatment individualization in this context?

Serum biomarkers are not only key indicators of the current disease state but may also reflect disease progression or response to treatment if they are repeatedly measured over time. Future studies should not be limited to the assessment of the risk predictive value of baseline measurements. Upcoming projects will also assess the longitudinal biomarker trajectories over time per sex. It will be of special interest to identify underlying homogeneous patient groups of women and men in terms of their baseline biomarker status and the trajectories of biomarkers over time and relate those groups of similar patients to clinical endpoints, such as cause specific death, to analyze differential effects of sex. Likewise, it is planned to address potential sex differences in the risk related to intermediate events over time, such as incident worsening renal function and worsening heart failure, both of which have profound adverse prognostic effects. We have found first evidence suggesting that the early dyspnea response to treatment of acute heart failure may differ between men and women. However, currently the underlying mechanisms responsible for this difference remain unclear, so that it is also planned to analyze the role of biomarkers in this context.

From a broader pathobiologic point of view, sex differences of biomarkers also need to be addressed in the systems biology context in the future, to clarify differences between men and women in the interactive networks and causal pathways, from the genetic traits (genomics), over gene regulation (mRNAs) to their expression (proteomics) level.

Dutch Summary

Het doel van dit proefschrift was het karakteriseren van verschillen tussen vrouwen en mannen met hartfalen.

Verschillen tussen mannen en vrouwen zijn een essentieel onderdeel van *personalized medicine*, hetgeen staat voor op het individu toegespitste behandeling. Het begrijpen van mogelijke verschillen tussen mannen en vrouwen in de manifestatie van hart- en vaatziekten is van belang voor de verbetering van de klinische behandeling van hart- en vaatziekten en heeft gevolgen voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. Dit heeft geleid tot concrete initiatieven van de Europese en Amerikaanse organisaties, zoals de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), het European Medicines Agency (EMA), de American Heart Association (AHA) en de European Society of Cardiology (ESC). Ze hebben aanzienlijke inspanningen gemaakt om meer inzicht te krijgen in de geslachtsverschillen binnen hart-en vaatziekten. Dit is van belang omdat er mogelijk geslachtsspecifieke verschillen zijn tussen mannen en vrouwen in de onderliggende ziektemechanismen.

Hartfalen is vaak het gevolg van cardiomyopathieën. In Hoofdstuk 2 hebben we onderzocht hoe de prevalentie van cardiomyopathieën tussen mannen en vrouwen verschilt en in welke mate de klinische karakteristieken van de verschillende vormen van cardiomyopathieën verschillen tussen mannen en vrouwen. Hieruit bleek dat geslacht een sterke modulator is van de klinische manifestatie van cardiomyopathieën, en dat geslacht-specifieke kenmerken in alle vormen van cardiomyopathieën waarneembaar zijn. Hier bleek dat de verschillende vormen van hypertrofische cardiomyopathieën veel vaker bij mannen voorkomen. Dit geldt voor zowel de familiale en niet-familiaire vormen. Eenzelfde geslachtsverschil werd waargenomen voor de familiale en bijna alle

niet-familiaire vormen van gedilateerde cardiomyopathieën. Peripartum cardiomyopathie komt uniek in vrouwen voor en Tako-Tsubo cardiomyopathie komt bijna uitsluitend bij vrouwen voor. Dit kan worden geïnterpreteerd als een duidelijke aanwijzing voor een invloed van geslachtshormonen op het fenotype van cardiomyopathieën.

Naast deze verschillende vormen van primaire myocardiale ziekte, is coronaire hartziekte met als gevolg een myocardinfarct een veel voorkomende oorzaak van hartfalen. Bij ons onderzoek naar verschillen in de ontwikkeling van hartfalen tussen mannen en vrouwen in de algemene bevolking werd duidelijk dat mannen vaker hartfalen met verminderde pompfunctie krijgen en ook op jongere leeftijd. Dit is vooral het gevolg van hartinfarcten. Het kenmerkende voor vrouwen is, dat zij op significant hogere leeftijd hartfalen ontwikkelen dan mannen. Ze ontwikkelen dan een specifiek type van hartfalen met behouden pompfunctie. Zelfs rekening houdend met de hogere leeftijd, een aantal andere bevestigde cardiovasculaire risicofactoren en verschillen in de algemene sterfte van mannen en vrouwen, hebben vrouwen een hoger risico op hartfalen met behouden pompfunctie. Onze analyses tonden aan dat van alle risicofactoren alleen boezemfibrilleren een specifieke geslacht-afhankelijke voorspellende waarde liet zien. Hierbij vormde boezemfibrilleren een specifiek verhoogd risico voor vrouwen voor het ontwikkelen van hartfalen.

