

University of Groningen

## New insights in management and prognosis in acute myocardial infarction

Kampinga, Marthe Anna

**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:*

2015

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

*Citation for published version (APA):*

Kampinga, M. A. (2015). *New insights in management and prognosis in acute myocardial infarction*. University of 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).

**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.*

Summary in Dutch | Nederlandse  
samenvatting

## Achtergrond van een acuut myocardinfarct

Coronaire hartziekten, waaronder het acuut myocardinfarct, blijven een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit in de westerse wereld. In Nederland is de mortaliteit van coronaire hartziekten ongeveer 10.000 patiënten per jaar. Betere preventie en behandeling in de laatste decennia hebben geleid tot een lagere incidentie en mortaliteit van het acuut myocardinfarct. Echter, een groot aantal patiënten die succesvol behandeld zijn en het acuut myocardinfarct overleven, worden heropgenomen vanwege een nieuw myocardinfarct, hernieuwde revascularisatie procedures en hartfalen. Mede hierdoor vormen coronaire hartziekten een aanzienlijke economische last met meer dan 2% van alle gezondheidszorgkosten in Nederland.

146 Een acuut myocardinfarct is een ernstige ziekte dat begint met een ruptuur van een atherosclerotisch plaque en daaropvolgende trombocytenuitstroom (klonteren van bloedplaatjes waardoor een bloedstolsel wordt gevormd). Hierdoor ontstaat onvoldoende coronaire doorbloeding, wat uiteindelijk myocardnecrose (afsterving van het hartspierweefsel) veroorzaakt. Criteria voor de diagnose zijn klachten passend bij myocardiale ischemie, specifieke elektrocardiografische veranderingen en verhoging van myocardiale biomarkers. ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI) is gedefinieerd door karakteristieke ophoging van het ST-segment op het elektrocardiogram als gevolg van de acute en meestal totale afsluiting van de infarctgerelateerde coronairarterie (kransslagader) door de atherosclerotische plaque met trombusvorming (bloedstolsel). Onvoldoende coronaire doorbloeding beperkt de distale myocardperfusie (doorbloeding van het hartspierweefsel) met als gevolg myocardischemie en uiteindelijk necrose. De myocardnecrose en de adaptieve veranderingen in de overlevende myocyten rondom de necrose leiden tot dilatatie en verminderde contractiliteit van het ventrikel. Deze ventriculaire disfunctie kan vervolgens leiden tot symptomatisch hartfalen. Bovendien is het aannemelijk dat atherosclerotische plaques in andere delen van de coronaire arteriën cardiovasculaire gebeurtenissen veroorzaken.

## Hoofddoel

In dit proefschrift bestuderen wij of bepaalde aanvullende behandelingen toegepast tijdens primaire percutane coronaire interventie (PCI: dotterbehandeling) de myocardperfusie verbeteren en hebben wij de prognose na een STEMI onderzocht om de morbiditeit en mortaliteit bij deze patiënten te verminderen.

## Deel I Ontwikkelingen in de primaire percutane coronaire interventie na een acuut myocardinfarct

De behandeling van een STEMI omvat onder andere een primaire PCI en medicamenteuze therapie. Het doel van de primaire PCI is snel herstel van de coronaire bloedstroom om de perfusie van het achtergelegen myocardweefsel te herstellen. Tijdens de PCI wordt de plaque en trombus tegen de vaatwand gedrukt door ballondilatatie en/of door het plaatsen van een stent. Dit kan echter leiden tot distale embolisatie: het losschieten van atherotrombotische deeltjes bloedstroomafwaarts met als gevolg obstructie van de microcirculatie. Dit wordt beschouwd als de belangrijkste oorzaak van verminderde myocardperfusie. Het treedt op bij ongeveer 50% van de patiënten waarbij herstel van de coronaire doorbloeding is bereikt. Verminderde myocardperfusie is geassocieerd met grotere infarctgrootte en verhoogde langetermijnmortaliteit. Daarom worden aanvullende mechanische en medicamenteuze therapieën ontwikkeld om de myocardperfusie en klinische uitkomsten te verbeteren. De toegevoegde waarde van trombusaspiratie en toediening van een glycoproteïne (GP) IIb/IIIa-remmer tijdens de primaire PCI wordt de laatste jaren onderzocht. Bij trombusaspiratie wordt de trombus opgezogen uit de aangedane coronairarterie en een GP IIb/IIIa-remmer is een medicijn dat aggregatie van trombocyten remt zodat trombusvorming wordt tegengegaan. Beide therapieën zijn geassocieerd met een verbeterde myocardperfusie en klinische uitkomst bij patiënten met een STEMI in verschillende trials. In **deel 1** van dit proefschrift richten wij ons op trombusaspiratie als aanvullende mechanische therapie en op GP IIb/IIIa-remmers als aanvullende medicamenteuze therapie tijdens een primaire PCI.

