



# DISCUSSION

---

The understanding of the interactions between the heart and the kidneys is fundamental to achieve proper assessment and management of patients in whom both organ systems are affected. In this thesis, new findings on heart-kidney interactions are presented with particular focus on the temporal aspects of their relationship. For this purpose, we have studied several aspects of kidney functioning in a wide spectrum of at-risk populations such as patients with heart failure (HF) including those with acute HF, chronic HF, and end-stage HF, and patients with ischemic heart disease (IHD) at different stages of their disease.

The main objective of this work was to identify and quantify new signals along the heart-kidney axis that precede and relate to adverse clinical outcomes, but also to place these new findings in the context of improvement of a patient's risk assessment and management. The following summary addresses the main findings of this thesis and discusses their clinical perspectives and future directions.

## SUMMARY

---

### Part I Methodological concepts

The first part of this thesis focuses on two important methodological concepts within the current trends in clinical research. The first concept is dynamic prediction modeling using repeated-measures study designs to assess the dynamic nature of medical conditions and to derive personalized estimates of prognosis (**chapter 2**). Such study designs include repeated measurements of biological markers over the time-course of a disease, which enables us to perform valid inferences on disease dynamics and to assess patient prognosis. Yet, when analyzing repeatedly measured biological markers the question arises how to properly relate this

information to prognosis. To this end, we explain the joint modeling of repeatedly measured and time-to-event data within an individual patient to derive personalized prognosis using time-varying markers.

The second concept includes analysis of statistical interaction to assess whether the effect of a certain factor (i.e., exposure or intervention) on a certain outcome differs across different types of patients or whether a combined effect of the factors exceeds their effects considered separately (**chapter 3**). To this end, review studies on statistical interaction have demonstrated that it is studied in the majority of clinical studies. However, most studies still have difficulties to properly assess, interpret, and report this kind of analysis. Therefore, chapter 3 outlines the challenges associated with assessment, interpretation, and reporting of statistical interactions in clinical studies, as well as recommendations that, if adhered to, will increase the clarity and the completeness of future studies.

## Part II The role of the kidneys in heart failure and beyond

The second part of this thesis focuses on the role of the kidneys in chronic heart failure (HF) using the unique study design of the *Serial Biomarker Measurements and New Echocardiographic Techniques in Chronic Heart Failure Patients Result in Tailored Prediction of Prognosis (Bio-SHiFT)* study. The Bio-SHiFT study is a prospective cohort of 263 clinically stable patients with chronic HF recruited during their regular outpatient visits at Erasmus MC, in Rotterdam, and at Noordwest Ziekenhuisgroep, in Alkmaar, the Netherlands. Study follow-up visits were predefined by the study protocol, and scheduled every 3 months to a maximum follow-up duration of 30 months. At baseline and at each study follow-up visit, a medical evaluation was performed and both blood and urine samples were collected. This unique repeated-measures design allowed us to explore in detail temporal trajectories of many biomarkers during progression of chronic HF. These dynamic biomarker patterns were subsequently used to estimate a patient's risk of future adverse clinical outcomes. By doing so, a window of opportunity may be gained to timely modify the treatment before a future outcomes occurs.

**Chapter 4** demonstrates that renal dysfunction is an indivisible component of the syndrome of HF, but its single assessment does not sufficiently reflect clinically silent progression of HF prior to adverse outcome. To our best knowledge, this study is the first to simultaneously assess glomerular and tubular function over time during several years of follow-up and to show that both renal compartments chronically deteriorate, but not in parallel, during progression of HF. The results demonstrate that patient-specific trajectories of glomerular indices (creatinine, es-

estimated glomerular filtration rate [eGFR<sub>Cr</sub>], and cystatin C) and tubular damage markers (urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase [NAG] and kidney-injury-molecule [KIM]-1) predict adverse clinical outcomes independently of patients' clinical characteristics, pharmacological treatment, cardiac natriuretic peptides and troponins, and for tubular markers also independently of eGFR. In this context, both the levels of these renal markers and their slopes (i.e., rates of change) may be useful for dynamic risk profiling. Such dynamic risk profiling can enable physicians to better detect disease progression and to make individualized treatment decisions.

In **chapter 5**, we further explored decline of glomerular filtration (GD) and progressive tubular damage (PTD) during clinically silent progression of chronic HF. We found that if GD and PTD coexist during follow-up the clinical prognosis worsens. Yet, PTD carried poor prognosis even in the absence of GD. This is particularly important to note since in current clinical practice tubular markers are not routinely assessed, leaving the degree of PTD undetermined. However, our findings suggest that “renoprotective” treatment targeted at the tubules may be even more effective than treatment aiming at improving renal function in terms of eGFR. This issue will be further explored in chapter 12 where we investigated the temporal effects of HF medication adjustments on these biomarkers during patients' follow-up. Finally, patients' clinical profiles differed between PTD and GD, which also supports that these renal indices should be jointly assessed.

**Chapter 6** describes the temporal profiles of new, emerging cardiorenal and pulmonary candidate biomarkers during clinically silent stages of chronic HF. In this regard, osteopontin (OPN), osteoprotegerin (OPG), trefoil factor-3 (TFF-3), and heparin-binding protein (HBP) strongly predicted adverse clinical outcomes in patients with chronic HF. The use of these markers may be clinically relevant as they may further refine estimation of a patient's prognosis, provide additional pathophysiological insights into HF, and may ultimately be useful for designing more effective strategies for biomarker (trajectory)-guided therapy.

Although it is known that multiple hormonal and metabolic alterations occur in chronic HF, the cardiometabolic biomarkers that reflect these alterations have been insufficiently explored. **Chapter 7** exclusively demonstrates that temporal trends of cardiometabolic biomarkers such as insulin-like binding protein (IGFBP)-1, -2, and -7, as well as adipokine fatty-acid binding protein-4 are strongly related to adverse clinical outcomes in patients with clinically stable HF. Their clinical role may be to assist in the care for HF patients by means of better phenotyping of the disease, but also their dynamical changes may be practically important to detect more aggressive forms of chronic HF.

Furthermore, **chapter 8** describes the prognostic value of dynamic profiles of fourteen cardiac remodeling candidate biomarkers during follow-up of patients with chronic HF including ST2, Gal-3, Gal-4, GDF-15, MMP-2, 3 and 9, TIMP-4, PLC, AP-N, CASP3, CTSD, CTSZ and CSTB. Their dynamic nature is important considering the dynamic nature of myocardial remodeling, which has a pivotal role in the progression of HF.

Altogether, our results suggest a promising role for repeatedly assessed, established and novel biomarkers in prognostication of patients with chronic HF. As a next step, well-organized clinical trials are needed to provide definite evidence if such established markers, as well as the novel biomarkers that are expected to emerge in near future, can be used for biomarker (trajectory)-guided therapy.

### **Part III Implications of renal function for ischemic heart disease**

Not only does renal dysfunction play one of the key roles in the syndrome of HF, altered renal function is also a major determinant of cardiovascular outcome in patients with IHD. Therefore, part III focuses on the implications of renal function for patients with acute coronary syndrome (ACS) and for those with stable angina pectoris (SAP).

In **chapter 9**, we studied patients hospitalized with ACS enrolled in the *BIO-Marker study to identify the Acute risk of a Coronary Syndrome (BIOMArCS)*, which is a multi-centre prospective study conducted in 18 Dutch hospitals. Here, our aim was to describe the evolution of renal function from its initial change during ACS until stabilization; and to investigate the predictive value of serial renal assessments during the first year on the occurrence of clinical events, including recurrent ACS or death. Considering that existing studies have mostly investigated renal function only at a single time moment (e.g., at admission, a moment during in-hospital stay, or at discharge), its temporal patterns following and preceding ACS remain unclear. Knowing these temporal patterns may help us identify high-risk subgroups of patients with ACS. In this regard, we demonstrate that plasma cystatin C levels indicate disturbances in renal function earlier than creatinine or eGFR do during the initial ACS. We also show that disturbances in renal indices usually do not stabilize during hospitalization, which usually lasts up to 7 days, but on average stabilize two weeks after ACS. Finally, we show that during the first year of follow-up after ACS, cystatin C levels predict clinical events independently of GRACE risk score in patients with normal to moderately impaired renal function.

