

University of Groningen

Biomarkers and personalized medicine in heart failure

Tromp, Jasper

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:

2018

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

Citation for published version (APA):

Tromp, J. (2018). *Biomarkers and personalized medicine in heart failure*. [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.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift is de rol van biomarkers onderzocht in *personalized* en *precision medicine* toepassingen binnen hartfalen. Bovendien staan zijn twee nieuwe toepassingen beschreven om op basis van biomarkers (1) relevante ziekteprocessen te identificeren in hartfalen patiënten met een verminderde (HFrEF), mid-range (HFmrEF) of behouden (HFpEF) ejectiefractie en (2) om nieuwe subgroepen van patiënten met hartfalen te identificeren welke mogelijk beter reageren op farmacologische behandeling.

Verschillen in ziekteprocessen tussen HFrEF en HFpEF

De bestaande farmacotherapeutische behandeling voor patiënten met hartfalen bestaat uit een *angiotensin-converting enzyme* (ACE) remmer, bètablokker en aldosteron antagonist (1). Deze behandelingsmodaliteiten zijn bijzonder effectief in patiënten met HFrEF en hebben de overleving van dit type patiënt verbeterd. Dit is niet het geval voor patiënten met HFpEF (1–4), wat suggereert dat onderliggende ziekteprocessen in patiënten met HFrEF en HFpEF verschillen. Er zijn bovendien ook duidelijke verschillen in de fenotypes van patiënten met HFrEF en HFpEF. Patiënten met HFrEF zijn vaker man met een ischemische etiologie van hartfalen. In tegenstelling tot patiënten met HFrEF, zijn patiënten met HFpEF vaker vrouw en hebben vaak een scala aan comorbiditeiten zoals atrium fibrilleren, hypertensie of obesitas (5–7). Verschillen tussen patiënten met HFrEF en HFpEF blijken ook uit verschillen in biomarker profielen welke zijn gemeten in plasma. Bijvoorbeeld, een bestaande studie toonde aan dat plasma niveaus van biomarkers die gerelateerd zijn aan collageen depositie hoger zijn in patiënten met HFpEF dan in patiënten met HFrEF (8). Echter, dergelijke bestaande studies kijken vooral naar een beperkt aantal biomarkers. Nieuwe technieken in het meten van biomarkers hebben ertoe geleid dat een groot aantal biomarkers te meten is in individuele patiënten. Dit voorziet ons in een grotere hoeveelheid data om verschillen in relevante ziekteprocessen te bestuderen. Het is daarom van groot belang om te werken aan meer geavanceerde data-analyse toepassingen om verschillen in de onderliggende ziekteprocessen van HFrEF en HFpEF beter te begrijpen en relevante nieuwe biomarkers te identificeren.

In **hoofdstuk 2** hebben we de fibrose- en inflammatiemarker syndecan-1 onderzocht in patiënten met HFrEF en HFpEF. Deze analyse heeft aangetoond dat syndecan-1 significant geassocieerd is met een slechtere overleving in het geval van patiënten met HFpEF, maar dat in het geval van patiënten met HFrEF een dergelijke associatie afwezig is - ondanks gelijke syndecan-1 niveaus voor HFrEF en HFpEF patiënten. Daarnaast bleken levels van syndecan-1 geassocieerd te zijn met inflammatie biomarkers, maar niet met fibrose biomarkers. Een bestaande studie beschreef dat syndecan-1 geassocieerd is met een hoger risico op het ontwikkelen van nierfalen tijdens ziekenhuis opname voor acuut hartfalen (9). Dit suggereert dat syndecan-1 geassocieerd is met het risico op het ontwikkelen van nierfalen in HFpEF. In vergelijking met HFrEF is de ontwikkeling van nierfalen geassocieerd met slechtere uitkomsten in HFpEF (10, 11). Daarnaast is renale disfunctie sterk geassocieerd met de onderliggende ziekte processen van HFpEF (12). Nierfalen kan een mogelijke

oorzaak zijn van HFpEF door een negatieve spiraal van verminderende renale perfusie, wat leidt tot meer inflammatie, wat op zijn beurt weer leidt tot verstijving van de hartspier, hetgeen weer leidt tot verminderde renale perfusie. Hetgeen kan verklaren waarom syndecan-1 slechtere uitkomsten voorspeld in HFrEF maar niet in HFpEF.