147

### Hoeveelheid trombusmassa

Een grote hoeveelheid trombusmassa is geassocieerd met een verhoogde incidentie van distale embolisatie van atherotrombotische deeltjes. Alhoewel distale embolisatie vaak niet zichtbaar is tijdens het coronair angiogram, komt micro-embolisatie vermoedelijk voor. Ondertussen zijn er weinig gegevens beschikbaar over de invloed van de angiografisch beoordeelde hoeveelheid trombusmassa op de myocardperfusie en de klinische uitkomst. Tegenwoordig is trombusaspiratie vaak de eerste interventie tijdens een primaire PCI bij patiënten met een STEMI. Met de thrombusaspiratiekatheter wordt het atherotrombotische materiaal uit de infarctgerelateerde coronairarterie handmatig opgezogen door het vacuümtrekken van de aangesloten spuit. Er wordt verondersteld dat deze aanvullende stap de myocardperfusie verbetert door het verminderen van de hoeveelheid geëmboliseerde atherotrombotische deeltjes die leiden tot obstructie van de microcirculatie. Het is echter niet bekend of het voordeel van trombusaspiratie anders is bij een grote of een kleine hoeveelheid trombusmassa. Toch wordt veel atherotrombotisch materiaal opgezogen in een aanzienlijk deel van de patiënten met vooraf geen zichtbare trombus op het angiogram.

In **hoofdstuk 2** evalueerden wij de impact van de hoeveelheid trombusmassa beoordeeld op het coronaire angiogram op verschillende uitkomstvariabelen bij patiënten met een STEMI behandeld met een primaire PCI met of zonder trombusaspiratie. In deze retrospectieve studie includeerden wij 2969 niet-geselecteerde patiënten met een STEMI van wie 68% een grote hoeveelheid trombusmassa had. Een grote hoeveelheid trombusmassa werd in verband gebracht met een verminderde myocardperfusie. Myocardperfusie werd gedefinieerd als een lage myocardiale blush graad (MBG) angiografisch beoordeeld na een contrastinjectie. Zelfs in patiënten met herstelde coronaire doorbloeding, kwam een verminderde myocardperfusie significant vaker voor bij patiënten met een grote hoeveelheid trombusmassa. Overeenkomstig was een grote hoeveelheid trombusmassa geassocieerd met een hogere 1-jaarsmortaliteit. Het tweede deel van deze studie suggereert dat het gebruik van trombusaspiratie geassocieerd is met een verbeterde myocardperfusie, zowel bij patiënten met een grote als met een kleine hoeveelheid trombusmassa. Wij toonden aan dat het opzuigen van macroscopische atherotrombotisch materiaal ook vaak voorkomt bij patiënten met een kleine hoeveelheid angiografisch beoordeelde trombusmassa, wat het voordeel in deze groep mogelijk verklaart. Concluderend suggereert onze studie dat een grote hoeveelheid trombusmassa geassocieerd is met een slechte uitkomst en dat trombusaspiratie mogelijk een gunstig effect heeft op de myocardperfusie, ongeacht de hoeveelheid waargenomen trombusmassa.

### **Glycoproteïne IIb/IIIa-remmer – CICERO-studie**

148 Tegenwoordig worden verschillende trombocytenuitremmers en anticoagulantia (stollingsremmers) toegediend tijdens een STEMI, waaronder aspirine, een P2Y<sub>12</sub>-remmer, heparine en een GP IIb/IIIa-remmer. De meest toegediende GP IIb/IIIa-remmer is abciximab. Abciximab is een monokonaal antilichaam dat bindt aan de GP IIb/IIIa-receptor aanwezig op het oppervlak van geactiveerde trombocyten. De GP IIb/IIIa-remmer voorkomt derhalve niet alleen trombusvorming, maar bevordert ook (dosisafhankelijk) het afbreken van verse trombus. In grote gerandomiseerde onderzoeken werd aangetoond dat intraveneus toegediende GP IIb/IIIa-remmers de myocardperfusie en klinische uitkomst verbeterden. De dosisafhankelijke eigenschappen van GP IIb/IIIa-remmers suggereren dat hogere lokale concentratie van abciximab door intracoronaire toediening (direct in de infarctgerelateerde coronairarterie) het optreden en verspreiden van embolisatie van trombotisch materiaal kan verminderen. De eerste kleine klinische studies tonen ook gunstige effecten als de GP IIb/IIIa-remmer intracoronair werd toegediend.

