

University of Groningen

Thiol-based cardioprotection

de Koning, Marie-Sophie

DOI:
[10.33612/diss.627206227](https://doi.org/10.33612/diss.627206227)

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:
2023

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

Citation for published version (APA):
de Koning, M.-S. (2023). *Thiol-based cardioprotection*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.627206227>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

APPENDICES

Dutch summary | Nederlandse
samenvatting

Acknowledgements | Dankwoord

List of publications

About the author

DUTCH SUMMARY | NEDERLANDSE SAMENVATTING

Inleiding

Jaarlijks krijgen in Nederland 34.000 mensen een hartinfarct. Afgelopen decennia is er grote vooruitgang geboekt in de behandeling van het hartinfarct, te weten steeds snellere en effectievere dotterbehandelingen om het afgesloten bloedvat weer open te maken, en medicijnen die re-occlusie van het bloedvat voorkomen en het herstel van de hartspier bevorderen. Desondanks leidt een hartinfarct bij een substantieel deel van de patiënten tot het ontstaan van hartfalen of zelfs vroegtijdig overlijden. De kans hierop is groter naar mate de uiteindelijke schade aan de hartspier (infarct grootte) omvangrijker is. Het snel herstellen van de bloedstroom (reperfusie) is van levensbelang om deze infarct grootte te beperken. Echter, reperfusie zelf draagt paradoxaal genoeg ook bij aan een deel van de uiteindelijke hartschade, onder andere door het vrijkomen van schadelijke stoffen wanneer de bloedstroom weer op gang komt, zogenaamde ischemie-reperfusie schade. Tot op heden zijn er geen succesvolle therapieën die het hart hiertegen kunnen beschermen.

Doel van dit proefschrift

Het primaire doel van dit proefschrift was om strategieën te onderzoeken die het hart in de toekomst mogelijk beter kunnen beschermen tegen ischemie-reperfusie schade, met als groter doel de uitkomsten na een hartinfarct te verbeteren. In het eerste deel van dit proefschrift worden twee verschillende biomarkers onderzocht: ketonen en vrije thiolen. Er wordt gekeken of deze biomarkers in verband kunnen worden gebracht met de uitkomsten van het hartinfarct, wat dan zou suggereren dat het beïnvloeden van deze ketonen of vrije thiolen mogelijk een gunstig effect heeft op uitkomsten na een hartinfarct. In deel twee van dit proefschrift wordt onderzocht of natriumthiosulfaat een gunstig effect heeft op het beperken van ischemie-reperfusie schade bij patiënten die een eerste hartinfarct doormaken.

De belangrijkste bevindingen van ieder hoofdstuk zijn hieronder uiteengezet.

Deel I. Potentieel nieuwe farmacologische aangrijpingspunten voor ischemie-reperfusie schade

In **hoofdstuk 2** worden ketonen onderzocht. Ketonen of ketonlichamen zijn energiemoleculen die aangemaakt worden in de lever en kunnen dienen als brandstof voor onder andere het hart. De aanmaak van ketonen wordt gestimuleerd in periodes van vasten, extreme inspanning of stress. Onder normale omstandigheden gebruikt het hart nauwelijks ketonen (<10%), maar we weten dat bij hartfalen het hart zijn capaciteit om vetten en glucose te verbranden verliest en in toenemende mate ketonen gaat verbranden. Hierbij zien we dat de aanmaak van ketonen en de concentratie van ketonen in de bloedbaan toeneemt. Ketonen zijn onderzocht in verschillende vormen van hartfalen. Tot aan dit proefschrift was er echter geen enkele studie die heeft gekeken naar ketonen bij patiënten met een hartinfarct. In dit hoofdstuk tonen we aan dat de concentratie van ketonen in het bloed sterk verhoogd is op het moment van presentatie met een hartinfarct in vergelijking met de concentratie 4 maanden

na het hartinfarct. Ook 24 uur na een hartinfarct is de concentratie van ketonen hoger dan na 4 maanden. Hogere ketonen concentraties na 24 uur waren in onze studie geassocieerd met grotere hartinfarcten en slechtere pompfunctie van het hart. Alhoewel we niet weten of deze hogere concentraties in het bloed ook leiden tot meer verbruik van ketonen in het hart is dit wel waarschijnlijk, omdat we weten dat hogere concentraties in het bloed ook leiden tot meer verbruik van ketonen in de hartspier. Ondanks dat hogere ketonen concentraties in verband worden gebracht met slechtere uitkomsten, zijn ketonen waarschijnlijk beschermend. Ze zijn namelijk een efficiëntere voedingsstof dan glucose of vet, en werken ook nog eens gunstig tegen inflammatie en oxidatieve stress. We weten vanuit diersmodellen in hartfalen dat als je geen ketonen kan verbranden, uitkomsten ook slechter zijn. In diersmodellen waarin hartinfarcten nagebootst zijn, zijn strategieën die ketonen-verhogend werken, geassocieerd met minder schade aan de hartspier. Klinische studies die het effect van ketonen-verhogende strategieën in patiënten met een hartinfarct onderzoeken, ontbreken. Dit hoofdstuk vormt een basis voor verder onderzoek naar ketonen bij deze patiëntencategorie.