Een groot aantal studies heeft individuele biomarkers onderzocht in HFrEF en HFpEF (8, 13–15); echter, het aantal studies dat verschillen in biomarker profielen tussen patiënten met HFrEF en HFpEF heeft onderzocht is beperkt (16, 17). In **hoofdstuk 3** rapporteren we een studie naar verschillen in het niveau van biomarkers, de associatie met overleving, en netwerken van biomarkers (18). Resultaten van deze studie hebben aangetoond aan dat het niveau van NT-proBNP lager is in patiënten met HFpEF dan in patiënten met HFrEF, consistent met wat voor eerdere studies gerapporteerd is (19). Lagere niveaus van NT-proBNP in HFpEF worden mogelijk veroorzaakt door minder rek van de hartspier in patiënten met HFpEF. Patiënten met HFpEF hadden in deze studie hogere niveaus van inflammatie marker hs-CRP in vergelijking met patiënten met HFrEF. Hogere niveaus van fibrose marker osteopontin en endotheel schade marker angiogenin waren beide geassocieerd met slechtere klinische uitkomsten in HFpEF dan in HFrEF. Deze bevindingen zijn in lijn met eerdere studies die aantoonden dat ziekteprocessen in HFpEF met name relateren aan cardiale fibrose en endotheel schade (20, 21). Om correlaties tussen biomarkers verder te bestuderen hebben we netwerkanalyse gebruikt. Dit type analyse identificeert biomarkers die een sterke associatie met andere biomarkers hebben, binnen een geobserveerd netwerk. Wanneer zogenaamde ‘hubs’ worden verwijderd uit het netwerk, valt het totale netwerk in elkaar. Dit suggereert dat deze ‘hubs’ betrokken zijn bij ziekteprocessen in deze patiënten. In **hoofdstuk 3** lieten we zien dat inflammatoire biomarkers belangrijke ‘hubs’ waren in HFpEF, terwijl NT-proBNP een belangrijke hub was in HFrEF. Bovendien vonden we dat specifieke correlaties tussen biomarkers in HFrEF geassocieerd waren met NT-proBNP. In tegenstelling tot HFrEF, waren specifieke correlaties tussen biomarkers in HFpEF geassocieerd met inflammatie en endotheel schade.

In **hoofdstuk 4** hebben we biomarker profielen bestudeerd in patiënten met acuut hartfalen. We waren met name geïnteresseerd in verschillen tussen patiënten met HFrEF, HFmrEF en HFpEF. De belangrijkste resultaten van deze studie waren dat biomarker profielen in patiënten met HFmrEF lijken op zowel die van patiënten met HFrEF als van patiënten met HFpEF. Niveaus van BNP waren aanmerkelijk hoger in patiënten met HFrEF dan in patiënten met HFmrEF of HFpEF. Daarnaast lieten de resultaten zien dat fibrose markers syndecan-1 en galectin-3 geassocieerd waren met slechtere uitkomsten in patiënten met HFpEF dan in patiënten met HFrEF, consistent met resultaten van eerdere studies (22, 23). Daarnaast waren hogere niveaus van inflammatie markers pentraxin-3, receptor for advanced glycation end-products (RAGE), en tumor-necrosis factor receptor 1-alpha (TNF-R1a) geassocieerd met een hogere incidentie van hospitalisatie en overlijden binnen 60 dagen na opname voor acuut hartfalen in patiënten met HFpEF, maar niet in patiënten met HFrEF. Niveaus van pentraxin-3 zijn verhoogd in patiënten met HFpEF en geassocieerd met meer diastolische dysfunctie (24). In netwerkanalyses van biomarkers in patiënten met HFrEF, HFmrEF en HFpEF vonden we dat BNP een belangrijke ‘hub’ was in patiënten met HFrEF. In