In **hoofdstuk 3** presenteerden wij de onderzoeksopzet van de gerandomiseerde gecontroleerde CICERO-studie, die het effect van de toedieningsweg van een GP IIb/IIIa-remmer bestudeert. In deze studie includeerden wij patiënten met een STEMI met minder dan 12 uur symptomen en randomiseerden die naar intracoronaire of naar intraveneuze

toediening van abciximab tijdens de primaire PCI. Patiënten kregen aspirine, clopidogrel en heparine voor de PCI en trombusaspiratie werd uitgevoerd in de meeste patiënten. Het primaire eindpunt was hersteld myocardperfusie gedefinieerd als ST-segment elevatie resolutie op het electrocardiogram.

De resultaten gepresenteerd in **hoofdstuk 4** toonden aan dat bij de 534 patiënten intracoronaire toediening van abciximab niet de myocardperfusie verbeterde in vergelijking met intraveneuze toediening. Op secundaire eindpunten, MBG en enzymatisch geschatte infarctgrootte, werd wel verbetering aangetoond. Het voorkomen op het veiligheidseindpunt gedefinieerd als de incidentie van bloedingen tijdens opname was laag en vergelijkbaar in beide groepen. In tegenstelling tot eerdere bevindingen heeft de CICERO-studie geen superioriteit aangetoond van intracoronaire in vergelijking tot intraveneuze toediening van abciximab ten aanzien van het verbeteren van myocardperfusie.

## Deel II Prognose na een acuut myocardinfarct in de dagelijkse klinische praktijk

Om de algemene klinische uitkomst bij patiënten met een STEMI te verbeteren, moeten wij patiënten met een hoog risico op nieuwe cardiovasculaire gebeurtenissen en/of linkerventrikeldisfunctie vanwege verminderde myocardperfusie identificeren. Risicobeoordeling geeft de mogelijkheid om behandeling verder te individualiseren. Dit is mogelijk door agressievere en eerdere behandeling te starten en door de medicatie-inname te verbeteren. De medicatie-inname is vaak suboptimaal in deze patiënten. Voorbeelden van behandelingsstrategieën zijn: preventie van een nieuw myocardinfarct door snelle revascularisatie van significant vernauwde niet-infarctgerelateerde coronairarteriën, aanvullende trombocytenuitremmers en/of afzwakking van de ventrikel remodeling door remmers van het renine-angiotensine-systeem en mineralocorticoïdreceptor antagonisten. Bovendien geeft de identificatie van laagrisicopatiënten de mogelijkheid om behandeling en follow-up veilig te minimaliseren. Dit kan zelfs het effectief gebruik van diagnostiek bevorderen en de gezondheidszorgkosten verlagen in onze vergrijzende bevolking. **Deel 2** van dit proefschrift gaat in op de parameters beschikbaar tijdens PCI, ziekenhuisopname en follow-up en hun prognostische waarde bij patiënten met een STEMI behandeld met een primaire PCI.

### Myocardiale blush graad beoordeeld door de interventiecardioloog

Afhankelijk van de duur van coronaire afsluiting leidt een myocardinfarct tot de onherstelbare beschadiging van het microvasculaire bed en necrose van de myocyten. Een aanzienlijk percentage patiënten heeft symptomen van verminderde myocardperfusie

ondanks behandeling. MBG is een eenvoudige, visuele angiografische beoordeling van de myocardperfusie, en derhalve een maatstaf van de omvang van de beschadiging van de microvasculaire bed in het infarctgebied. In verschillende studies is aangetoond dat MBG beoordeeld door een onafhankelijke commissie geassocieerd is met ST-segment elevatie resolutie, enzymatisch geschatte infarctgrootte, linkerventrielfunctie en langetermijnmortaliteit. Echter, er is geen onderzoek gedaan of MBG beoordeeld door de interventiecardioloog in de dagelijkse klinische praktijk ook prognostische waarde heeft.