In **hoofdstuk 3** worden vrije thiolen onderzocht. Thiolen zijn scheikundige '-SH' groepen, die kunnen voorkomen op eiwitten in het bloed, waaronder albumine. Thiolen kunnen echter ook voorkomen in de cel, bijvoorbeeld in de vorm van glutathion. Vrije thiolen zijn meetbare -SH groepen in het bloed. In het geval van oxidatieve stress (het overmatig vrijkomen van vrije (zuurstof) radicalen) kunnen deze -SH groepen reageren met vrije radicalen en zo schade aan cellen en genen voorkomen. Ook zijn vrije thiolen betrokken bij het in balans houden van diverse lichaamsprocessen. In dit hoofdstuk tonen we aan dat het hebben van een sterkere depletie van vrije thiolen in het bloed tijdens de eerste 24 uur na een hartinfarct geassocieerd is met grotere hartinfarcten en een mindere pompfunctie. Dit lijkt echter vooral het geval in patiënten waarbij de eerste vrije thiolen meting plaatsvindt voor het openen van het bloedvat. Een potentiële verklaring is dat rondom het openen van het bloedvat belangrijke veranderingen in vrije thiolen plaatsvinden, wat gemist wordt bij patiënten die zich alweer met reperfusie presenteren op de hartkatheterisatie afdeling. Een andere belangrijke kanttekening is dat deze associatie niet meer significant is na het corrigeren voor andere belangrijke voorspellers van uitkomsten na een hartinfarct, mogelijk door een gebrek aan statistische power. De belangrijkste conclusie van dit hoofdstuk is dat we nogmaals, in een grotere groep patiënten die zich presenteren met een afgesloten bloedvat, moeten kijken of het verschil (dus verbruik) van vrije thiolen gedurende de eerste 24 uur na een hartinfarct geassocieerd is met uitkomsten. Indien in die populatie kan worden aangetoond dat vrije thiolen geassocieerd zijn met uitkomsten, zou dat mogelijk betekenen dat, wanneer er een causaal verband is, thiol-verhogende middelen als nieuwe behandeling voor patiënten met een hartinfarct kunnen dienen.

In **hoofdstuk 4** zijn wederom vrije thiolen onderzocht, maar dit keer in 3.803 patiënten met nieuw gediagnostiseerd of verergerend hartfalen. Wij toonden aan dat het hebben van lagere concentraties van vrije thiolen in het bloed geassocieerd is met meer symptomen van hartfalen, een hoger NTproBNP en ook slechtere klinische uitkomsten (frequenter overlijden of ziekenhuisopname voor hartfalen binnen 2 jaar). Het betreft hier net als in

hoofdstuk 3 associaties. Als men in de toekomst kan aantonen dat vrije thiolen een causaal verband hebben met klinische uitkomsten, dan zou betekenen dat het verhogen van vrije thiolen ook leidt tot betere uitkomsten. Het beïnvloeden van vrije thiolen zou dan een nieuw farmacologische behandeling kunnen zijn voor hartfalen.

Deel II. Veiligheid en effectiviteit van natriumthiosulfaat bij patiënten met een hartinfarct

In het tweede deel van dit proefschrift is een specifiek thiol-gerelateerd middel onderzocht, namelijk natriumthiosulfaat. Natriumthiosulfaat is een middel met een sterke antioxidante werking en bovendien een donor van waterstofsulfide (H_2S). Vroeger werd verondersteld dat waterstofsulfide schadelijk was, maar tegenwoordig weten we dat het betrokken is bij diverse fysiologische lichaamsprocessen en cel homeostase (natuurlijk evenwicht). Daarnaast speelt H_2S ook een rol in cardiovasculaire ziekte. Zo is een depletie van H_2S geassocieerd met het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekten en toegenomen infarct grootte. Andersom is in vele diermodellen aangetoond dat het toedienen van waterstofsulfide of een waterstofsulfide-donor juist beschermend werkt voor het hart. Dit is gebaseerd op onder andere de volgende eigenschappen: H_2S zorgt voor betere cellulaire energiehuishouding, geeft vaatverwijding, en het gaat inflammatie, oxidatieve stress en celdood tegen.

Er zijn vele H_2S -donoren, sommige gasvormig en stinkend naar rotte eieren, maar er is maar één H_2S -donor, die reeds in de kliniek gebruikt wordt: natriumthiosulfaat. Dit middel wordt namelijk al jaren gebruikt voor de behandeling van cyanide vergiftiging, tegen gehoorschade ten gevolge van chemotherapie bij kinderen, en bij calcifylaxie, een zeldzame ziekte bij dialyse patiënten, waarbij uitgebreide onderhuidse verkalkingen en necrose ontstaan. De dosering van natriumthiosulfaat voor deze aandoeningen ligt tussen de 12,5 en 25 gram. Dit wordt meestal goed getolereerd. De belangrijkste bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, mogelijk lage bloeddruk en metabole acidose (verzuring).

Tot op heden waren er nog geen studies in cardiale patiënten. Echter, patiënten die zich presenteren met een hartinfarct moeten veelal ook gedotterd worden. Dit gaat tegenwoordig bij voorkeur via de polsslagerader. Hiervoor zijn vaatverwijdende medicijnen nodig om spasme van de polsslagerader tegen te gaan. Om eerst te onderzoeken of de combinatie van natriumthiosulfaat met de noodzakelijk vaatverwijders goed verdragen wordt, is een pilotstudie, die wordt beschreven in **hoofdstuk 5**, opgezet. Hierin werden 18 patiënten met een acuut coronair syndroom (hartinfarct) met steeds hoger wordende doseringen natriumthiosulfaat behandeld. De dosis cohorten (elk 3 patiënten) waren 0, 2,5, 5, 10, 12,5 en 15 gram. Deze medicatie werd gegeven voorafgaand aan de hartkatheterisatie en zes uur daarna. Van tevoren was 15 gram als einddosering vastgesteld. We observeerden dat patiënten de toegediende doseringen goed verdroegen. Er was maar één patiënt die misselijkheid ontwikkelde na natriumthiosulfaat toediening. Een significante bloeddrukdaling werd uitsluitend na toediening van de eerste gift studiemedicatie gezien, wat hoogstwaarschijnlijk verklaard kan worden door de vaatverwijdende medicatie die nodig was voor de procedure via de polsslagerader. Na toediening van de tweede gift studiemedicatie (zes uur later op de

hartbewaking) werd geen bloeddrukdaling gezien.