tegenstelling tot HFrEF waren in HFpEF inflammatoire biomarkers belangrijke 'hubs'. Netwerken van biomarkers in patiënten met HFmrEF zaten tussen de netwerken van HFrEF en HFpEF in met zowel inflammatoire biomarkers als mede BNP als belangrijke 'hubs'. Resultaten van onze studie in **hoofdstuk 4** suggereren dat, op basis van biomarker profielen, patiënten met HFmrEF lijken op zowel patiënten met HFrEF als patiënten met HFpEF. Toekomstige studies zouden patiënten met HFmrEF kunnen identificeren die een vergelijkbaar biomarker profiel hebben als patiënten met HFrEF en op basis hiervan mogelijk voordeel hebben van farmacotherapeutische behandeling. In **hoofdstuk 5** hebben we biologische mechanismen geïdentificeerd die unieke zijn voor patiënten met HFrEF of HFpEF. Resultaten van deze studie toonden aan dat een groot deel van correlaties tussen biomarkers vergelijkbaar zijn in patiënten met HFrEF, HFmrEF en HFpEF. We zagen dat interleukin-1 receptor type 1 (IL1RT1), growth-differentiation factor 15 (GDF15), activating transcription factor 2 (ATF2) en NT-proBNP belangrijke 'hubs' waren in HFrEF. In netwerken van HFpEF hebben we integrin subunit beta-2 (ITGB2) en catenin-beta geïdentificeerd als belangrijke 'hubs'. Verder vonden we dat biomarker netwerken in HFrEF geassocieerd zijn met sequentie specifieke DNA-binding, fosforylatie van peptidyl-serine, proliferatie van gladde spiercellen, de kinase B-cascade en MAPK-cascade. Zowel kinase B en MAPK-cascade zijn geassocieerd met cel proliferatie en een verhoging van het metabolisme. Het biomarker netwerk in HFpEF was geassocieerd met inflammatie, integrin signaal cascade en reorganisatie van de extracellulaire matrix. Deze data suggereert dat toekomstige studies zich zouden kunnen richten op proteïn-proteïn interacties binnen bepaalde bestaande ziekte processen zoals de integrin signaal cascade en reorganisatie van de extracellulaire matrix (20, 21).

Het doel van de studie in **hoofdstuk 6** was het identificeren van nieuwe subtypes in hartfalen op basis van biomarker profielen. Resultaten van voorgaande hoofdstukken toonden aan dat de pathofysiologie van hartfalen onderhevig is aan grote interindividuele heterogeniteit. Echter, patiënten met HFrEF worden allemaal behandeld met ACE-remmers en bètablokkers. In dit hoofdstuk hebben we daarom 8 subtypes geïdentificeerd met significante verschillen in respons op titratie van ACE-remmers en bètablokkers. Een van deze subtypes had bijzonder lage levels van chitinase 1 (CHIT1). CHIT1 is een hydrolyserend enzym dat betrokken is bij veel fysiologische en pathofysiologische processen (25). Bovendien zijn 10-20% van individuen in Europa niet in staat om dit enzym te produceren (26). In onze studie vonden we dat ongeveer 5% van de patiënten deficiënt waren voor CHIT1. Patiënten met dit subtype leken geen baat te hebben bij titratie van ACE-remmers en bètablokkers. Toekomstige studies zouden moeten onderzoeken wat het effect is van CHIT1 op de effectiviteit van ACE-inhibitoren en bètablokkers

Hoofdstuk 7 is een editorial over de rol van risico- en ziekteheterogeniteit in het voorspellen van hartfalen. Dit artikel bespreekt een studie van Delles et al. waarin zij biomarkers hebben geïdentificeerd die de ontwikkeling van hartfalen kunnen voorspellen met behulp van metabolomics (27). Delles et al. vonden dat phenylalanine een sterke associatie vertoonde met het ontwikkelen van hartfalen. Echter, deze nieuwe marker verbeterde niet bestaande risicomodellen. In **hoofdstuk 7** bespreken we hoe het voorspellen van hartfalen in een populatie setting, mogelijk verbeterd kan

worden door het onderkennen van risico en ziekte heterogeniteit. We beargumenteren in dit stuk dat in populatie studies individuen gestratificeerd moeten worden in risicogroepen (risico heterogeniteit). Deze argumentatie sluit aan bij een eerdere studie die aantoonde dat de voorspellende waarde van biomarkers verbeterd kan worden door a-priorische stratificatie van individuen (28). Bovendien kan het voorspellen van hartfalen verbeterd worden door het voorspellen van subtypes zoals HF_rEF en HF_pEF (ziekte heterogeniteit).

Dit proefschrift bevat vier hoofdconclusies:

- (1) Biomarkers in de ziekte domeinen inflammatie, fibrose en angiogenese zijn geassocieerd met slechte overleving in patiënten met HF_pEF, maar niet in patiënten met HF_rEF
- (2) Correlaties tussen biomarkers zijn geassocieerd met inflammatie en endotheel disfunctie in HF_pEF, terwijl correlaties tussen biomarkers in HF_rEF zijn geassocieerd met cardiale rek en verhoogde drukken;
- (3) Biomarker profielen in patiënten met HF_mrEF zitten tussen die van patiënten met HF_rEF en HF_pEF in;
- (4) Het selecteren van patiënten die baat hebben bij behandeling met ACE-remmers en bètablokkers kan verbeterd worden door het stratificeren van patiënten in subgroepen op basis van hun biomarker profielen