In **hoofdstuk 5** beschreven wij dat MBG beoordeeld door de interventiecardioloog aan het einde van de primaire PCI een onafhankelijke voorspeller is van 1-jaars mortaliteit bij 2118 patiënten met een STEMI. Deze voorspellende waarde bleef significant wanneer herstel van de coronaire doorbloeding werd bereikt en na correctie voor andere bekende voorspellende variabelen. Verder was ons cohort groot genoeg om MBG te categoriseren in 4 groepen met toename van de mortaliteit per graad, met een aanmerkelijk slechte prognose bij patiënten met een MBG van 0; geclassificeerd als geen myocardiale blush. Vergeleken met andere functionele uitkomstparameters, zoals verkregen met magnetische resonantie beeldvorming (MRI) en echocardiografie, heeft MBG beoordeeld door de interventiecardioloog het belangrijke praktische voordeel dat het eenvoudig en direct na de PCI kan worden beoordeeld. Deze studie geeft aan dat MBG beoordeeld door de interventiecardioloog een waardevolle en goedkope methode is voor vroege risico-inschatting dat gemakkelijk gebruikt kan worden in de dagelijkse klinische praktijk.

### Risicofraticatie van biomarkers

150

Verscheidene klinische risicoscores zijn ontwikkeld om het risico bij patiënten met een STEMI te beoordelen. Het aantal variabelen die gebruikt worden in de meeste risicoscores maakt ze moeilijk toepasbaar in de klinische praktijk. De prognostische waarde van een combinatie van drie biomarkers die vaak en vroeg worden gemeten tijdens de dagelijkse klinische praktijk is aangetoond. Deze bevinding kan worden verklaard door het feit dat de drie biomarkers glucose, N-terminaal pro-brain natriuretisch peptide (NT-proBNP) en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) alle een andere pathofysiologisch mechanisme weerspiegelen dat verband houdt met het acuut myocardinfarct.

Om de prognostische waarde van de drie biomarkers te controleren, valideerden wij de eerder uitgevoerde studie met onze STEMI cohort in **hoofdstuk 6** en bepaalden wij of de prognostische waarde alleen voor de kortetermijnmortaliteit geldt in een gecombineerd cohort in **hoofdstuk 7**. Eerst valideerden wij een multimarker model en een vereenvoudigde risicoscore gebaseerd op de drie biomarkers gemeten bij opname. Het model en de risicoscore zijn ontwikkeld in het originele cohort van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam om de mortaliteit te voorspellen bij patiënten met een STEMI. In onze vergelijkbare cohort bestaande uit 1321 patiënten met een STEMI uit de dagelijkse klinische

praktijk, lieten wij zien dat glucose, NT-proBNP en de GFR allen onafhankelijke voorspellers waren van mortaliteit. De toevoeging van alle drie de biomarkers aan het model gaf extra prognostische waarde bovenop gebruikelijke risicofactoren. De risicoscore identificeerde laag-, intermediair- en hoogrisico subgroepen adequaat. Ten tweede hebben wij alle 2355 patiënten met een STEMI uit het originele cohort en uit onze validatie cohort geïnccludeerd om te bepalen of de risicoscore naast kortetermijnmortaliteit, ook langetermijnmortaliteit kon voorspellen in patiënten die de eerste 30 dagen overleefden. De studie toonde aan dat laag-, intermediair- en hoogrisico subgroepen geassocieerd waren met toenemende mortaliteit zowel tot 30 dagen als vanaf 30 dagen tot 4 jaar. Concluderend kan deze risicoscore waardevol zijn in de klinische praktijk, omdat het gemakkelijk te gebruiken is en zorgt voor snelle risicobeoordeling per patiënt.

### Herhaalde metingen van NT-proBNP

De verminderde myocardperfusie veroorzaakt een groter infarct en een verminderde linkerventrieklejectiefractie (LVEF: als maat voor pompfunctie van de linkerhartkamer). Deze parameters van linkerventrikeldisfunctie zijn de sterkste voorspellers van morbiditeit en mortaliteit na een STEMI. NT-proBNP wordt gemaakt en uitgescheiden door het myocardium als reactie op cardiale stretch en overbelasting door linkerventrikeldisfunctie. In veel studies is deze associatie onderzocht met slechts één NT-proBNP-waarde gemeten tijdens de ziekenhuisopname. Echter, tijdens een STEMI is de NT-proBNP-waarde ook verhoogd door de acute myocardischemie, wat de associatie met de linkerventrikelfunctie kan beïnvloeden.