Nadat we hadden aangetoond dat de studiemedicatie goed verdragen werd en we geen belangrijke problemen met de veiligheid observeerden, was de volgende stap het onderzoek naar de effectiviteit van natriumthiosulfaat. Dit hebben we gedaan in een gerandomiseerde dubbelblinde studie. De rationale en opzet van deze studie is in **hoofdstuk 6** uiteengezet. In het kort werden in de "Groningen Interventie Studie voor het behoud van hartfunctie na een ST-elevatie hartinfarct met natriumthiosulfaat intraveneus ('GIPS-IV' studie)" 380 patiënten met een eerste ST-elevatie hartinfarct geïncludeerd. Geschikte patiënten werden direct na aankomst op de hartkatheterisatie afdeling mondeling gevraagd voor deelname. Wanneer het antwoord bevestigend was, kregen zij zo snel mogelijk 12.5 gram natriumthiosulfaat of placebo toegediend in twintig minuten. De dotterbehandeling vond aansluitend plaats. Zes uur later kregen patiënten nogmaals een gift studiemedicatie toegediend. Na vier maanden werd een studie visite gepland waarin een MRI-scan van het hart werd gemaakt (tenzij er contra-indicaties of andere bezwaren waren). Hierop werd de uiteindelijke schade aan de hartspier (infarct grootte) en pompfunctie vastgesteld en later vergeleken tussen de twee behandelgroepen. Ook werden studiedeelnemers vier maanden na inclusie ondervraagd over het optreden van klinische events (denk aan overlijden, heropname, nieuw hartinfarct of beroerte). Het verzamelen van deze events zal uiteindelijk tot twee jaar na inclusie doorgaan.

In **hoofdstuk 7** zijn de primaire resultaten van de studie beschreven. Van de 380 patiënten die behandeld zijn met natriumthiosulfaat, hebben er uiteindelijk 373 toestemming gegeven tot het verwerken van hun gegevens. Van 226 patiënten is na vier maanden een MRI gemaakt. Het toedienen van natriumthiosulfaat voorafgaand aan reperfusie heeft niet geleid tot een reductie in de infarct grootte. De gemiddelde infarct grootte (als percentage van de linkerkamer spiermassa) was 8.9% in de placebogroep en 8% in de natriumthiosulfaat groep, wat niet significant verschillend was. Ook werd er geen verschil in andere eindpunten geobserveerd, zoals enzymatische infarct grootte (hartschade meetbaar in het bloed), linker ventrikel pompfunctie, NT-proBNP en klinische uitkomsten. Als bijwerking werd wel significant meer misselijkheid en braken gezien in de groep deelnemers die natriumthiosulfaat kregen. Misselijkheid en braken traden een stuk vaker op dan in de pilotstudie (hoofdstuk 5) werd geobserveerd, maar was wel vergelijkbaar met getallen uit andere literatuur.

Als we deze neutrale studieresultaten in perspectief zetten, zijn er een aantal potentiële verklaringen voor het feit dat we geen cardioprotectieve effecten hebben kunnen aantonen. Deze kunnen ingedeeld worden in verschillende categorieën. (I) Translationele factoren; (II) Interventie/studie medicijn gerelateerde factoren; (III) Patiënt selectie, en (IV) Studie opzet gerelateerde factoren. Onder translationele factoren vallen onder andere verklaringen dat diermodellen niet geheel vergelijkbaar zijn met de menselijke situatie. Zo is de fysiologie van kleine dieren anders, hebben deze dieren vaak nog geen comorbiditeiten, en wordt er in de experimentele setting vaak geen andere cardiale medicatie toegediend. Idealiter zijn er meerdere studies in grote diermodellen uitgevoerd, voordat de stap wordt gemaakt om een stof in mensen te onderzoeken. Dit is wel het geval geweest voor diverse H₂S-donoren, maar niet specifiek voor natriumthiosulfaat. Voor natriumthiosulfaat was er echter wel

klinische effectiviteitsdata vanuit andere ziektebeelden beschikbaar. Recent gepubliceerde aanbevelingen moeten ertoe leiden dat potentiële cardioprotectieve medicijnen eerst uitgebreid in dierstudies getest en gevalideerd worden, om zo de kans op translationeel succes te vergroten.

Ten aanzien van de interventie gerelateerde factoren is het niet helemaal zeker of de huidige dosering toereikend was om cardioprotectie te kunnen bewerkstelligen. We weten dat deze dosering voldoende is voor klinische effecten in patiënten met calcifylaxie en cyanide vergiftiging, maar we weten niet of de concentratie in het hart voldoende was om het gewenste effect in het hart te bereiken. Verder is in de studie het studiemedicijn tweemaal toegediend, namelijk bij aankomst op de hartkatheterisatie afdeling en zes uur daarna. Het is bekend dat de belangrijkste ischemie-reperfusie schade in de eerste momenten na reperfusie optreedt. Er zijn echter ook schadelijke effecten van ischemie-reperfusie schade die langer aanhouden, zoals een ontstekingsreactie (48-72 uur). Het is dus potentieel interessant om in de toekomst patiënten langer door te behandelen. In onze studie was dat echter logistiek niet haalbaar gezien het om intraveneuze toediening ging, maar mogelijk kunnen toekomstige orale H₂S-donoren (die nog verder ontwikkeld moeten worden) hiervoor een uitkomst bieden.