Deze conclusies komen voort uit het gebruik van methoden die, in dit proefschrift, voor het eerst zijn toegepast binnen biomarker onderzoek naar hartfalen, en ondersteunende ontwikkeling van behandelingen die preciezer toegespitst zijn op individuen (*personalized medicine*) en onderliggende ziektemechanismen (*precise medicine*). De daadwerkelijke toegevoegde waarde van deze methoden in het identificeren van nieuwe ‘targets for treatment’ moet verder aangetoond worden. Toekomstige studies zouden nieuwe treatment targets moeten evalueren om een daadwerkelijke relevantie van deze methoden aan te tonen voor pathofysiologische processen of klinische toepassing. Bovendien zijn biomarkers in deze thesis gemeten in de perifere circulatie. Terwijl hartfalen primair een cardiaal probleem is, zouden toekomstige studies naar potentiële treatment targets zich kunnen baseren op de bevindingen van dit proefschrift met betrekking tot de systemische effecten van hartfalen.

REFERENTIES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18:891–975.
2. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:2150–8.
3. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT — New Insights into Regional Variation. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1690–1692.
4. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
5. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13:18–28.
6. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:845–854.
7. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science* 2006;312:1059–63.
8. Bishu K, Deswal A, Chen HH, et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am. Heart J.* 2012;164:763–770.e3.
9. Neves FM de O, Meneses GC, Sousa NEA, et al. Syndecan-1 in Acute Decompensated Heart Failure — Association With Renal Function and Mortality. *Circ. J.* 2015;79:1511–1519.
10. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2014;35:455–69.
11. Damman K, Perez AC, Anand IS, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:1106–13.
12. ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur. J. Heart Fail.* 2016;18:588–598.
13. Friões F, Lourenço P, Laszczynska O, et al. Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Clin. Res. Cardiol.* 2015;104:491–499.
14. Putko BN, Wang Z, Lo J, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: evidence for a divergence in pathophysiology. *PLoS One* 2014;9:e99495.
15. Gohar A, Chong JPC, Liew OW, et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19:1638–1647.
16. Bishu K, Redfield MM. Acute heart failure with preserved ejection fraction: unique patient characteristics and targets for therapy. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2013;10:190–197.
17. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17:1006–14.
18. Tromp J, Khan MAE, Klip IJT, et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:e003989.

19. van Veldhuisen DJ, Linssen GCM, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:1498–506.
20. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:263–71.
21. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014;11:507–15.
22. Tromp J, Van Der Pol A, Klip IT, et al. Fibrosis marker syndecan-1 and outcome in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Circ. Hear. Fail.* 2014;7:457–462.
23. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011;43:60–68.
24. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:861–9.
25. Kanneganti M, Kamba A, Mizoguchi E. Role of chitotriosidase (chitinase 1) under normal and disease conditions. *J. Epithel. Biol. Pharmacol.* 2012;5:1–9.
26. Ober C, Chupp GL. The chitinase and chitinase-like proteins: a review of genetic and functional studies in asthma and immune-mediated diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009;9:401–8.
27. Delles C, Rankin NJ, Boachie C, et al. Nuclear magnetic resonance-based metabolomics identifies phenylalanine as a novel predictor of incident heart failure hospitalisation: results from PROSPER and FINRISK 1997. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20:663–673.
28. Brouwers FP, van Gilst WH, Damman K, et al. Clinical Risk Stratification Optimizes Value of Biomarkers to Predict New-Onset Heart Failure in a Community-Based Cohort. *Circ. Hear. Fail.* 2014;7:723–731.

ACKNOWLEDGEMENTS/DANKWOORD

Het belangrijkste dat ik heb geleerd tijdens het tot stand komen van dit proefschrift is dat goede wetenschap mogelijk wordt gemaakt door goede samenwerking en ondersteuning uit mijn omgeving. Daarom wil ik graag van deze gelegenheid gebruik maken om een aantal mensen persoonlijk te bedanken.

Ten eerste mijn eerste promotor, prof. dr. Peter van der Meer. Beste Peter, jouw continue enthousiasme voor wetenschap en kritische blik hebben een duidelijk positieve stempel gedrukt op mijn wetenschappelijke carrière tot dusver. Bovendien wil ik je bedanken voor je steun en soepelheid bij sommige van mijn meer uitzonderlijke plannen. Zo heb je mij actief ondersteund om naar Singapore te gaan tijdens het laatste deel van mijn promotie, wat ik erg waardeer. Ik was en blijf zeer dankbaar voor de interessante en uitgebreide wetenschappelijke discussies die we samen kunnen voeren; deze discussies hebben geleid tot een aantal artikelen in dit proefschrift waar ik zeer trots op ben.