In **hoofdstuk 8** onderscheidde wij op welke tijdstip een NT-proBNP-waarde na een STEMI het best voorspellend is voor de LVEF en infarctgrootte gemeten met MRI na 4 maanden. Gegevens van de GIPS-III-studie werden gebruikt. In de GIPS-III-studie werd metformine vergeleken met placebo in patiënten na een eerste STEMI zonder bekende diabetes mellitus. Het gebruik van metformine verbeterde de LVEF na 4 maanden niet. NT-proBNP werd gemeten tijdens ziekenhuisopname en tijdens follow-up. Bij de 271 patiënten uit deze post-hoc analyse waren de meeste NT-proBNP metingen geassocieerd met LVEF en infarctgrootte. Echter, de voorspellende waarde van NT-proBNP gemeten tijdens ziekenhuisopname was beperkt. Dit in tegenstelling tot de sterke associatie tussen NT-proBNP gemeten tijdens follow-up en de LVEF en de infarctgrootte. Deze resultaten kunnen gevolgen hebben voor de klinische praktijk, omdat NT-proBNP gemeten tijdens opname, als prognostische biomarker, achterwege kan worden gelaten en patiënten met een hoge NT-proBNP-waarde tijdens de follow-up eerder en agressiever kunnen worden behandeld om hun klinische uitkomst te verbeteren.





## Acknowledgements | Dankwoord

## Dankwoord

Na een lange en bewogen weg, is mijn promotietraject afgerond. Graag bedank ik meerdere mensen die een rol hebben gespeeld tijdens dit traject.

Om te beginnen mijn huidige promotor en copromotoren. Prof. dr. van der Harst, beste Pim, toen ik aan mijn promotietraject begon, was jij nog in opleiding tot cardioloog. Nu mag ik je mijn promotor noemen. Ik ben blij, dat je mij hebt geadopteerd en ervoor hebt gezorgd dat mijn promotie tot een goed einde is gekomen. Jij motiveerde mij met jouw ideeën om ook mijn laatste artikel met plezier te schrijven.

Dr. Lipsic, beste Erik, samen met Pim werd jij in een later stadium betrokken bij mijn promotietraject. Jouw steun en pragmatische aanpak gaven mij het vertrouwen dat ik mijn proefschrift kon afmaken. Jij maakte het mij makkelijk om mijn blik op de toekomst gericht te houden, waardoor alles weer volgens planning verliep.

Dr. van der Horst, beste Iwan, jij bleef altijd betrokken bij mijn onderzoek, mede door je inspirerende ideeën. Daarnaast heb je mij veel geholpen met de post-infarct poli, vooral als rolmodel van een betrokken arts. Ook als mens ben je betrokken, met gezellige etentjes bij jullie thuis als gevolg.

154 Eerder heb ik de eer gehad om andere (co)promotors te hebben. Prof. dr. Kuipers, beste Folkert, via een omweg kwam ik bij jou terecht. Bedankt dat je mij deze mogelijkheid bood en wat een eer dat jij mijn verdediging voorziet.

Dr. De Smet, beste Bart, nadat mijn voormalige promotor naar elders vertrok, nam jij het voortouw. In de uitdagende periode die volgde, kon ik op je waardevolle steun vertrouwen. Ik hoop dat we vaker een kop koffie kunnen drinken in Berwang, het liefst zonder gebroken elleboog, zodat ik daarna ook de skipiste op kan.

Prof. dr. Zijlstra, beste Felix, jij was degene die mij enthousiasmeerde voor het vak Cardiologie terwijl ik mijn wetenschappelijke stage bij de Interne Geneeskunde uitvoerde. Ik heb altijd veel geleerd van onze samenwerking.

De leden van de beoordelingscommissie, prof. dr. M.P. van den Berg, prof. dr. T.P.W. Kamphuisen, prof. dr. R.J. de Winter, bedank ik graag voor het beoordelen van mijn proefschrift.

Mijn dank gaat ook uit naar vele anderen die betrokken zijn geweest bij het tot stand komen van dit proefschrift. Alle co-auteurs van gepubliceerde en niet-gepubliceerde artikelen. Dr. Nijsten, beste Maarten, jij hielp mij met data-extractie, statistiek en waardevolle adviezen. Dr. Nieuwland, beste Wybe, jij zorgde met enthousiasme voor potentiële participanten voor de studies. Alle interventiecardiologen die ik nog niet heb genoemd, voor de vele discussies en uitleg om de problematiek van de kliniek in de onderzoekslijnen terug te laten komen: dr. Ad van den Heuvel, dr. Gabija Pundziute, drs. Remco Schurer, dr. Yong Tan en drs. Rik van der Werf. Ook mijn dank aan de vriendelijke hulp van de andere betrokkenen van de afdeling hartkatheterisatie.

Veel ondersteuning wat betreft dataverzameling heb ik mogen ontvangen van meerdere mensen: Cardio Research: Margriet, Karin, Carla, Carolien, Anja en Bernard, Trial Coordination Center: Paul, Marco en Hans en de vierde verdieping: Arnold Dijk en Eric Ebenau.