In **chapter 10**, we focus on the relations of a glomerular marker, plasma cys-

tatin C, and a tubular marker, plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), with coronary atherosclerosis and occurrence of 1-year major adverse cardiac events (MACE) within the *European Collaborative Project on Inflammation and Vascular Wall Remodeling in Atherosclerosis – Intravascular Ultrasound (ATHEROREMO-IVUS) study*. The ATHEROREMO-IVUS study included patients who underwent coronary angiography for ACS or SAP and in whom intravascular ultrasound (IVUS) imaging of a non-culprit coronary artery was performed. Using virtual histology (VH)-IVUS, the extent and composition of coronary atherosclerosis were assessed and high-risk lesions were identified including thin-cap fibroatheroma (TCFA), lesions with plaque burden (PB)  $\geq 70\%$ , and lesions with minimal luminal area  $\leq 4.0 \text{ mm}^2$ . In patients with normal renal function higher CysC levels were associated with fewer high-risk lesions such as TCFA and PB  $\geq 70\%$ . However, in patients with mildly-to-moderately impaired kidneys these ‘protective’ effects of cystatin C were absent, and higher cystatin C levels predicted MACE. Conversely, NGAL did not show clear associations with coronary atherosclerosis or MACE. These findings indicate that renal dysfunction modifies the relationship between plasma cystatin C and coronary atherosclerosis.

## Part IV Lessons learned from clinical practice

The fourth part of this thesis investigates several aspects of current clinical practice in order to provide additional insights into heart-kidney interactions.

**Chapter 11** describes the temporal effects of neurohormonal antagonists and loop diuretics on serially assessed cardiac, renal, and anti-inflammatory biomarkers, patient functional status, and occurrence of adverse clinical outcomes during outpatient follow-up of patients with chronic HF and reduced ejection fraction within the Bio-SHiFT study. Here, we found that decrease in dosage or withholding of angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitors/angiotensin II receptor blockers (ARBs) solely based on glomerular function is not justified because of their beneficial cardiac, tubular and anti-inflammatory effects. To our best knowledge, our findings are the first to show the beneficial effects of ACE-inhibitors/ARBs on renal tubules in chronic HF. Finally, higher dosage and increase in dosage of loop diuretics during follow-up marked progression towards end-stage HF.

In patients undergoing heart transplantation (HTx), postoperative acute kidney injury (AKI) continues to be a frequent complication with poor prognosis (**chapter 12**). Although renal injury after heart transplantation has traditionally been attributed to impaired arterial perfusion and calcineurin inhibitors’ nephrotoxicity, our results provide strong evidence for an independent relationship between preopera-

tive right-sided hemodynamics (lower pulmonary artery pulsatility index [PAPi] and higher right atrial pressure [RAP] values) and postoperative AKI severity. Altogether, these data suggest that preoperatively compromised right-sided venous pressures deserve clinical attention in the context of postoperative AKI and that preoperative PAPi and RAP values may be used as early AKI predictors.

In **chapter 13**, we explore our 23-year long registry data (from 1985 to 2008) on the short- and long-term clinical prognosis of patients hospitalized with acute HF. Our results demonstrate that long-term prognosis of patients in whom renal function is preserved has significantly improved in recent years. However, the long-term prognosis in those with renal dysfunction has remained impaired. We also found that the presence of anemia was associated with poor short-term prognosis in all patients. Finally, in patients with renal dysfunction, anemia was associated with impaired long-term prognosis.

## MAIN CONCLUSIONS

This thesis suggests a promising role for dynamic prediction modeling using repeatedly assessed, established and novel biomarkers in prognostication of patients with chronic HF. Similarly, the statistical interaction analysis may help us to learn how to use an intervention most effectively, who would and who would not benefit, how patients' comorbidities influence the effect, and whether it would be harmful in specific subpopulations.

Although the failing heart affects both the glomerular and tubular compartments of the kidneys, the degree of damage in these renal compartments is usually not temporally coupled. Importantly, the deterioration of either glomerular or tubular compartment, and especially their simultaneous damage entail poor prognosis in chronic HF. During clinically silent progression of HF, the patient-specific evolutions of glomerular markers (plasma creatinine, eGFR and cystatin C) and tubular markers (urinary NAG and KIM-1) dynamically predict adverse clinical outcomes such as HF rehospitalizations and death. In a multi-organ syndrome such as HF, circulating biomarkers that reflect its multi-organ pathophysiology may be a valuable clinical tool, as these cellular signals precede cardiac decompensation and may provide early tissue- and organ-specific information. In this respect, we identified several new biomarkers that carry potential to further characterize the multi-organ pathophysiology of chronic HF, but may also help in monitoring disease progression during outpatient follow-up.

In patients with ACS, plasma CysC levels indicate deterioration of renal function earlier than creatinine-based indices do, and higher CysC levels contain prog-

nostic information for the recurrence of ACS and death during the first year after ACS in patients with mild-to-moderate renal dysfunction. Such renal dysfunction also modifies the relationship between CysC and the presence of VH-IVUS high-risk coronary lesions. These findings should not be neglected because such mild renal dysfunction usually does not require medical attention, yet the subtle differences captured by cystatin C appear to carry potential for improving patient risk stratification.

Decrease or withholding of ACE-inhibitors/ARBs solely based on glomerular function markers is not justified in stable patients with HF because of their beneficial cardiac, tubular and anti-inflammatory effects. In contrast, higher dosage and increase in dosage of loop diuretics during follow-up mark progression towards end-stage HF. In patients with end-stage HF, preoperative right-sided hemodynamic indices such as PAPI and RAP strongly predict severity of postoperative AKI, suggesting a key role for chronic renal venous congestion in renal injury early after heart transplantation.

## **CLINICAL PERSPECTIVES AND FUTURE DIRECTIONS**

This thesis describes additional insights into heart-kidney interactions that may enhance their early identification and their monitoring in order to improve risk prediction in patients in whom both organ systems are affected. Specifically, it demonstrates that temporal biomarker patterns assessed in individuals carry additional prognostic information on top of the traditional single (baseline) assessment approach. For physicians, it is also medically relevant to use all available information (baseline and follow-up) to accurately detect disease dynamics and to profile individual prognosis. Such dynamic prognostication could be integrated into clinical decision-making and could be particularly useful for tissue-specific targeting of therapies.

To accomplish this, we report the results of a large array of established and emerging biomarkers and cover various phases of biomarker research. These phases include initial proof of concept testing (i.e., assessing whether specific biomarkers significantly differ between patients with and without outcome), prospective validation (i.e., prediction of future outcomes in prospective cohort studies), and assessment of their incremental value to traditional risk predictors. As such, this thesis provides a solid basis for future studies to examine the clinical utility of the biomarkers investigated here, within a biomarker (trajectory)-guided treatment strategy. Altogether, we hope that the results of our work as reported in this thesis will contribute to reducing patients' mortality- and hospitalization rates, improving their quality of life, but also reducing healthcare costs.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Inzicht in de wisselwerking tussen hart en nieren is essentieel voor het adequaat beoordelen en behandelen van patiënten bij wie deze beide organen zijn aangedaan. In dit proefschrift worden nieuwe bevindingen besproken met betrekking tot de interactie tussen hart en nieren, met bijzondere aandacht voor het tijdsbeloop van de onderlinge relatie tussen deze orgaansystemen. We hebben hiervoor verschillende aspecten van de nierfunctie bestudeerd in een breed spectrum van risicopopulaties. Zo worden er in dit proefschrift patiënten met hartfalen (HF) besproken, waaronder patiënten met acuut HF, chronisch HF en eindstadium HF. Tevens wordt er aandacht besteed aan patiënten met ischemische hart ziekte (IHZ) in verschillende stadia van de ziekte.