Mijn tweede promotor, prof. Dr. Adriaan A. Voors. Beste Adriaan, ik heb mij altijd gelukkig geprezen met jouw uitgebreide steun en interesse. Met name je enthousiasme voor vernieuwende methoden en denken buiten de gebaande paden, hebben mij altijd gestimuleerd om verder te denken. Jouw kunde om een ingewikkelde combinatie van boodschap en methode op een begrijpelijke manier te ‘verpakken’ is ongeëvenaard en ik kijk er naar uit om van je te blijven leren.

De leden van de leescommissie, prof. dr. W. H. van Gilst, prof. dr. H. P. Brunner-La Rocca en prof. dr. S. J. L. Bakker wil ik graag bedanken voor het beoordelen van mijn proefschrift. Ik ben jullie zeer erkentelijk voor de goedkeuring.

Prof. dr. Carolyn S.P. Lam, dear Carolyn, your support and enthusiasm have made me feel right at home in Singapore. I love our scientific discussions, during which you always know exactly how to take an existing idea to the next level. You have always encouraged me to go beyond myself and allowed me to grow as an individual and professional.

Alle huidige en voormalige collega's van de (experimentele) cardiologie afdeling, Licette, Jozine, Eline, Wouter, Rogier, Koen, Laura, Sven, Minke, Hanna, Thomas, Anne, Bastiaan, Ruben, Niels, Haye, Yuya, Lawien, Yanick, Hilde, Carlijn, Johanneke, Bernadet, Nils, Mathilde, Joost, Sebastiaan en alle andere collega's: dank voor de vele gesprekken, gezelligheid, lunches en borrels!

The wonderful team in Singapore, Tiew-Hwa, Wan Ting, Hsu Yen, Chanchal, Salma, Yati, Wai Lin and Xuanyi: dear all, I have always deeply felt that we have a fantastic team. I am so thankful for your unwavering support, ideas, kindness and patience. I can't wait to see what the future holds for all of us, going to new heights in research and beyond!

Beste Danielle, Alma en Audrey, zonder jullie logistieke hulp en gezellige gesprekken hebben mijn promotietraject duidelijk geholpen. Met name jullie hulp met mijn soms lastige schema na mijn verhuizing naar Singapore is onmisbaar gebleken.

Mijn coach tijdens mijn geneeskunde studie, dr. Kremer. Beste Ger, ik wil je bedanken voor de belangrijke levenslessen die je hebt overgedragen tijdens onze coaching sessies. Deze hebben mijn loopbaan en levenskeuzes zeer positief beïnvloed!

Even though I am an only child, I have always felt blessed to have a large number of brothers and sisters. I want to name a few friends in particular: Martijn, over the years we have become very close friends; you and your wife (and my ‘sister’) Linda, your warmth, support, guest bed, and large amounts of fried chicken have made it possible to deliver a major part of this thesis. Thijs and Lucas, ijs! Diede, we have been friends since we were two; you truly are my brother and I want to thank you for your support and lame jokes. Haru, the past 10 years have been grand due to all our adventures and travels. Even though we live more than a thousand miles apart, we have managed to meet multiple times a year. I appreciate your friendship, kindness and unhuman patience with me. Dear Ryoto, your kindness and patience know no bounds. I am so happy to count you as one of my good friends and am so thankful that you are celebrating the day of my defense with me. Koen, we need more chicken in our lives! Biniyam, I cherish our scientific discussions, which go on even though you live in the US now, as well as your support for some of my more ludicrous ideas. Tiffany, thank you for your friendship and food tips! Izzie, I am so happy that you will come to the Netherlands to stay with Steef, I really appreciate your kindness and hospitality! Mohsin and Ben, you have both supported me throughout my thesis with brain power and scientific discussions (Mohsin) and brain nourishing pancakes (Ben), thank you! Wouter, you have become a wonderful colleague and even better friend, I am keen to see what the future will hold for our work together! Robert, we zien elkaar te weinig tegenwoordig, bedankt voor alle filosofische gesprekken, ik kijk uit naar de komende gesprekken. Cordelia, thank you for being such a wonderful friend, I really appreciate our foreign adventures together!

Ik wil graag nog een speciaal dankwoord richten aan mijn paranimfen, Michiel Daams en Steef van Venrooij.

Beste Michiel, al sinds de middelbare school zijn we de beste vrienden. Jouw ongeëvenaarde gastvrijheid heeft ervoor gezorgd dat ik tijdens mijn coschappen in Duitsland alsnog aan mijn proefschrift kon werken gedurende mijn weekenden in Groningen. Ik ben onwijs trots op jou, hoe je je carrière vormgeeft en je ontwikkelt als mens.