Voor ondersteuning die verder gaat dan secretariael bedank ik Audrey, Daniëlle, Wanda en in het bijzonder Alma en Magda.

Verder wil ik Peter Damman en de overige onderzoekers uit het Academisch Medisch Centrum Amsterdam bedanken voor de totstandkoming van hoofdstuk 6 en 7.

Ook bedank ik het hoofd Cardiologie, prof. dr. Dirk Jan van Veldhuisen, voor de ondersteuning en het vertrouwen na een turbulente tijd. Ook dank ik de opleiders van de (voor)opleiding Cardiologie prof.dr. Maarten van den Berg, dr. Peter Paul van Geel en dr. Wilbert Janssen voor de mogelijkheid om mijn onderzoek weer op te pakken tijdens mijn opleiding.

Verder wil ik mijn collega's bedanken voor de gezellige tijd, met in het bijzonder de ischemie-groep: Tone, Pieter-Jan, Youlan, Marieke, Miriam, Wouter en Chris. We hebben elkaar veel geholpen en voldoende gelachen! Maar ook de andere collega's in het triadegebouw: Ali, Anne, Arjen, Bart, Ernaldo, Frank, Hessel, Ismaël, Jan Pieter, Jardi, Jasper, IJsbrand, Karim, Kevin, Licette, Liza, Lennaert, Marcelle, Marlies, Nicolas, Renée, Rob, Sandra, Sheba, Suzan, Vincent, Walter, Willem-Peter en Ymkje. En vervolgens mijn meest recente kamergenoten: Hilde, Minke, Mohsin, Niek, Ruben, Yanick en Yuya en niet-kamergenoot Irene.

Ook bedank ik mijn familie en vrienden voor hun steun tijdens mijn onderzoek; ik waardeer jullie zeer. Jeroen en Foka, bedankt voor de vormgeving van de binnen- en buitenkant van dit proefschrift.

Lieve paranimfen: Nina Toppen, je hebt zoveel belevenissen rondom dit onderzoek gehoord: ik ben blij dat wij nu samen deze promotie vieren! Terwijl de meeste jaarclubgenoten het noorden verlieten, werd onze vriendschap hechter. Met de honderden etentjes en tientallen uitjes, weekendjes weg en vakanties, weten we een feestje te maken van het leven. Ik hoop

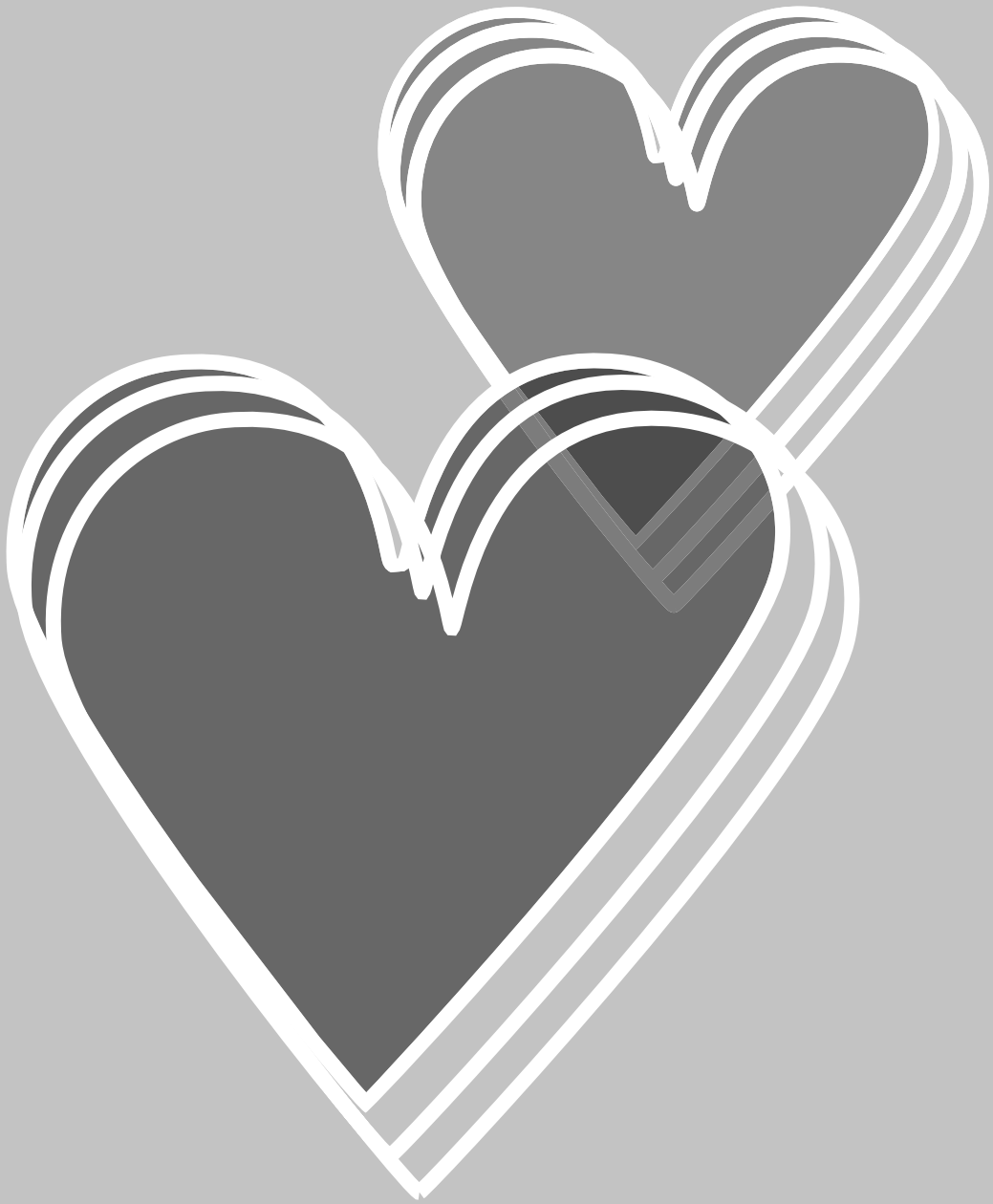
dat we hier nog lang mee doorgaan.