In Hoofdstuk 4 hebben we de klinische kenmerken onderzocht welke typisch zijn voor mannen en vrouwen tijdens ziekenhuisopname voor hartfalen. Het werd duidelijk dat vrouwelijke patiënten met hartfalen typische klinische kenmerken zoals hogere leeftijd, meer behouden systolische pompfunctie, minder ischemische cardiomyopathie, hogere bloeddruk en meer tekenen van congestie ten opzichte van mannelijke patiënten lieten zien. Vrouwen hebben een betere prognose dan mannelijke patiënten, ongeacht de verschillen in klinische kenmerken. Echter, de biologische achtergrond voor de betere overlevingskansen van vrouwen met hartfalen is onduidelijk. In deze

context onderzochten we verschillen in het effect van biomarkers op de mortaliteit voor mannen en vrouwen. Hier hebben we aangetoond dat de niveaus van biomarkers welke gerelateerd zijn aan ontsteking [CRP, pentraxine 3, GDF-15, en IL 6] en extracellulaire matrix remodeling [syndecan-1 en periostin] significant lager zijn bij vrouwen dan bij mannen met hartfalen in tegenstelling tot het niveau van de markers in de algemene bevolking. NT-proBNP, TNF- α 1a en GDF-15 hadden sterkste interactie met geslacht voor sterfte, terwijl MPO, syndecan-1, galectine-3 en ESAM ook geslacht-afhankelijke prognostische waarde hadden. Deze resultaten wijzen erop dat de biologische status van hartfalen bij opname minder vergevorderd is in vrouwen in vergelijking met mannen. Dit kan mogelijk de verschillen in uitkomst verklaren na ontslag.

In Hoofdstuk 5 onderzochten we de verschillen in uitkomst tussen mannen en vrouwen bij patiënten met acuut hartfalen. We hebben laten zien dat in tegenstelling tot chronisch hartfalen de risico-gecorrigeerde uitkomst van vrouwen met een acuut hartfalen vergelijkbaar is met mannen. Zij hadden een ander klinische profiel, meer hypertensie, diabetes en depressie, en vaker een behouden pompfunctie en ze worden minder intensief ontwatert.

In een ander cohort van patiënten met acuut hartfalen hebben wij de verschillen in de klinische profielen tussen mannen en vrouwen geverifieerd. Daarnaast hebben we ons gericht op geslachtsverschillen in symptomatische respons op de behandeling. Er werd aangetoond dat vrouwen eerdere en meer verbetering van dyspnoe en verbetering van de algemene welbevinden na opname voor acuut hartfalen lieten zien in vergelijking met mannen. We lieten zien dat vrouwelijk geslacht een onafhankelijke voorspeller voor het opknappen van kortademigheid is, zelfs gecorrigeerd voor leeftijd en linker ventrikel ejectionfraction. Bovendien wordt bewezen dat de uitkomsten in het ziekenhuis en na ontslag in acuut hartfalen vergelijkbaar zijn tussen mannen en vrouwen.

Kortom, dit proefschrift draagt bij aan de kennis op het gebied van geslachtsverschillen in cardiomyopathieën, het klinische fenotype van vrouwen met chronische en acute hartfalen en verschillen tussen biomarker in mannen en vrouwen als surrogaat voor verschillende pathofysiologische mechanismen en mogelijke indicatoren van de uitkomst verschillen.

Conclusie

De kennis van geslachtsverschillen in het continuüm van hartfalen, een van de meest relevante klinische syndromen uit de cardiovasculaire ziekte spectrum, neemt steeds toe, maar is nog lang niet voltooid. Sinds de lancering van voorlichtingscampagnes, zoals *The Women At Heart* en *Red Alert for Women Hearts* door de European Society of Cardiology en de *Go Red for Women®* initiatief door de American Heart Association, wordt de aandacht van onder-representatie van vrouwen in klinische studies en onder-behandeling in de echte wereld in de richting van onderliggende pathofysiologische verschillen tussen mannen en vrouwen verschuiven.