Een andere belangrijke limitatie van onze studie is het feit dat de gemiddelde infarct grootte relatief klein was. De kans om een substantiële reductie in ischemie-reperfusie schade aan te tonen wordt hiermee kleiner. In vergelijking met de voorgaande GIPS-III studie hanteerden we in deze studie het inclusie criterium *“het nog aanwezig zijn van klachten en/of ECG afwijkingen bij presentatie op de hartkatheterisatie afdeling”*, waarmee we erop doelden een populatie te selecteren met een nog afgesloten bloedvat. Het percentage van deze patiënten (+/- 67%) was echter vergelijkbaar met de voorgaande GIPS-III studie waarin dit criterium niet was gehanteerd. Bovendien werden patiënten in vergelijking met de GIPS-III studie en vergelijkbare Europese studies na het ontstaan van klachten sneller gedotterd. Dit heeft uiteindelijk bijgedragen aan de relatief kleine infarct grootte in onze studie.

We kunnen niet uitsluiten dat effecten anders waren geweest in een populatie met een hoger risico op een groter hartinfarct (bijvoorbeeld patiënten met een langere ischemietijd, compleet afgesloten bloedvat, of in landen met een minder efficiënte hartzorg).

Ten aanzien van de studieopzet en de keuze voor het primair eindpunt concluderen we op dat de studie is opgezet in lijn met de recente aanbevelingen. Alhoewel sommige richtlijnen adviseren dat de infarct grootte bij voorkeur in de acute fase (3-5 dagen na een hartinfarct) wordt vastgesteld, kan dit ook in de latere fase (chronische infarct grootte). Het door ons gekozen tijdpunt van 4 maanden is niet exceptioneel in vergelijking met diverse eerdere studies. Ook is er bewijs dat het helingsproces van de geïnfarceerde hartspeer zich grotendeels voltrokken heeft na 6-8 weken. Derhalve is onze keuze voor de timing van de MRI-scan voldoende gerechtvaardigd. Met de huidige studieopzet en eindpunten hadden we een klinisch voordeel van natriumthiosulfaat, indien aanwezig in deze populatie, kunnen aantonen.

Ondanks dat er in dit proefschrift helaas geen klinisch voordeel van natriumthiosulfaat kon worden aangetoond, kunnen we uit onze studie wel belangrijke lessen trekken voor de toekomst. Allereerst onderschrijft deze studie dat het behandelen van ischemie-reperfusie schade complex en uitdagend is. Het kiezen van de juiste dosering en selectie van een hoog-risico populatie zijn belangrijke aandachtspunten voor toekomstige onderzoeken. Bij het selecteren van een hoog risico populatie kan overwogen worden alleen patiënten met TIMI 0 en 1 flow te selecteren (afgesloten of zo goed als afgesloten bloedvat bij presentatie). Voor deze selectie is het echter noodzakelijk dat het angiogram bekend is. Om hierna dan nog de tijd te nemen voor adequate toediening van studiemedicatie zou betekenen dat er uitstel is van de noodzakelijke dotterbehandeling met nadelige effecten als gevolg. Indien de dotterbehandeling toch aansluitend zal plaatsvinden, zal er waarschijnlijk onvoldoende circulerend volume van de studiemedicatie zijn, wat ook niet wenselijk is.

Onze studie sluit niet uit dat (andere) H₂S-donoren mogelijk wel cardioprotectieve effecten bieden. Ook zijn er naast het hartinfarct nog andere potentieel interessante toepassingen voor H₂S/STS. Er zijn bijvoorbeeld verschillende dierstudies die ook positieve effecten van H₂S in hartfalen hebben laten zien. Daarnaast zou H₂S mogelijk ook gebruikt kunnen worden voor de preservatie van een donorhart tijdens orgaandonatie. Hiervoor is verder onderzoek nodig.

Als laatste toekomstperspectief zou het interessant kunnen zijn om ook te kijken naar het effect van ketonen/metabole interventies gedurende de eerste 24 uur na een hartinfarct. Voor ketonen zijn er studies in mensen uitgevoerd met SGLT-2 remmers welke verondersteld worden ketonen te verhogen. Toediening van deze middelen heeft echter pas enkele dagen na een hartinfarct plaatsgevonden. Verdere studies naar metabole interventies en dan specifiek ketonen gedurende het eerste etmaal na een hartinfarct zouden moeten volgen.

Ondanks dat het behandelen van ischemie-reperfusie schade complex is, is het op dit moment nog te vroeg om de zoektocht naar nieuwe behandelingen op te geven, aangezien er wereldwijd nog steeds een omvangrijk aantal patiënten is met grote hartinfarcten en alle gevolgen van dien. Geleerde lessen uit het verleden en toegenomen mogelijkheden voor dataverwerking gaan hopelijk in de toekomst bijdragen aan de ontwikkeling naar aanvullende cardioprotectieve behandelingen. Kortom, de zoektocht gaat verder.

ACKNOWLEDGEMENTS | DANKWOORD

Voor u ligt mijn proefschrift, het resultaat van een traject wat begon in 2018, in Groningen. Een plek die nieuw voor mij was. Ik heb gedurende mijn PhD-traject veel inspirerende mensen ontmoet, kennis opgedaan en mijzelf op persoonlijk vlak kunnen verrijken. Graag wil ik iedereen bedanken die, op wat voor manier dan ook, wetenschappelijk of sociaal, hieraan bijgedragen heeft. Bij de totstandkoming van dit proefschrift wil ik echter een aantal van deze mensen in het bijzonder bedanken.

Allereerst mijn promotor, prof. dr. P. van der Harst, en copromotores dr. E. Lipsic en dr. S. Assa.