Youlan Gu, we hebben veel geleerd in onze gezamenlijke onderzoekstijd: niet alleen het uitvoeren van onderzoek. Gelukkig zat jij al die tijd naast mij en sta je straks naast mij tijdens mijn verdediging. Hopelijk volgen er nog vele etentjes om het verleden te bepraten, maar liever om te dromen over de toekomst en te genieten van het heden. Zoals van de adviezen die voortvloeiden uit jouw promotie, die nog steeds een grote impact hebben op mijn kledingkast;). Ik was blij met jou als fijne collega, maar ik ben nog blijer met jou als vriendin!

Lieve ouders en Lara, veel steun heb ik aan jullie gehad; jullie nuchterheid, positivisme en zorgzaamheid. Maar ook heb ik gebruik mogen maken van jullie professionele kant als docente Nederlands, bijna native speaker medisch Engels en econometrist. Ik kan mij geen betere familie wensen!

Omdat het leven verandert, en daarmee de dromen, is het tijd voor een nieuwe weg. Carlos, ik hoop dat je nog lang met mij meeloopt.





## Bibliography



## Bibliography

1. Value of repeated measurements of NT-proBNP after acute myocardial infarction: data from the GIPS-III trial.  
**Kampinga MA**, Schurer RAJ, Verweij N, Lexis CPH, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, Lipsic E, van der Horst ICC, van der Harst P; for the GIPS-III Investigators  
Submitted
2. The effect of protocolized care on guideline adherence in patients after acute myocardial infarction.  
Gerds-Ploeger HZR, Koster G, **Kampinga MA**, Lipsic E, Hiemstra B, Keus E, van Gelder IC, van der Harst P, van der Horst ICC.  
Submitted
3. Meta-analysis of preference-based quality of life values in coronary heart disease.  
Stevanovic J, Pechlivanoglou P, **Kampinga MA**, Krabbe PFM, Postma MJ.  
Submitted
4. Impact of thrombus burden in ST-Elevation Myocardial Infarction patients treated with or without thrombus aspiration.  
**Kampinga MA**, Lipsic E, van den Heuvel AFM, de Smet BJGL, van der Horst ICC, van der Harst P.  
Submitted
5. Skin Autofluorescence and circulating Advanced Glycation Endproducts are elevated for at least 7 days in Critically ill Patients and are potentially associated with disease severity and outcome: results from a pilot study.  
Meertens JHJM, Nienhuis HL, **Kampinga MA**, Lefrant JL, Schalkwijk CG, Nyssönen K, Ligtenberg JJM, Smit AJ, Zijlstra JG, Mulder DJ.  
Submitted
6. Multiple biomarkers for the prediction of short and long-term mortality after ST-elevation myocardial infarction: the Amsterdam Groningen collaboration.  
**Kampinga MA**, Damman P, van der Horst ICC, Woudstra P, Grundeken MJ, Kuijt WJ, Harskamp RE, Nijsten MWN, Zijlstra F, Tijssen JGP, de Smet BJGL, de Winter RJ.  
*J Thromb Thrombolysis* 2013;36:42-46
7. Survival of patients after ST-elevation myocardial infarction: external validation of a predictive biomarker model.  
**Kampinga MA**, Damman P, van der Horst ICC, Woudstra P, Kuijt WJ, Nijsten MWN, Zijlstra F, Tijssen JGP, de Winter RJ, de Smet BJGL.  
*Clinical Chemistry* 2012;58:1063-1064 Letter to the editor
8. Secondary prevention following myocardial infarction may be improved: Long-term medication use according to practice guidelines.  
Ploegstra M, **Kampinga MA**, Croon DH, Zijlstra F, van der Horst ICC.  
*Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:1971
9. Intracoronary Versus Intravenous Administration of Abciximab in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention With Thrombus Aspiration: The Comparison of Intracoronary Versus Intravenous Abciximab Administration During Emergency Reperfusion of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (CICERO) Trial.