Parallel, vrouwen met hartfalen krijgen steeds meer aandacht door de op dat moment dynamisch concept van hartfalen met normale ejectie fractie, die enorm en toenemende implicaties voor de volksgezondheid heeft en vooral omdat het voornamelijk vrouwen treft. De pathofysiologische verschillen tussen mannen en vrouwen met hartfalen komen tot uiting in de epidemiologie van beide hartfalen entiteiten, maar vereisen aanzienlijk meer inzicht in de seksespecifieke onderliggende mechanismen om beter begrepen te worden.

Perspectief

Sex- en gender-based medicine is een van de meest essentiële aspecten van *personalized medicine*. Echter, het bewijs voor specifieke diagnostische en behandelingsmogelijkheden voor vrouwen met hartfalen is beperkt.

Aan het begin van de werkzaamheden van deze proefschriftde waren de meeste gegevens inzake verschillen tussen mannen en vrouwen met cardiovasculaire aandoeningen gericht op het verschil in ischemische hartziekten. De beschikbare analyses van geslachtsverschillen bij hartfalen waren voornamelijk gericht op patiënt- en behandelings kenmerken in register data en enkele klinische studies, maar onderliggende verschillen in biologische processen zijn niet onderzocht. Zij vonden een survival voordeel voor vrouwen met chronisch hartfalen, ondanks een minder intensieve behandeling van vrouwen, terwijl in acuut hartfalen de uitkomst van mannen en vrouwen gelijk lijken te zijn. Voortbouwend op dat, wilden we meer bewijs vinden voor geslachtsverschillen in de klinische manifestatie en de uitkomsten van hartfalen en hebben specifiek potentieel verschillende onderliggende pathofysiologische mechanismen geanalyseerd. Het bleek dat biologische verschillen niet alleen manifesteren in de fenotypes van cardiomyopathieën, een gezamenlijke etiologie van hartfalen, maar dat er sprake is van een complexe interactie tussen het biologische geslacht en de epidemiologie van beide hartfalen entiteiten, HFrEF en HFpEF. In deze context is de vraag is of het man of vrouw zijn een onafhankelijke aparte risicofactor voor hartfalen is, of dat geslacht alleen het gevolg van het risico door de verschillen van andere factoren bij mannen en vrouwen is. Op dit moment is het slechts voor een deel bekend welke factoren invloed hebben op de verschillen tussen beide types van hartfalen en op de uitkomsten in mannen en vrouwen in de chronische en acute setting. Onze resultaten over verschillende serum biomarker levels en het risico voorspellende waarde van biomarkers, welke indicatief voor verschillende belangrijke pathofysiologische trajecten bij mannen en vrouwen zijn, zorgen voor een potentieel uitgangspunt om de geslacht-specifieke rol

van biomarkers bij patiënten met hartfalen verder te verduidelijken. Het is opmerkelijk dat tijdens hospitalisatie voor hartfalen vrouwen aanzienlijk lagere concentraties van vele biomarkers hebben vergelijking met mannen, en dat deze biomarkers hogere niveaus in vrouwen in de algemene bevolking blijken te hebben. Dit suggereert dat er verschillen zijn tussen mannen en vrouwen in de ernst van hartfalen, die een invloed op de uitkomst kunnen hebben. Daarom is het belangrijk om te weten welke pathofysiologische processen betrokken zijn bij deze geslachts verschillen om deze verschillen in risico voorspellende waarde tussen mannen en vrouwen te begrijpen. Toekomstige analyses in acuut hartfalen zullen dit probleem aanpakken en we zullen mogelijke verschillen tussen HFrEF en HFNEF overwegen. We moeten duidelijk maken of de verschillen in biomarker niveaus echt zijn geslachtsgebonden, of alleen het resultaat van de onderliggende verschillen in comorbiditeit zijn. Als de biomarker levels tijdens opname in het ziekenhuis voor acuut hartfalen ook lager bij vrouwen dan bij mannen zijn, is de vraag waarom zich dit niet vertaalt in een overlevingsvoordeel op de korte termijn voor vrouwen met acuut hartfalen, hetgeen wij reeds hebben aangetoond voor vrouwen in een fase met meer gestabiliseerde hartfalen. Zijn er specifieke klinische gebeurtenissen en behandeling karakteristieken tijdens de ziekenhuisopname voor acuut hartfalen die leiden tot verschillende uitkomsten voor vrouwen in vergelijking met mannen? Kan het tijdsverloop van biomarkers nuttig zijn voor risico voorspelling en het individualiseringsproces van behandeling in deze context? Serumbiomarkers zijn niet alleen belangrijke indicatoren van de huidige ziekte, maar kunnen bovendien de ziekteprogressie of reactie op behandeling aantonen als ze meermaals worden gemeten gedurende het tijdsverloop. Toekomstige studies moeten niet beperkt blijven tot de beoordeling van het risico voorspellende waarde van baselinemetingen. Aankomende projecten zullen bovendien de longitudinale trajecten van biomarkers per geslacht evalueren. Het zal van bijzonder belang zijn voor de onderliggende homogene patiëntengroepen van mannen en vrouwen hun baseline biomarker status en de trajecten van biomarkers in de loop der tijd te identificeren en de groepen van vergelijkbare patiënten met klinische eindpunten in relatie te zetten om differentiële