Het hoofddoel van dit onderzoek was het identificeren en kwantificeren van nieuwe signalen op de hart-nier-as, die voorafgaan aan en betrekking hebben op ongunstige klinische uitkomsten. Eveneens was het voor ons van belang om deze nieuwe bevindingen te plaatsen in de context van verbetering van risicoschatting en behandelstrategie van de patiënt. De volgende samenvatting geeft een weergave van de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift en bespreekt de klinische perspectieven en toekomstige mogelijkheden.

### Deel I Methodologische concepten

Het eerste deel van dit proefschrift focust op twee belangrijke methodologische concepten die passen binnen de huidige trend van klinisch onderzoek. Het eerste concept is dynamische voorspellingsmodellering, dat gebruik maakt van een onderzoeksopzet met herhaalde metingen. Het doel van dit model is om de dynamische aard van medische aandoeningen inzichtelijk te maken en om een gepersonaliseerde voorspelling van de prognose te verkrijgen (**hoofdstuk 2**). Dergelijke studieopzetten bevatten herhaalde metingen van biologische markers gedurende het beloop van een ziekte, hetgeen ons in staat stelt om conclusies te trekken over de dynamiek van de ziekte en om de prognose van de patiënt in te schatten. Bij het analyseren van herhaaldelijk gemeten biologische markers, dient de vraag zich aan hoe de veelvuldig gemeten markers op de juiste manier kunnen worden gerelateerd aan de prognose. Daarom gebruikten we “joint modeling”, waarbij rekening wordt gehouden met herhaalde (biomarker) metingen in een individuele patiënt, maar ook met verschillen tussen de patiënten in de database. Deze methode stelt ons in staat om de herhaalde (bio)marker metingen over de tijd te gebruiken om een gepersonaliseerde prognose in te schatten.



Het tweede methodologische concept omvat statistische interactie analyses. Deze analyses beoordelen of het effect van een bepaalde factor (bijvoorbeeld een blootstelling of een interventie) op een bepaald resultaat verschilt tussen verschillende typen patiënten of dat een gecombineerd effect van deze factoren groter is dan iedere factor afzonderlijk (**hoofdstuk 3**). Reviewonderzoek naar statistische interactie heeft aangetoond dat statistische interactie in veel klinische onderzoeken wordt bestudeerd. De meeste studies hebben echter moeite om dit soort analyses te beoordelen, te interpreteren en te rapporteren. Hoofdstuk 3 schetst daarom de uitdagingen die gepaard gaan met de beoordeling, interpretatie en rapportage van statistische interacties in klinische onderzoeken, waarbij ook aanbevelingen worden gegeven die de duidelijkheid en de volledigheid van toekomstige studies zullen vergroten.

## Deel II De rol van de nieren in hartfalen en verder

Het tweede deel van dit proefschrift focust op de rol van de nieren in chronisch hartfalen doormiddel van de unieke studieopzet in de zogenoemde “*Serial Biomarker Measurements and New Echocardiographic Techniques in Chronic Heart Failure Patients Result in Tailored Prediction of Prognosis (Bio-SHiFT)*” studie. De Bio-SHiFT studie is een prospectief cohort van 263 klinisch stabiele patiënten met chronisch HF. Deze patiënten zijn geïnccludeerd tijdens hun reguliere polikliniek bezoek in het Erasmus MC, Rotterdam, of in de Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar, Nederland. Vervolgbezoeken voor de studie werden vooraf gedefinieerd in het onderzoeksprotocol, namelijk iedere 3 maanden, tot een maximale follow-up duur van 30 maanden. Zowel bij het eerste bezoek als bij alle vervolgbezoeken, werd een medische evaluatie uitgevoerd en werden er zowel bloed- als urinemonsters verzameld. Door deze unieke studieopzet van herhaalde metingen waren we in staat om tijdens het proces van chronisch HF het beloop van vele biomarkers te bestuderen. Deze dynamische patronen van de biomarkers werden vervolgens gebruikt om het risico van een patiënt te schatten op ongunstige klinische uitkomsten. Hierdoor ontstaat er een kans om de behandeling tijdig aan te passen, voordat deze negatieve ziekte-uitkomst optreedt.

**Hoofdstuk 4** toont aan dat renale disfunctie onlosmakelijk verbonden is met het syndroom van HF. Echter, één afzonderlijke meting van de nier(dis)functie weerspiegelt niet voldoende de progressie van HF tijdens de klinisch ogenschijnlijk stabiele fase voorafgaand aan een ongunstige ziekte uitkomst. Voor zover wij weten is dit de eerste studie die zowel de glomerulaire als de tubulaire functie over een tijdsbestek van enkele jaren beoordeelt en daarmee aantoont dat tijdens het ziektebeloop van HF beide nier compartimenten chronisch verslechteren, maar dat

ze dit niet tegelijkertijd doen. De resultaten tonen aan dat het patiënt-specifieke beloop van glomerulaire indicatoren (creatinine, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR<sub>Cr</sub>] en cystatin C) en markers van tubulaire schade (urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) en kidney-injury-molecule (KIM) -1) ongunstige klinische uitkomsten voorspellen. Deze bevindingen zijn onafhankelijk van de klinische kenmerken van een patiënt, farmacologische behandeling, cardiale natriuretische peptiden en troponinen en wat betreft tubulaire markers is de voorspellende waarde ook onafhankelijk van de eGFR. In deze context kunnen zowel de levels van de nier-markers, als ook hun helling (d.w.z. de snelheid van de verandering over de tijd) nuttig zijn voor dynamische risicoprofilering. Een dergelijke dynamische risicoprofilering kan de arts in staat stellen om progressie van de ziekte beter te detecteren en om geïndividualiseerde behandelbeslissingen te nemen.

In **hoofdstuk 5** hebben we de achteruitgang van glomerulaire filtratie (GD) en progressieve tubulaire schade (PTD) verder onderzocht tijdens progressie van chronisch HF, terwijl deze progressie klinisch nog niet waarneembaar was. We vonden dat als zowel GD als PTD gelijktijdig bestaan gedurende de follow-up, de klinische prognose slechter wordt. Alleen het hebben van PTD leidde ook tot een slechte prognose, zelfs bij afwezigheid van GD. Dit is met name belangrijk om op te merken, aangezien in de huidige klinische praktijk tubulaire markers niet routinematig worden bepaald, waardoor de mate van PTD onbekend blijft. Onze bevindingen suggereren echter dat “nier protectieve” behandelingen, gericht op de tubuli, zelfs effectiever kunnen zijn dan behandeling alleen gericht op het verbeteren van de nierfunctie in termen van de eGFR. Dit punt zal verder worden onderzocht in hoofdstuk 12, waar we de effecten van HF-medicijnaanpassingen over de tijd hebben onderzocht op deze biomarkers gemeten tijdens de follow-up. Ten slotte verschilden de klinische profielen van patiënten met PTD en GD, wat ook ondersteunt dat deze renale indicatoren gezamenlijk moeten worden beoordeeld.