Gu YL, **Kampinga MA**, Wieringa WG, Fokkema ML, Nijsten MWN, Hillege HL, van den Heuvel AFM, Tan ES, Pundziute G, van der Werf RHM, Hoseyni Guyomi S, van der Horst ICC, Zijlstra F, de Smet BJGL.  
Circulation 2010;122:2709-2717

10. Impact of chronic total occlusions on markers of reperfusion, infarct size, and long-term mortality: A substudy from the TAPAS-trial.  
Lexis CP, van der Horst ICC, Rahel BM, Lexis MA, **Kampinga MA**, Gu YL, de Smet BJGL, Zijlstra F.  
Catheter Cardiovasc Interv 2011;77:484-491
11. Is the myocardial blush grade scored by the operator during primary percutaneous coronary intervention of prognostic value in ST-elevation myocardial infarction patients in routine clinical practice?  
**Kampinga MA**, Nijsten MWN, Gu YL, Dijk WA, de Smet BJGL, van den Heuvel AFM, Tan ES, Zijlstra F.  
Circ Cardiovasc Interv 2010;3:216-223
12. Effect of high-dose intracoronary adenosine administration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a randomized controlled trial.  
Fokkema ML, Vlaar PJ, Vogelzang M, Gu YL, **Kampinga MA**, de Smet BJGL, Jessurun GA, Anthonio RL, van den Heuvel AFM, Tan ES, Zijlstra F.  
Circ Cardiovasc Interv 2009;2:323-329
13. Intracoronary versus intravenous abciximab in ST-segment elevation myocardial infarction: rationale and design of the CICERO trial in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration.  
Gu YL, Fokkema ML, **Kampinga MA**, de Smet BJGL, Tan ES, van den Heuvel AFM, Zijlstra F.  
Trials 2009;10:90
14. Behandeling acuut myocardinfarct: Een overzicht van het huidige bewijs.van der Horst ICC, **Kampinga MA**.  
Hartbulletin 2009;40:31-38



# Curriculum vitae



## Curriculum vitae

Marthe Anna Kampinga was born on the 14th of January 1984 in Groningen, the Netherlands. After primary school, of which one year in Cambridge, England, she went to secondary school, Wessel Gansfort College in Groningen, which she finished cum laude. In 2002 she started to study Medicine at the university of Groningen. During her study, she performed scientific research projects at the University Medical Center Groningen (UMCG) at the department of obstetrics under the supervision of prof. dr. J.G. Aarnoudse and subsequently at the department of internal medicine and cardiology under the supervision of prof. dr. A.J. Smit and prof. dr. F. Zijlstra. Furthermore, she was elected for the Faculty Council at her Faculty of Medicine. Her internship she performed in the Isala hospital in Zwolle and in the St. Elisabeth hospital on Curaçao. After she graduated as medical doctor, she performed her PhD training in the field of interventional cardiology, which resulted in this thesis under supervision of prof. dr. P. van der Harst, dr. I.C.C. van der Horst and dr. E. Lipsic. In January 2012 she started her cardiology training at the UMCG and successfully finished her first part of the training at the department of internal medicine, nephrology, intensive care and pulmonary medicine (all at the Martini hospital in Groningen) under supervision of dr. W.M.T. Janssen in November 2014. Soon she starts her training to become a general practitioner.