Beste Pim, bedankt voor de kans om dit traject te mogen uitvoeren. Jouw enthousiasme voor onderzoek, geduld, kennis en ongekeende scherpte hebben mijn promotie tot een succes gemaakt. Ook nadat jij naar Utrecht bent gegaan, kon jij altijd direct 'to the point' komen in meetings. Ook heb jij mijn manuscripten van kritische en zeer waardevolle feedback voorzien, die de stukken tot een hoger niveau brachten. Je daagde mij uit altijd verder te kijken, beknopt te zijn en reviewers te slim af te zijn. Ik bewonder je wetenschappelijke bevoegdheid, en hoop dat we in de toekomst nog zullen samenwerken.

Erik, als copromotor heb jij een belangrijke sleutelrol in mijn PhD gespeeld. Ontzettend fijn hoe jij onvoorwaardelijk betrokken bent geweest bij mijn projecten, maar ook bij mij als persoon. Je snelle feedback, geduld, luisterend oor en warme persoonlijkheid waren onmisbaar tijdens dit promotietraject. Naast jouw wetenschappelijke bijdrage heb ik ook jouw relativeringsvermogen als zeer prettig en essentieel ervaren. Ik zie uit naar onze toekomstige samenwerkingen.

Solmaz, jouw ambitie en doorzettingsvermogen zijn een groot voorbeeld voor mij. Gedurende mijn promotietraject heb ik jou ook persoonlijk steeds beter leren kennen. Ik wist dat ik altijd bij jou terecht kon en deze steun was voor mij ontzettend fijn. Laatste twee jaar heb je je eigen pad bewandeld buiten het UMCG, ik weet zeker dat je een fantastische dokter bent, en hoop dat we elkaar nog lang blijven spreken.

Leden van de leescommissie, prof. dr. R.J. van Geuns, prof. dr. I.C. van Gelder en prof. dr. J.M. ten Berg. Hartelijk dank voor jullie bereidheid en tijd voor het lezen en goedkeuren van dit proefschrift.

Vervolgens wil ik graag alle co-auteurs bedanken voor hun waardevolle feedback. In het bijzonder prof. dr. van Veldhuisen. Beste Dirk Jan, dank voor de mogelijkheid onderzoek te mogen doen op deze mooie afdeling en dank voor je waardevolle feedback als co-auteur op vele van mijn stukken. Prof. dr. Harry van Goor, bedankt voor jouw betrokkenheid en feedback. Onze afspraken waren altijd gezellig en opbeurend. Arno, dr. Bourgonje, jouw enthousiasme voor redox onderzoek en helpende hand zijn goud waard geweest. Bedankt voor jouw steun, dit gaf mij veel motivatie, en bijdrage aan de thiolen manuscripten. Ook dr. Daan Westenbrink en prof. dr. Robin Dullaart, jullie feedback heeft geleid tot een prachtig ketonen manuscript wat we hebben kunnen publiceren in JACC. Ik heb met veel plezier met jullie hieraan gewerkt.

Aan de basis van mijn onderzoekscarrière staan prof. dr. Roger Schutgens en prof. dr. Arthur van Zanten, dank ervoor om mij te enthousiasmeren voor onderzoek tijdens mijn geneeskunde opleiding. Vervolgens de stap nemen van Utrecht naar Groningen heb ik mede te danken aan prof. dr. Jur ten Berg. Ik vind het bijzonder, Jur, dat je ook betrokken bent bij de afsluiting hiervan in jouw rol als lid van de beoordelingscommissie. Dank ook voor je inspanningen voor de DSMB van de GIPS-IV studie.

Tussen de studie en PhD zat nog een tussenstop in het Meander Medisch Centrum, dank aan alle cardiologen en arts-assistenten voor de leuke assistententijd, waarin ik mijn eerste meters maakte als arts en jullie mij enthousiasmeerden voor het vak!

Dan het grootste project van mijn proefschrift: de GIPS-IV studie. Allereerst wil ik alle patiënten die hebben deelgenomen aan de GIPS-IV studie bedanken. Zonder u was dit proefschrift er niet geweest. Ontzettend bijzonder dat ik velen van u gedurende 2 jaar regelmatig heb mogen vervolgen.

Dan mijn steun en toeverlaat, Paulien. Hartelijk dank voor al jouw hulp en ondersteuning op het project. Samen waren we een top team! Ook Rens en Daan, bedankt voor jullie hulp met de inclusies van de studiedeelnemers en bij het maken van de MRI's. Ik kijk ook met veel plezier terug op onze dinertjes in de stad, met limoncello toe, die ik stiekem aanlengde met water.

Alle Interventiecardiologen: Ad, Rik, Gabija, Yong, Joanna, Michael, Erik, en ook Remco, Willem-Peter en Geert, bedankt voor het includeren. Dat de werkelijke inclusiesnelheid zo parallel aan de voorspelde inclusiesnelheid liep, is aan jullie te danken! COVID of geen COVID, jullie rekruteerden studiedeelnemers bij de vleet. Dank ook aan het hele HC-team voor de uitstekende uitvoer van de studie. Aansluitend gingen onze studiedeelnemers naar de CCU, waar het CCU team ervoor zorgde dat de tweede gift studiemedicatie gegeven werd. Veel dank voor die inspanningen. Dank ook aan alle CCU-cardiologen en arts-assistenten voor het houden van de GIPS-IV patiënten op de CCU. Hilde en Tom, ik wil jullie ook nog specifiek bedanken voor jullie hulp in het verzamelen van de informed consents en studie back-up.

Anita, jij was onmisbaar voor het vervaardigen van de studie MRI's. We hebben lief en leed gedeeld op de donderdag en vrijdag, tijdens het maken hiervan. Ontzettend leuk om samen met jou, Paulien, Rens, Daan en Randy te ontdekken hoe we de kwaliteit van de MRI's konden verbeteren en hoe we groeiden als team. Gabija en Robin dank ook voor jullie rol hierin. Robin Nijveldt en Casper Beijnik, wat een monsterklus hadden jullie aan het analyseren van alle MRI's. Bedankt voor de samenwerking. Dank ook aan de radiologie laboranten voor het incidenteel invallen bij Anita's afwezigheid. Naast de MRI's werden er in het kader van de studie ook echo's gemaakt. Dank aan alle AIOS, in het bijzonder Jozine, voor het bijspringen met de echo's. Dankjewel Yoran voor je echo lessen! Ontzettend leuk en waardevol was het dat jij mij op sleeptouw nam om mij echoskills te leren. Maar bovenal was het ook erg gezellig.