**Hoofdstuk 6** beschrijft de profielen van nieuwe, opkomende cardiorenale en pulmonale biomarker kandidaten over de tijd in de klinisch stabiele fase van chronisch HF. In dit opzicht voorspelden osteopontin (OPN), osteoprotegerin (OPG), trefoil factor-3 (TFF-3) en heparin-binding protein (HBP) sterk de ongunstige klinische uitkomsten bij patiënten met chronisch HF. Het gebruik van deze markers kan klinisch relevant zijn omdat ze de inschatting van de prognose van een patiënt kunnen verfijnen, extra pathofysiologische inzichten in HF kunnen geven en uiteindelijk nuttig kunnen zijn voor het opstellen van effectievere strategieën voor biomarker-geleide therapie.

Hoewel bekend is dat bij chronisch HF meerdere hormonale en metabole veranderingen optreden, zijn de cardiometabolische biomarkers die deze veranderingen

gen weerspiegelen onvoldoende onderzocht. **Hoofdstuk 7** laat uitsluitend zien dat trends van cardiometabolische biomarkers over de tijd zoals insulín-like binding protein (IGFBP)-1, -2 en -7, evenals adipokine fatty-acid binding protein-4 sterk gerelateerd zijn aan ongunstige klinische uitkomsten bij patiënten met klinisch stabiel HF. Deze biomarkers kunnen een klinische rol vervullen bij de zorg voor HF-patiënten door middel van betere fenotypering van de ziekte, maar ook de dynamische veranderingen kunnen van belang zijn om agressievere vormen van chronisch HF te detecteren.

Verder beschrijft **hoofdstuk 8** de prognostische waarde van 14 kandidaat biomarkers, die te maken met de remodelering van het hart, tijdens de follow-up van patiënten met chronisch HF. De prognostische waarden van de dynamische profielen van ST2, Gal-3, Gal-4, GDF-15, MMP-2, 3 en 9, TIMP -4, PLC, AP-N, CASP3, CTSD, CTSZ en CSTB worden hier beschreven. De dynamische aard van deze markers is belangrijk gezien de dynamische aard van myocardiale remodelering, wat een cruciale rol speelt in de progressie van HF.

Al met al suggereren onze resultaten een veelbelovende rol voor herhaaldelijk gemeten, klassieke maar ook nieuwe biomarkers bij de prognose van patiënten met chronisch HF. Als volgende stap zijn goed georganiseerde klinische onderzoeken nodig om definitief bewijs te leveren of de klassieke markers, evenals de nieuwe biomarkers die naar verwachting in de nabije toekomst zullen verschijnen, kunnen worden gebruikt voor biomarker (traject)-geleide therapie.

## Deel III Implicaties van de nierfunctie voor ischemische hartaandoeningen

Niet alleen speelt renale disfunctie een sleutelrol in het syndroom van HF, een verandering van de nierfunctie is ook een belangrijke bepalende factor voor cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met IHZ. Daarom richt deel III zich op de implicaties van de nierfunctie bij patiënten met acuut coronair syndroom (ACS) en patiënten met stabiele angina pectoris (SAP).

In **hoofdstuk 9** bestudeerden we patiënten die waren opgenomen in een ziekenhuis in verband met ACS en die deelnamen aan de “*BIOMarker study to identify the Acute risk of a Coronary Syndrome*” ofwel BIOMArCS studie. Dit is een prospectieve multicenter studie uitgevoerd in 18 Nederlandse ziekenhuizen. In dit hoofdstuk was ons doel om de evolutie van de nierfunctie te beschrijven vanaf de initiële verandering tijdens ACS tot stabilisatie. Tevens hebben we de voorspellende waarde van herhaalde nierfunctie metingen onderzocht tijdens het eerste jaar na een ACS op het optreden van klinische gebeurtenissen (waaronder opnieuw een

ACS of overlijden). In overweging nemende dat bestaande studies de nierfunctie meestal alleen op één enkel moment hebben onderzocht (bijvoorbeeld bij opname, een moment tijdens ziekenhuisverblijf of bij ontslag), blijven de temporele patronen na en voorafgaand aan ACS onduidelijk. Als we deze patronen over de tijd leren kennen kan dit ons helpen om risicovolle subgroepen van patiënten met ACS te identificeren. Vanuit dit oogpunt demonstreren we dat het niveau van plasma cystatin C eerder stoornissen in de nierfunctie aangeven dan creatinine of eGFR tijdens het initiële ACS. We laten ook zien dat stoornissen in de nier-indicatoren gewoonlijk niet stabiliseren tijdens de ziekenhuisopname, die meestal tot 7 dagen duurt, maar gemiddeld twee weken na het ACS stabiliseert. Tot slot laten we zien dat het niveau van plasma cystatin C, tijdens het eerste jaar van follow-up na een ACS, klinische verschijnselen kan voorspellen onafhankelijk van de GRACE-risicoscore bij patiënten met een normale tot matig verminderde nierfunctie.

In **hoofdstuk 10** concentreren we ons op de relatie van een glomerulaire marker, plasma cystatin C en een tubulaire marker, plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), met coronaire atherosclerose en het optreden ernstige cardiale aandoeningen (MACE) binnen 1 jaar in de “*European Collaborative Project on Inflammation and Vascular Wall Remodeling in Atherosclerosis – Intravascular Ultrasound*”(ATHEROREMO-IVUS) studie. De ATHEROREMO-IVUS studie bestaat uit patiënten die coronaire angiografie ondergingen i.v.m. ACS of SAP en bij wie beeldvorming middels intravasculaire echografie (IVUS) van een “non-culprit” bloedvat van het hart werd uitgevoerd. Met behulp van virtuele histologie (VH)-IVUS werd de mate en samenstelling van coronaire atherosclerose vastgesteld en werden hoog-risico laesies geïdentificeerd, waaronder “thin-cap fibroatheroma” (TCFA), laesies met een “plaque burden” (PB)  $\geq 70\%$  en laesies met een minimale luminale oppervlakte  $\leq 4.0 \text{ mm}^2$ . Bij patiënten met een normale nierfunctie waren hogere cystatin C waarden geassocieerd met minder hoog-risico laesies, zoals TCFA en  $\text{PB} \geq 70\%$ . Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie waren deze ‘beschermende’ effecten van cystatin C afwezig en hogere niveaus van cystatin C voorspelden MACE. Omgekeerd toonde NGAL geen duidelijke associaties met coronaire atherosclerose of MACE. Deze bevindingen wijzen erop dat renale disfunctie de relatie tussen plasma cystatin C en coronaire atherosclerose modificeert.

## Deel IV Lessen uit de klinische praktijk

Het vierde deel van dit proefschrift onderzoekt verschillende aspecten van de huidige klinische praktijk om aanvullende inzichten te bieden in de interacties tussen hart en nieren.

**Hoofdstuk 11** beschrijft de effecten over de tijd van neurohormonale antagogen en lisdiuretica op herhaaldelijk gemeten cardiale, renale en anti-inflammatoire biomarkers, functionele status van patiënten en het optreden van ongunstige klinische uitkomsten tijdens poliklinische follow-up van patiënten met chronisch HF en verminderde ejectiefraction in de Bio-SHiFT-studie. Hierin vonden we het verlagen van de dosering of het niet-geven van ACE-remmers/ARB's, uitsluitend gebaseerd op glomerulaire functie, niet gerechtvaardigd is vanwege de gunstige cardiale, tubulaire en ontstekingsremmende effecten die ze hebben. Voor zover wij weten zijn onze bevindingen de eerste die de gunstige effecten aantonen van ACE-remmers/ARB's op de niertubuli bij chronisch HF. Tenslotte, hogere dosering en verhoging van de dosering van lisdiuretica tijdens de follow-up duidde op progressie naar eindstadium HF.