effecten van geslacht te analyseren. Ook is het gepland om mogelijke verschillen in de risico's met betrekking tot intermediaire gebeurtenissen in de loop der tijd zoals incident verslechtering van de nierfunctie en het verergeren van hartfalen in mannen en vrouwen aan te pakken, welke diepgaande negatieve prognostische effecten hebben. Wij hebben de eerste aanwijzingen gevonden dat de vroege dyspnoe respons op de behandeling van acuut hartfalen tussen mannen en vrouwen verschillen kan. Echter, op dit moment zijn de onderliggende mechanismen die verantwoordelijk zijn voor dit verschil onduidelijk. Derhalve is het ook van belang om in de toekomst de rol van biomarkers in deze context te analyseren. Vanuit een breder pathofysiologisch oogpunt gezien, moeten de geslachtsverschillen van biomarkers in de toekomst ook in de systeembioïogie context worden onderzocht, om de verschillen tussen mannen en vrouwen in de interactieve netwerken en causale paden, van de genetische eigenschappen (genomics), over genregulatie (mRNA) tot het expressie (proteomics) niveau te verduidelijken.

Acknowledgements

Geachte prof. dr. Voors, beste Adriaan, heel erg bedankt voor de hoeveelheid uren die je hebt geïnvesteerd in mijn wetenschappelijke opleiding. Je hebt het nodige geduld gehad om mijn focus op de projecten te behouden en je hebt gezien hoe moeilijk dat soms is. Hartelijk dank voor je geduld, je motivatie en mentoring. Ik ben dankbaar dat jij mijn promotor en wetenschappelijke mentor bent.

Geachte dr. van der Meer, beste Peter, in een zeer drukke en stressvolle fase van je eigen carrière heb je altijd tijd in mijn promotieprojecten geïnvesteerd en heb je legitieme kritiek als mede goede ideeën aangedragen. Deze dialoog was en is nog steeds altijd zeer waardevol. Hiervoor hartelijk dank.

Geachte prof. dr. Van Veldhuisen, beste Dirk Jan, vanaf het eerste moment, het interview samen met Adriaan en het voorstel van het promotietraject, heb je het project gesteund en altijd positieve energie uitgestraald. Ik wil je graag ook bedanken dat je mijn manuscripten consequent zorgvuldig gelezen hebt en met goede commentaren nog beter hebt gemaakt. Deze input is zeer kostbaar en ik waardeer het zeer.

Geachte prof. dr. Hillege, beste Hans, bedankt voor de validatie van de statistische methoden in mijn projecten. Ik dank je zeer voor de productieve dialoog.

De beoordelingscommissie, bestaande uit prof. dr. I. C. van Gelder, prof. dr. W. J. Paulus en prof. dr. H. P. Brunner, wil ik graag bedanken voor het lezen van mijn poefschrift en de positieve beoordeling. Het is een grote eer.

Beste Mattia, samen zijn we begonnen met onze promotie tijd. Je hebt geholpen met het regelen van mijn appartement en je hebt me altijd voorzien van advies, praktische

ondersteuning en goede koffie. Hiervoor hartelijk dank. Je hebt ook positief invloed gehad op mijn analyses, waarvoor ik erg dankbaar ben.

Beste IJsbrand, jou wil ik bijzonder bedanken voor de praktische steun, in het bijzonder met STATA en snoepjes. Mijn evolutie in het genieten van koffie zou ook niet mogelijk zijn geweest zonder jouw advies en dat was altijd een goede basis voor een kritische bespreking van de tussentijdse resultaten en huis politiek. Je bent een voorbeeld hoeveel in Groningen kan worden bereikt met een snelle fiets, een snelle koffie en een ijzeren wil.

Beste Arjen, je verdient speciale dank voor de onbureaucratische oplossing van bureaucratische problemen en jouw onbeperkt aanbod van gastvrijheid.