Nicoline, jij bent een waanzinnige projectmanager en verloor nooit het overzicht. Jij hielp mij onder andere met de communicatie met de METC en subsidieverstrekkers, wat erg waardevol was. Ruben, dank ook voor jouw betrokkenheid bij de financiële kant van de projecten. Ook de afdeling cardioreserch wil ik graag bedanken. Karin bedankt voor het plannen van visites. Trienke en Maaïke, jullie hebben me enorm werk uit handen genomen met het opvragen van brieven. Geert bedankt voor alle koffiemomentjes en samenwerking op andere studies. Greetje, ontzettend leuk om naast de samenwerking op de cardioreserch ook af en toe samen te golven! Carlien, Margriet, Henriette, Caroline, Anja, Anne, Anke, Natasja, Sanne en Gonda, dank ook voor de prettige samenwerking met jullie.

Ook de interventiecardiologie en researchteams in Utrecht en Emmen, met als site principal investigators dr. Voskuil en dr. Anthonio, ontzettend bedankt voor jullie belangrijke bijdrage aan de GIPS-IV studie en de prettige samenwerking. Marlies en Leonie, als chef GIPS in die sites, bedankt voor jullie werk en snelle reacties op de queries. Ook wil ik alle commissieleden van de DSMB en eindpunten commissie bedanken voor jullie tijd en betrokkenheid.

Als laatste, maar zeker onmisbare persoon bij het GIPS-IV project: Graciëlle. Als monitor van de studie heb ik erg fijn met je samengewerkt. Je was kritisch, je dacht mee, en gaf ondersteuning waar nodig. Maar bovenal heb ik je leren kennen als een ontzettend warme en meelevende persoonlijkheid, je bent ontzettend attent en ook op persoonlijk vlak stak jij mij soms een hart onder de riem. Ik vind het waanzinnig jammer dat je niet bij de verdediging kunt zijn, maar ik weet zeker dat we contact zullen houden.

Buiten de GIPS-IV studie zijn ook nog vele mensen te noemen: Dit proefschrift was er niet geweest zonder alle logistieke ondersteuning van Alma, Daniëlle, Audrey en Minke, en Tamara uit Utrecht.

De collega's van de experimentele cardiologie: Met veel plezier kijk ik terug op mijn promotietijd op deze diverse afdeling met allerlei soorten top(pre-)klinisch onderzoek. Collega's van de ischemiegroep: Hilde, Tom, Abdullah, Yordi, Jan-Walter, Yldau, Luis (a.k.a. Chalupa), Ming, Siqui, Qiao, Irene, Femke, Rens, Paulien, Daan, Randy, Ruben, Charlie en Lawien bedankt voor alle gezelligheid en het sparren. Ook mijn latere kamergenoten Bart, Iris, Kees, Tim, Sina, en Fatema, wat heb ik gelachen. De 10 a.m. club, waar ik mezelf zeker onder schaarde, de wijn- en spijsavonden, alle afko's en gezelligheid in onze kamer a.k.a. het café waren goud. Ook andere collega's van de gang: Anne, Joost, Gijs, Sebastiaan, Koen, Bernadet, Eva, Haye, Hellen, Lisa, Geert, Lucas, Alice, Valentina, Kirsten, Suzanne, Ali, Olivier, Remco, Victor, Martijn, Bao-Oanh, Joylene, Augustina, Mariëlle, Ruben, Elles, en nieuwe collega's Imran, Chris, Kim, Stijn, Devon, dank voor alle gezelligheid. Ook de samenwerking met diverse studenten Manuela, Ylse, Anne Ruth, Pjotr, Len, Tom, Flavius, Marije en Renske was erg leuk en heb ik zeer gewaardeerd.

Gedurende mijn promotietijd heb ik ook de Landelijke Assistentendag Cardiologie mogen organiseren. Commissie 2019 met Geert, Valerie, Christophe, Marijke en Mark was top. Door commissie 2020/2021 met Mark, Anna, Lena, Julius en Mieke is mijn stickercollectie op Whatsapp verveelvoudigd en wat hebben we veel afgelachen. Ik ben trots op het eindresultaat van deze mooie dag destijds in Den Haag, maar bovenal was het ook een erg gezellig weekend!

Het afgelopen jaar heb ik met veel plezier op de afdeling Cardiologie van het UMCG gewerkt. Veel dank aan alle arts-assistenten en cardiologen voor hun bijdrage in mijn werkplezier. Recent ben ik met de opleiding tot cardioloog gestart, dank aan de collega's daar voor het warme bad in Leeuwarden en specifiek Mels en Elmer voor de steun die ik bij de laatste loodjes van het afronden van mijn promotietraject heb gehad. Bao-Oanh, mijn mede-AIOS en carpoolbuddy. Ik vind het leuk dat we samen de opleiding gestart zijn en hoop dat we nog lang samen zullen optrekken.

Naast het werk zijn er ook veel mensen op persoonlijk vlak die ik wil bedanken voor de noodzakelijke afleiding. Memorabel hierbij zijn de Sinterklaasavondjes en het avocado spel met de Sinterklazen: Eva, Bernadet en Lisa. Dankjewel voor alle gezelligheid, de ice staat al koud voor komende Sinterklaas editie. Ook de Trekkerclub met Laura, Hester en Felicia moet hierbij vernoemd worden. Onze weekenden naar Leeuwarden, de Veluwe en Drenthe, maar ook de diners, borrels en het delen van Tinder lief en leed, waren goud. Ik hoop dat we nog lang vriendinnen blijven en 'Familie de Koning' bij elkaar blijft.