Bij patiënten die een harttransplantatie (HTx) ondergaan, blijft postoperatieve acute nierbeschadiging (AKI) een veelvoorkomende complicatie met een slechte prognose (**hoofdstuk 12**). Hoewel nierbeschadiging na harttransplantatie van oudsher wordt toegeschreven aan verminderde arteriële perfusie en nefrotoxiciteit door calcineurineremmers, leveren onze resultaten sterk bewijs voor een onafhankelijke relatie tussen preoperatieve rechtszijdige hemodynamica (lagere pulmonale arteriële pulsatiliteitsindex [PAPi] en hogere rechteratriumdruk [RAP]-waarden) en de ernst van postoperatieve AKI. Deze gegevens suggereren dat preoperatief gecompromitteerde rechtszijdige veneuze druk klinische aandacht verdient in de context van postoperatieve AKI en dat preoperatieve PAPi en RAP-waarden kunnen worden gebruikt als vroege voorspellers van AKI.

In **hoofdstuk 13** gebruiken we onze 23-jaar omvattende registratiegegevens (van 1985 tot 2008) om de korte en lange termijn klinische prognose te onderzoeken van patiënten die zijn opgenomen met acuut HF. Onze resultaten tonen aan dat de langetermijnprognose van patiënten bij wie de nierfunctie behouden blijft, de afgelopen jaren aanzienlijk is verbeterd. De langetermijnprognose bij diegenen met nierfunctiestoornissen is echter verslechterd. We ontdekten ook dat de aanwezigheid van anemie geassocieerd is met een slechte prognose op korte termijn bij alle patiënten. Ten slotte was anemie bij patiënten met renale disfunctie geassocieerd met een verminderde langetermijnprognose.

## CONCLUSIES

Dit proefschrift suggereert een veelbelovende rol voor dynamische voorspellingsmodellering met behulp van herhaaldelijk gemeten, klassieke en nieuwe biomarkers bij het inschatten van de prognose van patiënten met chronisch HF.

Eveneens kan statistische interactie-analyse ons helpen om te leren hoe we een interventie het meest effectief kunnen gebruiken, wie wel en wie er niet van zou profiteren, hoe de comorbiditeiten van patiënten het effect beïnvloeden en of het schadelijk zou zijn in specifieke subpopulaties.

Hoewel het falende hart zowel de glomerulaire als ook de tubulaire compartimenten van de nieren aantast, is de mate van beschadiging in deze compartimenten meestal niet simultaan over de tijd. Belangrijk is dat de verslechtering van ofwel het glomerulaire ofwel het tubulaire compartiment, en met name gelijktijdige beschadiging van beide compartimenten, een slechte prognose bij chronisch HF met zich meebrengt. Het patiënt-specifieke beloop van glomerulaire markers (plasma creatinine, eGFR en cystatin C) en tubulaire markers (urinary NAG en KIM-1) voorspelt op dynamische wijze de ongunstige klinische uitkomsten zoals ziekenhuisopname door HF en overlijden, tijdens de ogenschijnlijk klinisch stabiele fase van HF. In een multi-orgaan syndroom zoals HF kunnen circulerende biomarkers die de multi-orgaan pathofysiologie weerspiegelen een waardevol klinisch hulpmiddel zijn, aangezien deze cellulaire signalen voorafgaan aan decompensatie van het hart en vroege weefsel- en orgaan specifieke informatie kunnen verschaffen. In dit opzicht hebben we verschillende nieuwe biomarkers geïdentificeerd die de potentie hebben om de multi-orgaanpathofysiologie van chronisch HF verder te karakteriseren, maar die ook kunnen helpen bij het monitoren van ziekteprogressie tijdens poliklinische follow-up.

Bij patiënten met ACS wijzen de waarden van plasma cystatin C eerder op verslechtering van de nierfunctie dan creatinine-gebaseerde indicatoren dat doen. Bovendien wijzen hogere cystatin C waarden als prognostische indicator op het opnieuw krijgen van ACS en overlijden, tijdens het eerste jaar na ACS bij patiënten met milde tot matige renale disfunctie. Een dergelijke renale disfunctie modificeert ook de relatie tussen cystatin C en de aanwezigheid van VH-IVUS coronaire laesies met hoog risico. Deze bevindingen mogen niet worden verwaarloosd. Een dergelijke milde nieraandoening vereist meestal geen medische aandacht, maar de subtiele verschillen die door cystatin C worden weergegeven lijken potentie te hebben om de risicostratificatie van patiënten te verbeteren.

Verlagen van de dosis of het niet-geven van ACE-remmers / ARB's uitsluitend op basis van glomerulaire nierfunctiemarkers is niet gerechtvaardigd bij stabiele patiënten met HF vanwege de gunstige cardiale, tubulaire en ontstekingsremmende effecten. Daarentegen, een hogere dosering en verhoging van de dosering van lisdiuretica tijdens follow-up indiceert progressie naar eindstadium HF. Bij patiënten met terminaal HF voorspellen preoperatieve rechtszijdige hemodynamische indicatoren, zoals PAPI en RAP, de ernst van postoperatieve AKI, wat een sleutelrol

suggereert voor chronische renale veneuze congestie bij nierbeschadiging kort na een harttransplantatie.

## **KLINISCHE PERSPECTIEVEN EN TOEKOMSTIGE AANBEVELINGEN**

Dit proefschrift beschrijft aanvullende inzichten in de interacties tussen hart en nieren die mogelijk vroege identificatie en monitoring kunnen verbeteren, om op die manier de risicovoorspelling te verbeteren bij patiënten bij wie deze beide orgaansystemen zijn aangedaan. Dit proefschrift toont met name aan dat biomarkerpatronen in individuen over de tijd extra prognostische informatie bevatten, bovenop de traditionele benadering met een eenmalige (baseline) meting. Voor artsen is het medisch relevant om alle beschikbare informatie (op baseline en tijdens follow-up) te gebruiken om het dynamische ziekteverloop nauwkeurig te detecteren en om individuele prognoses te kunnen stellen. Een dergelijke dynamische prognose zou kunnen worden geïntegreerd in de klinische besluitvorming en zou bijzonder nuttig kunnen zijn voor therapieën die aangrijpen op specifieke weefsels.

Om dit te bereiken rapporteren we de resultaten van een groot aantal klassieke en opkomende biomarkers en behandelen we verschillende fasen van biomarkeronderzoek. Deze fasen omvatten initiële hypothese genererende testen (d.w.z. het beoordelen of specifieke biomarkers significant verschillen tussen patiënten met en zonder ziekte uitkomst), prospectieve validatie (d.w.z. het voorspellen van toekomstige uitkomsten in prospectieve cohortonderzoeken) en beoordeling van de additieve waarde bovenop traditionele risicovoorspellers. Hierdoor biedt dit proefschrift een solide basis voor toekomstige studies om de klinische bruikbaarheid van de hier beschreven biomarkers te onderzoeken, voor een biomarker-geleide behandelingsstrategie. We hopen dat de resultaten van ons werk, zoals beschreven in dit proefschrift, zullen bijdragen aan het verlagen van de mortaliteit- en ziekenhuisopnamecijfers van patiënten, het verbeteren van de kwaliteit van leven bij deze patiënten en ook het verlagen van de kosten voor de gezondheidszorg.

## ACKNOWLEDGMENTS

---

There are plenty of people who helped bringing this book to full fruition. Once this book originated from a concept in my mind while waiting to scrub in for a heart transplantation during a night shift in 2013 until today, there have been many people involved who deserve to be acknowledged and thanked.

To begin with, this work would not be possible without the support and guidance of my promotor and co-promotors. Eric Boersma is a dedicated mentor and even better human being who supported me at every step of the process from conception to publication of this thesis, offering invaluable insights, encouragement, but also a freedom of choice at all the right times. His clear vision has guided me in the development of this thesis and during my time spent at Erasmus MC. Isabella Kardys, my co-promotor, to whom I am greatly indebted. She understood everything I was trying to accomplish from the first day we met. In fact, this thesis might never have seen the light of day without her being a pillar of dedication to excellence in its contents and quality. K. Martijn Akkerhuis, my second co-promotor, whose unique blend of expert knowledge and attention to detail has been invaluable. Without his deep knowledge and clinical pragmatism this thesis would not have reached its full capacity. They were my intellectual engine and the wind under my wings during the preparation of this thesis.