Beste Jasper, bedankt voor de hulp tijdens de finale fase van het afronden van de proefschrift en de correcties van de Nederlandse tekstpassages.

Naast alle andere PhD collega's zou ik graag bijzonder Vincent, Frank, Nicolas, Chris, Licette, en Jozine willen bedanken. Zonder jullie snelle advies voor het oplossen van dagelijkse problemen zal ik minder effectief geweest zijn. Iedereen heeft ook qua discussie en advies substantieel aan mijn analyse methoden bijgedragen en hiervoor wil ik graag bedanken.

Ook alle mensen van de Cardio Research wil ik bedanken, in het bijzonder Carla, Geert, Peter en Bernard. Het was een plezier met jullie de RELAX-renal studie uit te voeren.

Daarnaast wil ik in het bijzonder ook de collega's van de Hartfalen Poli bedanken, in het bijzonder Martje en Astrid. Jullie hebben het evenwicht tussen klinische patiëntenzorg en onderzoek voor mij mogelijk gemaakt.

Beste Alma, Audrey en Danielle van harte bedankt voor de steeds snelle en effectieve hulp met organisatorische problemen en extra wensen. Jullie hebben altijd de gewenste oplossing gevonden en het onmogelijke mogelijk gemaakt.

Uiteraard wil ik ook mijn vrouw Helga bedanken voor de steun tijdens deze belangrijke periode in mijn leven. Onze zoon Thees werd geboren in deze tijd. Hij is de beste “publicatie” ooit. Helga, je was in die tijd de belangrijkste ondersteuning, waarvoor ik zeer dankbaar ben.

Bibliography

1. **Meyer S**, Teerlink JR, Metra M, Ponikowski P, Cotter G, Davison B, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Hua TA, Severin T, Qian M, Voors AA.
Sex differences in early dyspnea relief between men and women hospitalized for acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study.
submitted
2. Tromp J, **Meyer S**, Mentz RJ, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JGF, Givertz MM, Bloomfield DM, Veldhuisen DJ van, Hillege HL, Voors AA, Meer P van der.
Acute heart failure in the young: Clinical characteristics and biomarker profiles.
Int J Cardiol. 2016;**221**:1067–1072.
3. Ovchinnikova ES, Schmitter D, Vegter EL, Maaten JM Ter, Valente MAE, Liu LCY, Harst P Van Der, Pinto YM, Boer RA De, **Meyer S**, Teerlink JR, O'Connor CM, Metra M, Davison BA, Bloomfield DM, Cotter G, Cleland JG, Mebazaa A, Laribi S, Givertz MM, Ponikowski P, Meer P Van Der, Veldhuisen DJ Van, Voors AA, Berezikov E.
Signature of circulating microRNAs in patients with acute heart failure.
Eur J Heart Fail. 2016;**18**:414–423.
4. Härle T, **Meyer S**, Vahldiek F, Elsässer A.
Differences between automatically detected and steady-state fractional flow reserve.
Clin Res Cardiol. 2016;**105**:127–134.
5. Härle T, Bojara W, **Meyer S**, Elsässer A.
Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR) - First real world experience.
Int J Cardiol. 2015;**199**:1–7.
6. Adam M, **Meyer S**, Knors H, Klinke A, Radunski UK, Rudolph TK, Rudolph V, Spin JM, Tsao PS, Costard-Jäckle A, Baldus S.
Levosimendan displays anti-inflammatory effects and decreases MPO bioavailability in patients with severe heart failure.
Sci Rep. 2015;**5**:9704.