Minke, mijn tijd in Groningen begon met logeren bij jou. Dankjewel voor het warme welkom wat ik kreeg. Vervolgens betrok ik een appartement met Romy, ik kijk met veel plezier terug op die tijd. Leuk dat we nog steeds contact hebben. Joosje, onze avonden in de Hooghoudt, op Aegir, in de WAS, en bij Noorderzon en onze 5000 stukjes puzzel zal ik niet snel vergeten. Heerlijk persoon ben je.

Daarna mijn parttime huisgenoot en ook paranimf Lisa! De Lisa. Ik keek er altijd ontzettend naar uit als je hier weer was. Ik heb enorm genoten van onze kaasplankjes, borrelen, Da Vinci bestellen, uiteraard met tiramisu, en van het bankhangen met Henk. Ik bewonder jouw ambitie, grote speler kwaliteiten en brede interesse en ben blij dat jij op 24 mei naast mij staat. Willemijn, mijn andere paranimf. Ik ken je sinds de 1e klas van de middelbare school. Zodra ik je zag wist ik al dat we vriendinnen zouden worden. Dat we 19 jaar later nog steeds zo goed bevriend zijn, vind ik extra bijzonder. Samen begonnen we een promotietraject, jij bij de kaakchirurgie in Utrecht en ik in Groningen. Tijdens onze (oma)wandelingetjes in de coronatijd belden we regelmatig tussen het werken door om even bij te kletsen of om ons promotie-lief en leed te delen. Ik vind het knap hoe jij je studie Tandheelkunde en je promotie combineert. Jouw relativeringsvermogen doet mij altijd veel goed.

Ook mijn andere middelbare schoolvriendinnen: Marleen en Willemijn. Ik ben ontzettend blij dat we nog steeds zo goed bevriend zijn en kijk ook uit naar wat de toekomst ons brengt. Ik heb ontzettend genoten van onze tripjes naar Valencia, Schoorl en Parijs en hoop dat we dat nog lang gaan doen. Ook dank aan mijn andere vriendinnen uit de studententijd: met veel plezier kijk ik terug op vele leuke momenten samen met mijn clubgenootjes, Karin, Rosalie, Esther, Eline, Lotte, Lenneke, Berthe, Nienke, Sarah en Jacqueline. Nienke en Berthe, we moeten snel weer eens de paden op. Sarah bedankt voor jouw gastvrijheid en het feit dat ik altijd kon komen logeren in Amsterdam. Logeren bij jou is altijd een feestje. Jouw openheid en gulle lach maken mij blij. Met Jacqueline erbij zijn we compleet en op ons best. Ook mijn oud huisgenoten Yvette, Emma, Loes, Lysanne, Maryse, en andere vriendinnetjes van vroeger: Inge en Sarina, dank voor jullie steun en gezelligheid. Ook mijn geneeskunde vrienden a.k.a AA-tjes: Danique, Milou, Stefanie, Timo en Karel, wil ik bedanken voor onze gezellige dinertjes en jaarlijkse weekendjes weg! En mijn Groningse vriendinnen, Regina, Anyca en Jorianne, altijd leuk om jullie weer te zien!

De tweede helft van mijn promotietijd heb ik Hessel, Nel, Marijn en Dennis, mijn schoonfamilie, leren kennen. Jullie interesse, steun, gastvrijheid en bovenal gezelligheid waardeer ik enorm en maken ook dat ik mij inmiddels helemaal thuis voel in het Noorden. Ook komen we graag weer een keer logeren in Den Haag, en straks kunnen we daar ook ons nichtje komen bezoeken!

Lief zusje, wat vind ik het bijzonder dat jij mijn zus bent. Ik kan niet beschrijven hoe trots ik ben op wie jij bent en wat je doet. Jouw passie en gedrevenheid zijn een inspiratie voor mij. Dankjewel voor alles. Luuk, jouw oprechte interesse en muzikaal talent zijn een grote verrijking. Ook ben jij altijd goedlachs. Ik kijk uit naar jullie nieuwste avontuur, en kan niet wachten om mijn nichtje te ontmoeten.

Lieve papa en mama, van jongs af aan hebben jullie mij altijd alle kansen gegeven, en mij gestimuleerd mijn eigen keuzes te maken. Jullie onvoorwaardelijke liefde, steun en interesse zijn onmisbaar geweest en ik kan met zekerheid zeggen dat ik hier zonder jullie niet had gestaan. Ik ben jullie enorm dankbaar. Ik vind het altijd fijn om weer bij jullie in Brabant te zijn en even te onthaasten. Ook mijn familie en jullie goede vrienden wil ik graag bedanken voor hun steun en aanwezigheid in dit proces.

Liefste Jurjen, jouw geduld, vertrouwen in het proces, en relativiseringsvermogen zijn van onschatbare waarde geweest. Ook droeg jij er gedurende mijn PhD aan bij dat mijlpalen niet zomaar voorbij gingen. Zo maakte jij regelmatig de beste borrelplanken of organiseerde jij een wijn- en spijsavond voor de collega's. De manier waarop jij afgelopen twee jaar met mij hebt meegeleefd, maakt mij gelukkig. Ik vind het tof dat jij met mij mee bent gegaan naar Washington en uiteindelijk in de zaal zat bij de presentatie van de studieresultaten, wat een feestje was dat. Bij jou voel ik mij thuis, waar ter wereld ik ook ben. Ik hou van jou en kijk uit naar ons nieuwe huisje samen.