An indivisible component of my PhD trajectory are the committee members whose expert knowledge and experience have additionally strengthened this thesis. I sincerely thank Prof. Dr. Ewout J. Hoorn, Prof. Dr. Hans Hillege, and Prof. Dr. Hans-Peter Brunner-La Rocca for accepting to be the members of my internal committee and for their constructive criticisms that made this thesis be more critical and balanced. I extend my gratitude to Prof. Dr. Aleksandar Neskovic, Dr. Alina Constantinescu and Dr. Hester Lingsma for accepting to be the members of the external committee, as well as for their individual contributions.

I would also like to express my gratitude to Dr. Kadir Caliskan for giving me the opportunity to collaborate with him which has been an important learning experi-



ence for me. I am glad that our investigation of heart transplant patients is a part of this thesis. I want to recognize and again thank Dr. Alina Constantinescu for her critical thinking and continued support during preparation of this thesis, and Prof. Dimitris Rizopoulos whose exceptional statistical expertise and valuable suggestions have raised the bar of the entire research. Likewise, I appreciate the hard work of Dr. Nick van Boven, Dr. Nermina Buljubasic, Dr. Sharda Anroedh, Dr. Victor van den Berg, Dr. Linda C. Battes, Chris Jansen, and Colinda Koppelaar whose cooperation and commitment were instrumental for maintaining the Bio-SHiFT study running successfully. I also extend my thanks to Dr. Olivier C. Manintveld, Dr. Rohit M. Oemrawsingh and Dr. Jasper J. Brugts for their valuable experts' opinion and interesting discussions which helped maintain the high standard of the publications, Sara Baart for her remarkable statistical expertise, Yvonne Schotting for her seamless logistic support, and all BIOMArCS and ATHEROREMO-IVUS investigators and staff members for their effort and useful inputs during an outstanding collaboration on these projects.

I wish to thank each of the co-authors (individually acknowledged in the text) for providing me with helpful critiques and useful recommendations on the manuscripts generated from this thesis. I also appreciate all those patients who have given consent to be a part of our clinical studies and research, without whom the knowledge gained throughout the thesis would not be possible.

A very special thanks to Prof. Peter van Gelder for teaching me scientific writing, as well as for thoughtful revision of my biography (of course, I am responsible for remaining typos and errors in the text). I also gratefully acknowledge an extraordinary skill of Tarik Terzic on the design of the website and the development of the App for this thesis. His keen eye for details and sharp mind have amazed me during our long discussions about medicine and emerging technologies. I have been privileged to collaborate with Dragana Bogdanovic, who is not only an impressive graphic designer, but also an inspiring artist who is responsible for the layout and design of the thesis, ensuring its appealing format and polished appearance.

It has been a pleasure to work with the young, talented, and hard-working research group at the Department of Cardiology, Erasmus MC. Individually, I thank my colleagues Maxime Vroegindewey, Nermina Buljubasic, Victor van den Berg, Sharda Anroedh, Elke Bouwens, Sara Baart, Cordula Felix, Anne-Sophie Schuurman, and Jan-Kees van den Berge for their assistance, sharing ideas, discussions, and unforgettable Dutch experience...basically, for all the memorable times that we spent together that cannot easily be forgotten. Moreover, I want to thank Victor van den Berg and Cordula Felix who unselfishly offered me help whenever I needed it, and stood by me during struggle and my successes.

I am very grateful to Elke Bouwens and Maxime Vroegindewey, brilliant colleagues and dear friends, who took the role of the paranymphs at the promotion ceremony. Thankfully, I appreciate their willingness to assist me at the defense and for all the extra effort they put in.

There are a number of “heroes” during my medical education who provided me with the knowledge and unrelenting motivation that have led to this doctoral dissertation. I am grateful to Prof. Dr. Zivan Maksimovic (Clinic for Vascular and Endovascular Surgery, Clinical Center of Serbia) who took a chance on an unknown second-year medical student and gave him an opportunity to acquire the knowledge about the medicine beyond regular faculty education. I thank him for his mentorship, support, and for teaching me the importance of asking the right questions while keeping the bigger picture intact. I extend my appreciation to Dr. Igor Banzic (Royal Adelaide Hospital) for teaching me selflessly about vascular surgery and innovations, and for constantly reminding me never to lose focus regardless of obstacles standing ahead. I remain grateful to Prof. Dr. Tatjana Simic (Institute of Medical and Clinical Biochemistry, University of Belgrade) who taught me a great deal about scientific research and help me make my own first steps in science. It is because of their effort and dedication that I have a legacy to pass on the knowledge to the future generations.

Most importantly, this journey would not be the same without having Maja Markovic, my lovely girlfriend and my best friend, standing beside me. I thank you with love and great appreciation for your support, patience, and most of all understanding.

Finally, I would like to thank my parents, Stojanka and Vladan Brankovic, who raised me with love and support and have encouraged me in whatever I have pursued. Their limitless belief in me has guided me to horizons I would never have reached. I humbly thank you for everything.

# Curriculum vitae

## EDUCATION

**Master of Science in Health Science** 2015-2016  
 Netherlands Institute for Health Science - NIHES, Erasmus MC,  
 Erasmus University, Wytemaweg 80, 3015 CN, Rotterdam,  
 Netherlands, www.nihes.com  
 Specialization: Clinical Epidemiology

**School of Medicine (360 ECTS)** 2008-2014  
 University of Belgrade, Dr. Subotica 8, 11000 Belgrade,  
 Serbia, www.mfub.bg.ac.rs  
**Doctor of Medicine**  
 Average grade: 10.00 / 10.00

## RESEARCH INTERESTS

Coronary artery disease, heart failure, heart transplantation, mechanical circulatory support, acute kidney injury, chronic kidney disease, aortic diseases and vascular malformations with a focus on clinical-decision making, biostatistics and epidemiology

## EXPERIENCE

**Internship** (6 months) Clinic for Vascular and Endovascular Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia 2014-2015

**Observership** (2 weeks), Department of Heart Failure, Transplant, and Mechanical Circulatory Support, Texas Heart Institute, Houston, TX, USA 2014

**Research Fellowship** (2 weeks), Department of Nephrology, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands 2014

**Internship** (2 months), Department of Heart failure, Transplant and Mechanical Circulatory Support, Texas Heart Institute, Houston, TX, USA 2013

**Teaching Assistant**, course Basic Life Support, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia 2013-2014

**Teaching Assistant**, course Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia 2011-2012

**Teaching Assistant**, course Anatomy, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia 2009-2010

## GRANTS & SCHOLARSHIPS

- ERAWEB doctoral scholarship funded by the European Commission (2015-2017)
- ERAWEB undergraduate scholarship funded by the European Commission (2014)
- “Rade and Milana Vukicevica” endowment best medical student scholarship (2012)
- “Dragoljub Marinkovic” endowment best medical student scholarship (2014)
- “Studenica” endowment undergraduate student scholarship (2013)
- Serbian-American chamber of commerce Houston scholarship (2013)
- City of Belgrade undergraduate student scholarship (2010-2014)
- Republic of Serbia undergraduate student scholarship (2008-2014)
- Full medical school scholarship by the government of the Republic of Serbia (2008-2014)