Beste Steef, sinds de 4^e klas van de middelbare school zijn we al vrienden. Je bent altijd de “voice of reason” geweest in mijn soms hectische PhD bestaan. Ik waardeer onze gezamenlijke kookavonden samen met een hongerige Michiel omdat we er te lang over doen. Ik vind het een eer dat zowel jij als Michiel tijdens mijn promotie naast mij kunnen staan als paranimf!

Mijn familie, bedankt voor jullie steun en begrip voor mijn soms hectische bestaan. Dear Nori-san and Adon-san, thank you for accepting me so warmly I really feel blessed! 真実のおばあさん、おばさん、台湾を訪れた際はお世話になりました。これからもよろしくお願ひします。

Lieve mam, dat ik vandaag hier sta is mogelijk dankzij jou. Jouw kracht en steun, ook tijdens de moeilijke tijden, hebben mij gemaakt tot een evenwichtiger persoon. Zonder jou was dit proefschrift er niet geweest.

Dear Mami, you have been such a wonderful support during my PhD. Your kindness and honesty are a true source of inspiration. You have consistently been my “beacon of rest” during a busy life and the most important reason I want to come home. I am looking forward to all the adventures we will undertake together in the future.

Lieve pap, je bent er ongetwijfeld bij vandaag als mijn beste vriend. Jouw levenslessen en steun leven voort in mij. Je hebt me geleerd dat de boog niet altijd gespannen hoeft te zijn en hoe een gezonde hoeveelheid bagatelliseren mijn leven een stuk makkelijker maakt. Je bent en blijft mijn bron voor inspiratie en motivatie en ik hoop dat je trots op mij bent.

LIST OF PUBLICATIONS

Fibrosis Marker Syndecan-1 and Outcome in Patients With Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction

Tromp J, van der Pol A, Klip IT, de Boer RA, Jaarsma T, van Gilst WH, Voors AA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P.

Circ Heart Fail. 2014 May;7(3):457-62

Acute heart failure in the young: Clinical characteristics and biomarker profiles

Tromp J, Meyer S, Mentz RJ, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JG, Givertz MM, Bloomfield DM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Voors AA, van der Meer P.

Int J Cardiol. 2016 Oct 15, 221 :1067-72

Serum Potassium Levels and Outcome in Acute Heart Failure (Data from the PROTECT and COACH Trials)

Tromp J, Ter Maaten JM, Damman K, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JG, Givertz MM, Bloomfield DM, van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Voors AA, van der Meer P.

Am J Cardiol. 2017 Jan 15,119(2):290-296

Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction

Tromp J, Khan MA, Klip IT, Meyer S, de Boer RA, Jaarsma T, Hillege H, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Voors AA.

J Am Heart Assoc. 2017 Mar 30,6(4).

Cardio-Oncology: Progress in Diagnosis and Treatment of Cardiac Dysfunction

Tromp J, Steggink LC, Gietema J, van der Meer P.

Clin Pharmacol Ther. 2017 Apr,101(4):481-490

Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction

Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JGF, Givertz MM, Bloomfield DM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Voors AA, van der Meer P.

JACC Heart Fail. 2017 Jul,5(7):507-517.

A network analysis to compare biomarker profiles in patients with and without Diabetes Mellitus in acute heart failure

Sharma A, Demissei BG, **Tromp J**, Hillege HL,³ Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Davison BA, Givertz MM, Bloomfield DM, Dittrich H, van Veldhuisen DJ, Cotter G, Ezekowitz JA, Khan MAF, Voors AA.

Eur J Heart Fail. 2017 Oct;19(10):1310-1320.

Accumulation of 5-oxoproline in myocardial dysfunction and the protective effects of OPLAH

van der Pol A, Gil A, Silljé HHW, **Tromp J**, Ovchinnikova ES, Vreeswijk-Baudoin I, Hoes M, Domian IJ, van de Sluis B, van Deursen JM, Voors AA, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, Berezikov E, van der Harst P, de Boer RA, Bischoff R, van der Meer P.

Sci Transl Med. 2017 Nov 8;9(415).

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

Klaassen SHC, **Tromp J**, Nienhuis HLA, van der Meer P, van den Berg MP, Blokzijl H, van Veldhuisen DJ, Hazenberg BPC.

Am J Cardiol. 2018 Jan 1;121(1):107-112

Potassium and the use of RAAS inhibitors in Heart Failure with reduced ejection fraction: data from BIostat-CHF.