LIST OF PUBLICATIONS

- 1 **de Koning MLY**, Emmens JE, Romero-Hernández E, et al.
Systemic Oxidative Stress Associates with Disease Severity and Outcome in Patients with New-Onset or Worsening Heart Failure.
Clin Res Cardiol. 2023; in press
- 2 Van Meijeren AH, Ties D, **de Koning MLY**, et al.
Association of Epicardial Adipose Tissue with Different Stages of Coronary Artery Disease: A Cross-Sectional UK Biobank Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Substudy.
Int J Cardiol Heart Vasc. 2022;40:101006
- 3 **de Koning MLY**, van Dorp P, Assa S, et al.
Rationale and Design of the Groningen Intervention Study for the Preservation of Cardiac Function with Sodium Thiosulfate after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (GIPS-IV) Trial.
Am Heart J. 2022;243:167-76
- 4 **de Koning MLY**, Westenbrink BD, Assa S, et al.
Association of Circulating Ketone Bodies With Functional Outcomes After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.
J Am Coll Cardiol. 2021;78(14):1421-32
- 5 Ertugrul IA, van Suylen V, Damman K, **de Koning MLY**, et al.
Donor Heart Preservation with Hydrogen Sulfide: A Systematic Review and Meta-Analysis.
Int J Mol Sci. 2021;22(11):5737
- 6 **de Koning MLY**, Assa S, Maagdenberg CG, et al.
Safety and Tolerability of Sodium Thiosulfate in Patients with an Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Angiography: A Dose-Escalation Safety Pilot Study (SAFE-ACS).
J Interv Cardiol. 2020;2020:6014915
- 7 **de Koning MLY**, van Zanten FJL, van Zanten ARH.
Nutritional Therapy in Patients with Sepsis: is Less Really More?
Crit Care. 2020;24(1):254
- 8 **de Koning MLY**, Koekkoek WACK, Kars JCNH, et al.
Association of PROtein and CALoric Intake and Clinical Outcomes in Adult SEPTic and Non-Septic ICU Patients on Prolonged Mechanical Ventilation: The PROCASEPT Retrospective Study.
J Parenter Enteral Nutr. 2020;44(3):434-443

- 9 **de Koning MLY**, Fischer K, de Laat B, et al.
Comparing Thrombin Generation in Patients with Haemophilia A and Patients on Vitamin K Antagonists.
J Thromb Haemost. 2017;15:868-875

SUBMITTED/IN PREPARATION

- 10 **de Koning MLY**, van Dorp P, Assa S, et al.
Sodium Thiosulfate in Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial.
Submitted
- 11 **de Koning MLY**, Al Ali L, Bourgonje AR, et al.
Associations of Systemic Oxidative Stress with Functional Outcomes after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.
Submitted
- 12 Mencke R, Al Ali L, **de Koning MLY**, et al.
Serum Calcification Propensity is Increased in Myocardial Infarction and Hints at a Pathophysiological Role Independent of Classical Cardiovascular Risk Factors.
Submitted
- 13 **de Koning MLY**, Bourgonje AR, et al.
Hydrogen Sulfide Mediated Cardioprotection: from Bench to Bedside.
In preparation

ABOUT THE AUTHOR

Marie-Sophie Louise Yvonne was born November 14th 1991 in Terneuzen, in the south of the Netherlands. She grew up in Hulst, together with her younger sister Marjolein. At the age of 11 she moved to Alphen, Noord Brabant. She attended secondary school at Sint Odulphuslyceum in Tilburg, which she graduated *cum laude*. In her final year she attended three extracurricular masterclasses, one of which included Antibiotics at the Life Science & Technology Faculty of Leiden University. In 2010, she went on to study medicine at the University of Utrecht. In her third year of medical school she was inspired by prof. dr. Roger Schutgens to start a research project. Through her extracurricular research project she was awarded the opportunity to give poster presentations at international congresses in Toronto and The Hague. In the last year of her medical studies, Marie-Sophie did her final clinical rotation at the Department of Cardiology at the Sint Antonius Hospital in Nieuwegein, under the supervision of prof. dr. Jur ten Berg. Her master's research internship, which was performed at the Intensive Care of the Gelderse Vallei Hospital in Ede under the supervision of prof. dr. Arthur van Zanten, resulted in two publications.

After obtaining her medical degree in 2017, Marie-Sophie worked for one year as a resident not in training (ANIOS) at Cardiology Department of the Meander Medical Center in Amersfoort. Since she was interested in further developing her research and management skills, she took the chance to start a PhD-programme under the supervision of prof. dr. Pim van der Harst, dr. Erik Lipsic, and dr. S. Assa at the University Medical Center (UMC) Groningen. During her PhD trajectory, she coordinated the GIPS-IV multicenter trial. She presented the design of the GIPS-IV trial at the Dutch Revascularisation and Electrophysiology Summit, and was awarded 'most promising trialist'. The main results of the GIPS-IV trial were presented by Marie-Sophie as a late breaking clinical trial at the ACC Scientific Sessions 2022 in Washington D.C. Her PhD-programme resulted in this thesis, entitled "Thiol-based Cardioprotection", which she plans to defend on May 24th, 2023. Next to her PhD programme, Marie-Sophie organized the National Congress for Cardiology Residents (Landelijke Assistentendag Cardiologie) in 2019, 2020, and 2021.

Marie-Sophie started her clinical cardiology residency on May 1, 2022, and is currently working as Cardiologist in training at the Internal Medicine Department at the Medical Center Leeuwarden. She will however still be involved in future research projects from the GIPS-IV trial. Aside from her work, Marie-Sophie is living together with Jurjen, and in her spare time Marie-Sophie is passionate about running, golf, fitness, and cooking.