## AWARDS & RECOGNITIONS

- NIHES Award for the best master research paper, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands (2016)
- Oral Presentation Winner, Cardiovascular Research School Erasmus University Rotterdam PhD Day, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands (2016)
- “Nikola Spasic” the best graduated student award, University of Belgrade, Belgrade, Serbia (2014)
- Poster Session Winner, 21<sup>st</sup> International Student Congress of (bio)Medical Sciences, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands (2014)
- Best graduated student of the School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia (2014)

## MEMBERSHIPS

- Vice-President of Global Students’ Conference of Biomedical Sciences in Belgrade, GSC-Belgrade 2013-2014
- International Federation of Medical Students’ Associations – Serbia (IFMSA-Serbia) 2013-2014
- Committee for Students’ Research, School of Medicine, University of Belgrade 2012-2013
- Scientific Board, School of Medicine, University of Belgrade 2012-2013
- Editor-in-chief of scientific journal “Medical Youth”, School of Medicine, University of Belgrade 2012-2013
- Editorial Board of scientific journal “Medical Youth”, School of Medicine, University of Belgrade 2011-2012

## LIST OF PUBLICATIONS

### *Post-graduation period*

**Brankovic M**, Akkerhuis KM, Hoorn EJ, van Boven N, van den Berge JC, Constantinescu A, Brugts JJ, van Ramshorst J, Germans T, Hillege H, Boersma E, Umans V and Kardys I. Glomerular Decline and Progressive Tubular Damage in Chronic Heart Failure: Clinical Determinants and Combined Value for Prognosis The Bio-SHIFT Study. (submitted)

**Brankovic M**, Kardys I, van den Berg V, Oemrawsingh R, Asselbergs FW, van der Harst P, Hofer IE, Liem A, Maas A, Ronner E, Schotborgh C, The SHK, Hoorn EJ, Boersma E and Akkerhuis KM. Evolution of Renal Function and Predictive Value of Serial Renal Assessments among Patients with Acute Coronary Syndrome: the BIOMArCS study. (submitted)

**Brankovic M**, Akkerhuis KM, Umans V, Boersma E, Kardys I. Response to Letter: Cardiometabolic biomarkers and their temporal patterns predict poor outcome in chronic heart failure (Bio-SHIFT study). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018. (accepted)

**Brankovic M**, Akkerhuis KM, Mouthaan H, Brugts JJ, Manintveld OC, van Ramshorst J, Germans T, Umans V, Boersma E and Kardys I. Cardiometabolic biomarkers and their temporal patterns predict poor outcome in chronic heart failure (Bio-SHIFT study). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018. (accepted)

Anroedh SS, Akkerhuis KM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, **Brankovic M**, Regar E, van Geuns RJ, Serruys PW, Daemen J, van Mieghem NM, Boersma E and Kardys I. Associations of 26 Circulating Inflammatory and Renal Biomarkers with Near-Infrared Spectroscopy and Long-term Cardiovascular Outcome in Patients Undergoing Coronary Angiography (ATHEROREMO-NIRS Substudy). *Current atherosclerosis reports*. 2018;20:52.

Bouwens E, **Brankovic M**, Mouthaan H, Baart S, Rizopoulos D, van Boven N, Caliskan K, Manintveld OC, Germans T, van Ramshorst J, Umans V, Akkerhuis KM and Kardys I. Temporal patterns of 14 blood biomarker-candidates of cardiac remodeling in relation to prognosis of patients with chronic heart failure – The Bio-SHIFT study. (submitted)

**Brankovic M**, Akkerhuis KM, Mouthaan H, Constantinescu A, Caliskan K, van Ramshorst J, Germans T, Umans V and Kardys I. Utility of temporal profiles of new cardio-renal and pulmonary candidate biomarkers in chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2018. (accepted)

**Brankovic M**, Kardys I, Steyerberg EW, Lemeshow S, Markovic M, Rizopoulos D, Boersma E. On the Understanding of Statistical Interaction for Clinical Investigators. (submitted)

van den Berge JC, Constantinescu AA, van Domburg RT, **Brankovic M**, Deckers JW and Akkerhuis KM. Renal function and anemia in relation to short- and long-term prognosis of patients with acute heart failure in the period 1985-2008: A clinical cohort study. *PloS one*. 2018;13:e0201714.

**Brankovic M**, Kardys I, Hoorn EJ, Baart S, Boersma E and Rizopoulos D. Personalized dynamic risk assessment in nephrology is a next step in prognostic research. *Kidney international*. 2018;94:214-217.

Guyen G, **Brankovic M**, Constantinescu AA, Brugts JJ, Hesselink DA, Akin S, Struijs A, Birim O, Ince C, Manintveld OC and Caliskan K. Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute kidney injury after heart transplantation. *Intensive Care Med*. 2018;44:588-597.

**Brankovic M**, Akkerhuis KM, van Boven N, Anroedh S, Constantinescu A, Caliskan K, Manintveld OC, Cornel JH, Baart S, Rizopoulos D, Hillege H, Boersma E, Umans V and Kardys I. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHIFT study. *Kidney international*. 2018;93:952-960.

**Brankovic M**, Akkerhuis KM, van Boven N, Manintveld OC, Germans T, Brugts JJ, Caliskan K, Umans V, Constantinescu A and Kardys I. Real-Life Use of Neurohormonal Antagonists and Loop Diuretics in Chronic Heart Failure: Analysis of Serial Biomarker Measurements and Clinical Outcome. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2018;104:346-355.

**Brankovic M**, Akkerhuis KM, Buljubasic N, Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Regar E, Serruys PW, van Geuns RJ, Boersma E and Kardys I. Plasma cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in relation to coronary atherosclerosis on intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: Impact of kidney function (ATHEROREMO-IVUS study). *Atherosclerosis*. 2016;254:20-27.

Banzic I, **Brankovic M**, Maksimovic Z, Davidovic L, Markovic M and Rancic Z. Parkes Weber syndrome-Diagnostic and management paradigms: A systematic review. *Phlebology*. 2017;32:371-383.

Banzic I, Sladojevic M, Ilic N, Koncar I, Davidovic L and **Brankovic M**. Complete Immediate Paraplegia Reversal after Performing Aorto-Lumbar Bypass on the Patient who Underwent Aortoiliac Reconstruction. *Annals of vascular surgery*. 2016;35:203.e1-3.

Banzic I, Lu Q, Zhang L, Stepak H, Davidovic L, Oszkinis G, Mladenovic A, Markovic M, Rancic Z, Jing Z and **Brankovic M**. Morphological Differences in the Aorto-iliac Segment in AAA Patients of Caucasian and Asian Origin. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2016;51:783-9.

Banzic I, **Brankovic M**, Koncar I, Ilic N and Davidovic L. Unusual Case of Parkes Weber Syndrome with Aneurysm of the Left Common Iliac Vein and Thrombus in Inferior Vena Cava. *Annals of vascular surgery*. 2015;29:1450.e17-9.

...