Beusekamp J, **Tromp J**, van der Wal HH, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Hillege HL, Lang CC, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwindermand AH, Rossignol P, Zannad F, Voors AA, van der Meer P.

Eur J Heart Fail. 2018 Jan 12. doi: 10.1002/ejhf.1079

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and prognosis in Caucasian vs. Asian patients with heart failure

Tromp J, Richards AM, Tay WT, Teng THK, Yeo DPS, Sim D, Jaufeerally F, Leong G, Ong HY, Ling LH, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Voors AA, van der Meer P, de Boer RA, Lam CSP

ESC Heart Fail. 2018 Apr;5(2):279-287

Heart failure with a mid-range ejection fraction: cause and consequence

Tromp J, Voors AA, Lam CSP

Eur J Heart Fail. 2018 Apr;20(4):660-662

Predicting Heart Failure: One Size Does Not Fit All

Tromp J, van der Meer P

Eur J Heart Fail. 2018 Apr;20(4):674-676

Multimorbidity in Patients with Heart Failure from 11 Asian Countries: A Prospective Cohort Study using the ASIAN-HF Registry

Tromp J, Tay WT, Ouwerkerk W, Teng THK, Yap JI MacDonald MR, Leineweber K, McMurray JJV, Zile MR, Anand IS, Lam CSP.

PLOS: Medicine 2018. [Accepted]

Prevalence, clinical correlates and outcomes of anaemia in multiethnic Asian patients with heart failure with reduced ejection fraction

Goh VJ, **Tromp J**, Teng THK, Tay WT, van der Meer P, Ling LH, Siswanto BB, Hung CL, Shimizu WT, Zhang S, Narasimhan C, Yu CM, Park SW, Ngarmukos T, Liew HB, Reyes EB, Yap J, MacDonald MR, Richards AM, Anand IS, Lam CSP.

ESC Heart Fail. 2018 Mar 31.

Novel Endotypes in Heart Failure: Effects on Guideline-Directed Medical Therapy

Tromp J, Ouwerkerk W, Demissei BG, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Hillege HL, Lang CC, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zwindermand AH, Voors AA, van der Meer P.

Eur Heart J. 2018 [Accepted]

A Network Analysis to Identify Unique Biologic Mechanisms in Heart Failure with a Reduced versus Preserved Ejection Fraction

Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, Metra M, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Lang CC, Ng LL, Zannad F, Zwinderman AH, Hillege HL, van der Meer P, Voors AA.

J Am Coll Cardiol. 2018 [Accepted]

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Asia

Tromp J, Teng THK, Tay WT, Hung CL, Narashimhan C, Shimizu W, Park SW, Liew HB, Ngarmukos TH, Reyes EB, Siswanto BB, Yu CM, Zhang S, Yap J, MacDonald MR, Leineweber K, Richards AM, Zile MR, Anand IS, Lam CSP.

Eur J Heart Fail. 2018 [Accepted]

Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction in the Young

Tromp J, MacDonald MR, Tay WT, Teng THK, Hung CL, Narasimhan C, Shimizu W, Ling LH, Ng TP, Yap J, McMurray JJV, Zile MR, Anand IS, Lam CSP
Circulation. 2018 [Accepted]

Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes: Insights from ASIAN-HF

Teng THK, **Tromp J**, Tay WT, Anand IS, Ouwerkerk W, Chopra V, Wander GS, Yap J, MacDonald MR, Xu CF, Chia YMF, Shimizu W, Richards AM, Voors AA, Lam CSP.
Lancet Global Health. 2018 [Accepted]

Impact of diabetes and sex in HFREF patients from the ASIAN-HF registry

Chandramouli C, Teng THK, Tay WT, Yap J, MacDonald MR, **Tromp J**, Yan L, Siswanto BB, Reyes EB, Ngarmukos T, Yu CM, Hung CL, Anand IS, Richards AM, Ling HL, Regensteiner JG, Lam CSP.
Submitted

The Clinical Significance of Interleukin-6 in Heart Failure: Results from the BIOSTAT-CHF Study

Markousis-Mavrogenis G, **Tromp J**, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, Metra M, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Lang CC, Ng LL, Zannad F, Zwinderman AH, Hillege HL, Voors AA, van der Meer P.
Submitted

Data-driven approach to identify subgroups of HF-REF patients with different prognoses and aldosterone antagonist response patterns

Ferreira JP, Duarte K, McMurray JJV, Pitt B, van Veldhuisen DJ, Vincent J, Ahmad T, **Tromp J**, Rossignol P, Zannad F.
Circ Heart Fail. 2018 Jul;11(7):e004926