7. **Meyer S**, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, Boer RA de, Gansevoort RT, Harst P van der, Rienstra M, Gelder IC van, Veldhuisen DJ van, Gilst WH van, Meer P van der.
Sex differences in new-onset heart failure.
Clin Res Cardiol. 2015;**104**:342–350.
8. Voors AA, Dahlke M, **Meyer S**, Stepinska J, Gottlieb SS, Jones A, Zhang Y, Laurent D, Slart RHJA, Navis GJ.
Renal hemodynamic effects of serelaxin in patients with chronic heart failure a randomized, placebo-controlled study.
Circ Hear Fail. 2014;**7**:994–1002.
9. **Meyer S**, Meer P Van Der, Tintelen JP Van, Berg MP van den.
Sex differences in cardiomyopathies.
Eur J Heart Fail. 2014;**16**:238–247.
10. **Meyer S**, Meer P Van Der, Hillege HL, Voors AA, Massie BM, Teerlink JR, O'Connor CM, Fiuzat M, Metra M, Ponikowski P, Cotter G, Davison BA, Cleland JGF, Givertz MM, Bloomfield DM, Dittrich HC.
Sex-Specific acute heart failure phenotypes and outcomes from protect.
Eur J Heart Fail. 2013;**15**:1374–1381.
11. **Meyer S**, Meer P Van Der, Deursen VM Van, Jaarsma T, Veldhuisen DJ Van, Wal MHL Van Der, Hillege HL, Voors AA.
Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure.
Eur Heart J. 2013;**34**:2538–2547.
12. Auricchio A, Schillinger W, **Meyer S**, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, Pedrazzini GB, Heyden J Van Der, Fratini S, Franzen O.
Correction of mitral regurgitation by mitraclip in non-responders to cardiac resynchronization therapy improves symptoms and promotes reverse remodeling.
J Am Coll Cardiol. 2011;**58**(21):2183-9.
13. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, **Meyer S**, Knap M, Koschyk D, Treede H, Barmeyer A, Schofer J, Costard-Jäckle A, Schlüter M, Reichenspurner H, Meinertz T.
Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: Emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction.
Eur Heart J. 2010;**31**:1373–1381.

14. Zahn D, Weidner G, Beyersmann J, Smits JMA, Deng MC, Kaczmarek I, **Meyer S**, Reichenspurner H, Mehlhorn U, Wagner FM, Spaderna H.
Composite risk scores and depression as predictors of competing waiting-list outcomes: The Waiting for a New Heart Study.
Transpl Int. 2010;**23**:1223–1232.
15. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, Hert SG De, Salmenperä M, Leppikangas H, Mebazaa A, Landoni G, Grossini E, Caimmi P, Morelli A, Guarracino F, Schwinger RHG, **Meyer S**, Algotsson L, Wikström BG, Jörgensen K, Filippatos G, Parissis JT, González MJG, Parkhomenko A, Yilmaz MB, Kivikko M, Pollesello P, Follath F.
Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications.
Int J Cardiol. 2012;**159**:82–87.
16. **Meyer S**, Adam M, Schweiger B, Ilchmann C, Eulenburg C, Sattinger E, Runte H, Schlüter M, Deuse T, Reichenspurner H, Costard-Jäckle A, Schluter M, Deuse T, Reichenspurner H, Costard-Jackle A.
Antibody response after a single dose of an AS03-adjuvanted split-virion influenza A (H1N1) vaccine in heart transplant recipients.
Transplantation. 2011;**91**:1031–1035.

Curriculum vitae

Sven Meyer was born on October, 27th 1977 in Wildeshausen, Germany. After graduating from secondary school (College of St. Thomas of The Dominicans, Vechta, Germany) in 1997 he served for 1 year in Civilian Service as paramedic. He then started the study of medicine at Hannover Medical School (MHH) in Hannover, Germany, where he successfully graduated in 2005. At that time, he also completed his doctoral thesis on “The influence of gene polymorphisms of the the cytokines TNF-alpha, IL-1-beta, IL6 and IL-8 on the course of systemic inflammation in polytrauma patients.” in the working group of Prof. Dr. Hans-Christoph Pape receiving “*magna cum laude*”. Afterwards he started his residency with a first phase of training in internal medicine at Klinikum Oldenburg, Germany. After almost 2 years of training Sven moved to Hamburg to continue his training at the University Heart Center of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), Germany, where he completed his medical specialty training in cardiology under the supervision of Prof. Dr. Angelika Costard-Jäckle in the Departments for Cardiovascular Surgery (Head: Prof. Dr. Hermann Reichenspurner, PhD) and General and Interventional Cardiology (Head: Prof. Dr. Thomas Meinertz and then Prof. Dr. Stefan Blankenberg). During the time at the University Heart Center Hamburg Sven had a focus on heart failure und transplant cardiology. By the end of 2011 Sven became specialist in Internal Medicine and Cardiology. He then moved to the University Medical Center Groningen (UMCG) to join the research group of Prof. Dr. Adriaan A. Voors to work on his PhD studies and supervise the heart failure outpatient clinic of the UMCG. From 2013 Sven also worked as a consultant cardiologist at the Department of Cardiology at Klinikum Oldenburg, Germany, where he is holding a full-time staff position and is also engaged in the European Medical School Oldenburg-Groningen (EMS) at the Carl von Ossietzky University Oldenburg, Oldenburg, Germany since 2015.