**Brankovic M**, Kardys I, Van Den Berg V, Oemrawsingh R, Asselbergs FW, Kietselaer B, Lenderink T, Ophuis TO, Umans V, De Winter R, Akkerhuis KM, Boersma E and investigators BI. P3653 Evolution of renal function after acute coronary syndrome and prognostic impact of serial renal assessments in patients with normal-to-moderately reduced glomerular filtration rates: BIOMArCS study. *European heart journal*. 2017;38:ehx504.P3653-ehx504.P3653. (abstract)

Anroedh SS, Akkerhuis KM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, **Brankovic M**, Regar ES, Van Geuns RJM, Serruys PW, Daemen J, Van Mieghem NM, Boersma E and Kardys I. P660 Associations of 26 circulating inflammatory and renal biomarkers with near-infrared spectroscopy and long term cardiovascular outcome in patients undergoing coronary angiography [ATHEROREMO study]. *European heart journal*. 2017;38:ehx501.P660-ehx501.P660. (abstract)

**Brankovic M**, Akkerhuis KM, Van Boven N, Manintveld OC, Germans T, Brugts JJ, Caliskan K, Boersma E, Umans V, Constantinescu A and Kardys I. P6174 Serial biomarker measurements show that down-titration of RAAS inhibitors and up-titration of diuretics mark progression towards end stage heart failure: Analysis of Bio-SHIFT study. *European heart journal*. 2017;38:ehx493.P6174-ehx493.P6174. (abstract)

Guyen G, Manintveld OC, **Brankovic M**, Brugts JJ, Constantinescu AA, Akin S, Hesselink DA, Birim O and Caliskan K. 5804 Predictive value of right heart hemodynamics on the development of acute kidney injury early after heart transplantation. *European heart journal*. 2017;38:ehx493.5804-ehx493.5804. (abstract)

**Brankovic M**, Akkerhuis KM, Hoorn EJ, van Boven N, van den Berge JC, Constantinescu A, Brugts JJ, van Ramshorst J, Germans T, Hillege H, Boersma E, Umans V and Kardys I. Abstract 19795: Clinical Determinants and Relation to Prognosis of Progressive Tubular Damage and Glomerular Decline in Chronic Heart Failure (Bio-SHIFT Study). *Circulation*. 2017;136:A19795-A19795. (abstract)

Bouwens E, **Brankovic M**, Mouthaan H, Baart SJ, van Boven N, Caliskan KC, Manintveld OC, Germans T, van Ramshorst J, Umans VA, Akkerhuis KM and Kardys I. Abstract 15806: Temporal Patterns of 7 Blood Biomarkers of Cardiac Remodeling in Relation to Prognosis of Patients With Chronic Heart Failure - The Bio-shift Study. *Circulation*. 2017;136:A15806-A15806. (*abstract*)

**Brankovic M**, Akkerhuis KM, Cheng J, Oemrawsingh R, Garcia HG, Regar E, Serruys P, van Geuns R, Boersma E and Kardys I. Plasma cystatin c in relation to coronary atherosclerosis on intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: impact of kidney function (ATHEROREMO-IVUS study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67:369. (*abstract*)

**Brankovic M**, Akkerhuis KM, Constantinescu A, Caliskan K, Manintveld OC, Cornel JH, Baart S, Rizopoulos D, Hillege H, Boersma E, Umans V and Kardys I. Abstract 14284: Temporal Evolution of Renal Markers for Personalized Risk Assessment in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2016;134:A14284-A14284. (*abstract*)

Banzic I, Raz S, Davidovic L, Koncar I, **Brankovic M** and Shalhub S. BS5. New Single-Sided Access EVAR Device: The HORIZON CE Pivotal Study: Short-Term Results. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;61:183S-184S. (*abstract*)

### *Pre-graduation period*

Petrovic I, Oroz A, **Brankovic M**, Andjelic G. Management of congenital neck malformations – branchial cysts. *MD-Medical Data*. 2014; 6(2):137-141.

Cerović I, Mladenović D, Ješić R, Naumović T, **Branković M**, Vučević D, Aleksić V, Radosavljević T. Alcoholic liver disease/nonalcoholic fatty liver disease index: distinguishing alcoholic from nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25(8):899-904.

Marković-Denić Lj, **Branković M**, Maksimović N, Jovanović B, Petrović I, Simić M, Lešić A. Occupational Exposures to Blood and Body Fluids among Health Care Workers at University Hospitals. *Srp Arh Celok Lek*. 2013; 141(11-12):789-79.

**Brankovic M**, Cerovic I. Polimorfizam glutation S-transferaze M1 i pokazatelji oksidativnog oštećenja kod bolesnika sa karcinomom mokracne besike. *Medicinski podmladak*. 2011; 62:13-18.

...

**Brankovic M**. Plasma Procalcitonin – Novel diagnostic marker of late graft failure in renal transplant recipients – Could we go further? ISCOMS Research Fellowship 2014, 20th June 2014, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands. Abstract book p. 6.

**Brankovic M**, Markovic N, Radakovic D, Markovic M. Predictors of Spontaneous Echo Contrast and early left ventricular thrombus formation in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction in the era of Primary Percutaneous Coronary Intervention. The International Student Congress of (bio)Medical Sciences — ISCOMS, 3rd-6th June 2014, Groningen, Netherlands. Abstract book p. 324.

**Brankovic M**, Cerovic I. Perforator's incompetence at venous ulcers – comparison of clinical and ultrasonographic results with intraoperative findings. 22nd European students' conference, 21th-24th September 2011, Berlin, Germany. Abstract book p. 90.

**Brankovic M**, Cerovic I. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and markers of oxidative damage of DNA in patients with TCC of urinary bladder. VI YES - Young European Scientist – Meeting, 16th-18th September 2011, Porto, Portugal. Abstract book p. 95.

## Summary of PhD training and teaching activities

Name PhD student:	Milos Brankovic
Erasmus MC Department:	Cardiology
Research School:	Cardiovascular Research School Erasmus University Rotterdam (COEUR) Erasmus MC
PhD period:	June 2015 – December 2018
Promotor:	Prof. dr. ir. H. Boersma
Supervisors:	Dr. I. Kardys Dr. K. Martijn Akkerhuis

### 1. PhD training

	Year	Workload (ECTS)
<b>General academic skills</b>		
NIHES Master of Science in Clinical Epidemiology	2015	70.0
Biomedical English Writing and Communication	2017	3.0
<b>Research skills</b>		
NIHES ESP14 Clinical trials	2016	0.7
NIHES ESP15 Topics in Meta-analysis	2016	0.7
NIHES ESP25 Health Economics	2016	0.7
NIHES ESP65 The Practice of Epidemiological Analysis	2016	0.7
<b>In-depth courses</b>		
COEUR Heart Failure Research	2016	1.5
COEUR Arrhythmia Research Methodology	2016	1.5
COEUR Cardiovascular Imaging and diagnostics	2017	0.5
COEUR Intensive Care Research	2017	0.5
<b>Presentations</b>		
American College of Cardiology Annual Session (poster)	2016	0.3
American Heart Association Annual Session (poster)	2016	0.3
European Society of Cardiology Congress (2 x poster)	2017	0.6
American Heart Association Annual Session (poster)	2017	0.3
COEUR symposium - Enhancing precision medicine through protein biomarker profiling (oral presentation)	2017	0.5



**International conferences and symposia**

American College of Cardiology Annual Session, Chicago, IL, USA	2016	0.9
American Heart Association Annual Session, New Orleans, LA, USA	2016	1.5
European symposium on ultrasound contrast imaging, Rotterdam, The Netherlands	2017	0.6
European Society of Cardiology Congress, Barcelona, Spain	2017	1.5
American Heart Association Annual Session, Anaheim, CA, USA	2017	1.5

**Seminars and workshops**

COEUR & Mivab - Renal cardiac and vascular aging	2016	0.5
COEUR - Right Ventricular Failure	2016	0.2
COEUR PhD day	2016, 2017	0.6

**Awards**

Best Master Research Paper Award, NIHES, Erasmus University	2016
Oral Presentation Winner, COEUR PhD Day, Erasmus University	2016

**2. Teaching activities**

	Year	Workload (ECTS)
<b>Lecturing</b>		
Dep. of Nephrology – Renal complications in heart failure	2018	0.1
KLEP - Statistical Interaction analysis	2017	0.1
COEUR PhD day	2016, 2017	1.0
<b>Teaching assistant</b>		
MolMed Basic course SPSS	2016, 2017	3.0
<b>Supervising practical</b>		
Supervising research of PhD candidate	2017	0.4
<b>Others</b>		
Peer review of articles for scientific journals	2016- 2018	
<b>Total</b>		<b>93.7</b>