Worsening heart failure in the outpatient versus inpatient setting: findings from the BIOSTAT-CHF study

Ferreira JP, Mordi I, Gregson J, Ter Maaten J, **Tromp J**, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Hillege HL, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Lang CC, Voors AA, Zannad F.
Submitted

Renal Function and Exercise Training in Ambulatory Heart Failure Patients with a Reduced Ejection Fraction - An Analysis of the HF-ACTION Randomized Controlled Trial

Ambrosy AP, Mudler H, Coles A, Kraus WE, Lam CSP, McCullough PA, Pina I, **Tromp J**, Whellan DJ, O'Connor CM, Mentz RJ.

Am J Cardiol. 2018 [Accepted]

Uptitration of Treatment and Outcomes in Patients with Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction Compared to Reduced and Preserved Ejection Fraction and Utility of NT-proBNP

Mordi F, **Tromp J**, Ter Maaten JM, Demissei BG, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, Metra M, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Lang CC, Ng LL, Zannad F, Zwinderman AH, Hillege HL, Voors AA, van der Meer P.

Submitted

OPLAH ablation leads to accumulation of 5-oxoproline, oxidative stress, fibrosis and elevated fillings pressures, a murine model for HF with preserved ejection fraction

Van der Pol A, Gil A, **Tromp J**, Sillje HHW, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Hoendermis ES, Schouten M, de Boer RA, Bischoff R, van der Meer P.

Cardiovasc Res. 2018 Jul 19. doi: 10.1093/cvr/cvy187.

Hyperkalaemia: Aetiology, Epidemiology and Clinical significance

Tromp J, van der Meer P

Submitted

Late Breast-Cancer Survivors treated with Chemotherapy are characterized by a pro-inflammatory biomarker profile compared to matched controls

Tromp J, Boerman LM, Maas SWMC, Madury JH, Hummel YM, Berger MY, de Bock GH, Gietama JA, Berendsen AJ, van der Meer P.

Submitted

Regional variation of mortality in heart failure with reduced and preserved ejection fraction across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF registry

MacDonald MR, Tay WT, Teng THK, Anand I, Ling LH, Yap JYL, **Tromp J**, Wander GS, Naik AN, Ngarmukos T, Richards AM, Lam CSP.

Submitted

Microvascular Disease prevalence differs in Patients with Diabetes and Heart Failure with a Preserved versus Reduced Ejection Fraction

Tromp J, Lim SL, Tay WT, Teng THK, Chandramouli C, Yap J, MacDonald MR, Ling LL, Sattar N, McMurray JJV, Richards AM, Anand I, Lam CSP.

Submitted

CURRICULUM VITAE

Jasper Tromp was born on January 3rd 1988 in Groningen, the Netherlands. Jasper started medical school at the University of Groningen in September of 2007. Besides his medical studies, Jasper studied international organization and international relations at the same university. In 2011, Jasper spent a semester as an exchange student at the University of Osaka, Japan.

Following the completion of both his bachelor studies in medicine and international organizations and international relations, Jasper started a scientific internship at the department of Cardiology under the supervision of Prof. Dr. Peter van der Meer. This internship led to the successful application for a personal MD/PhD grant under the supervision of both Prof. Dr. Peter van der Meer and Prof. Dr. Adriaan A. Voors, which allowed Jasper to pursue a PhD degree at the Department of Cardiology alongside his master's studies. Jasper worked on the completion of his master's studies, while performing clinical rotations in various departments of the University Medical Centre Groningen and Klinikum Oldenburg, in Germany, while simultaneously continuing to work on his PhD studies. During this time, Jasper published in the *Journal of the American Heart Association* as well as in the *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure*. Also, Jasper presented his research at various international conferences, including the scientific sessions of the American Heart Association and the American College of Cardiology. After obtaining his medical degree, Jasper spent the last year of his PhD studies as a research fellow under the supervision of Prof Dr. Carolyn Lam at the National Heart Centre Singapore and Duke-NUS Medical School in Singapore, where he continued to study HFpEF using personalized and precision medicine-based approaches. Jasper's PhD project resulted in the current thesis, entitled "*Biomarkers and Personalized Medicine in Heart Failure*", which he will defend on September 17th 2018. He is currently employed as a postdoctoral research fellow, working for Prof. Dr Carolyn S.P. Lam, Prof Dr. Peter van der Meer and Prof Dr. Adriaan A. Voors, at the National Heart Centre Singapore, Duke-NUS Medical school Singapore and the University Medical Centre Groningen, the Netherlands.