

WAS **Z** | 02

Wetenschappelijk tijdschrift Albert Schweitzer ziekenhuis

Jaargang 11 | Nummer 2 | December 2019

Albert
Schweitzer
ziekenhuis



Geachte lezer

Na vijf jaargangen hebben we afscheid genomen van ons bevlogen redactielid Inge Geelen. Inmiddels is een vernieuwde enthousiaste redactie aan de slag gegaan. Na een mooie, warme zomer vol wetenschappelijke ontwikkelingen in ons ziekenhuis, ligt nu de najaarseditie 2019 van het Wetenschappelijk tijdschrift van het Albert Schweitzer ziekenhuis (WASz) voor u.

Wij openen dit nummer met Wetenschapscoördinator Joke Bosch, die ons weer het nieuws van het wetenschapsbureau brengt. Joke schrijft over de grote belangstelling voor het bemachtigen van een onderzoekstipendium, maar ook over de ontwikkeling van de SOPs voor wetenschappelijk onderzoek, de GCP-WMO wet- en regelgeving, en de registratie van wetenschappelijk onderzoek in CASTOR.

Verder wordt in dit nummer weer geschreven over een grote variëteit aan onderzoek van ASz-collega's van diverse afdelingen. Centraal hierbij staat de Wetenschapsdag, een jaarlijks evenement waar ASz-wetenschappers een podium krijgen om hun onderzoek te presenteren. Naast het verslag van het verloop van de Wetenschapsdag 2019 (zie pagina 14), zijn er in dit nummer ook bijdragen van de diverse prijswinnaars. Ralph So, anesthesioloog-intensivist, hij won de prijs voor de beste publicatie over het internationaal multicenter onderzoek naar de effectiviteit van de verschillende spoedinterventiesystemen en kwetsbaarheid bij patiënten op de verpleegafdeling. Daarna volgt Jan Draaijer, arts-assistent van de intensive care, met de beste posterpresentatie over What matters to you? Een flashmob studie.

Verder stellen de ontvangers van een ASz-stipendium zich aan u voor en lichten ze kort toe waar ze het stipendium voor gaan gebruiken.

Zoals altijd besteden we in dit blad ook aandacht aan (het wel en wee van) promotieonderzoek. Deze keer hebben we de spotlights gericht op de promotie van interventie-cardioloog Rohit Oemrawsingh. De 'onderzoeker aan het woord' in deze editie is reumatoloog Ilja Tchetverikov. Daarnaast in de categorie Diagnose in Beeld: klinisch chemicus Erik Vermeer en Ingrid-Steenis, verpleegkundige op de interne geneeskunde, vertelt over de Patiënttevredenheid en kwaliteit van leven in een deferasirox interventieprogramma gericht op gastro-intestinale bijwerkingen.

Met dit nummer nemen we afscheid van drie redactieleden: Inge Geelen (zie pagina 63), Joey Lam en Jelena Kamilić. Dank jullie wel allemaal! Tegelijkertijd verwelkomen we de nieuwe redactieleden Dalila Blel en Karlijn Stouten.

Met dank aan iedereen die een bijdrage heeft geleverd aan deze gevarieerde WASz-editie. Dit geldt zeker ook voor Peter Smak Gregoor, die dit nummer voorzien heeft van een prachtige coverfoto (De Trappen naar de Seika Heiwa Kannon, omringd door Japanse bloesem, Yudanaka, Japan).

Namens de Wetenschapscommissie wensen wij u veel leesplezier!

De hoofdredactie

Krista Kuitwaard, Cedric Lau, Dalila Blel, Karlijn Stouten en Joyce Olsthoorn

Bezoek ook de WASz-pagina op intranet voor eerdere edities en aanvullende informatie.



V.l.n.r.: Krista Kuitwaard, Joey Lam, Joyce Olsthoorn, Cedric Lau, Jelena Kamilić en Inge Geelen. Jelena Kamilić en Joey Lam zijn vervangen door Karlijn Stouten en Dalila Blel.

COLOFON

WASz is het wetenschappelijk tijdschrift van de Wetenschapscommissie van het Albert Schweitzer ziekenhuis, onderdeel van het Leerhuis. Het blad verschijnt twee keer per jaar.

Hoofdredactie

Joyce Olsthoorn, clinical research coördinator

Karlijn Stouten, AIOS klinische chemie

Cedric Lau, AIOS Ziekenhuisapotheek

Dalila Blel, AIOS gynaecologie

Krista Kuitwaard, Neuroloog

Fotografie

Frederike Roozen-Slieker

Cover

Dr. P.J.H. (Peter) Smak Gregoor

Redactionele begeleiding

Math de Vaan, Delfgauw

Creatie

careenza*

Realisatie

Multiplus BV, Drachten

Redactieadres

Albert Schweitzer ziekenhuis

Afdeling Leerhuis

Postbus 444, 3300 AK Dordrecht

E-mail: tijdschrift.wasz@asz.nl

De redactie behoudt zich het recht voor om brieven en aangeboden artikelen in te korten of niet te plaatsen.

Inhoudsopgave

Nieuws van het wetenschapsbureau 06

Goedgekeurde studies 08

Wetenschapsdag 2018: mooie presentaties en prijzen 12
Wetenschapsdag gemist? Niet getreurd, lees de highlights!

Vijf prangende vragen aan Ralph So 14



Onderzoeker aan het woord 16



Hoe bouw je een eCRF en database? 18
Databases nodig voor je onderzoek?
Lees dan waar je aan moet denken!

Effecten van een deferasirox interventieprogramma 22
Lees welk effect een deferasirox interventieprogramma kan hebben op de kwaliteit van leven.

Kwaliteitshandboek met SOPs 26
Duizelt het je ook van de SOPs? Tamara Schaefer legt het je haarfijn uit hoe het zit!

Diagnose in beeld: Laboratoriumdiagnostiek helpt bij PNH-diagnose 28
Lees hoe laboratoriumdiagnostiek kan helpen bij het vaststellen van paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie.

Column promotielevens 33
Bijvoegende tekst: De laatste loodjes zijn in zicht! In deze column deelt Elles Zock het wel en wee van het laatste traject van haar promotie met ons.

Promotie: de goede traditie van onderzoek doen bij de cardiologie 34



Column promotielevens 37
In deze column deelt Martijne Duvekot het wel en wee van het promoveeren met ons.

Posterprijs 38
"Wat maakt voor jou uit?"
ees meer over de flashmob-studie die de posterprijs won!"

Stipendia 40
Ook benieuwd wie de stipendia van 2019 binnen hebben gesleept?

In 250 woorden 44

Berichten uit de bibliotheek 45

Wetenschappelijke publicaties 49

GCP-WMO-examen, hoe is dat? 58
Veel onderzoekers moeten in ASz een GCP-WMO-examen afleggen. Wat kun je er van verwachten? Lees hoe het Michael Verschoor afgang.

Inge bedankt! 61
Nog een laatste keer zetten we haar in het zonnetje!

Nieuws van het wetenschapsbureau

Veel onderzoekers hebben dit jaar een financiële tegemoetkoming ontvangen voor hun onderzoek. Intern, vanuit het Wetenschapsfonds, kwamen gelden beschikbaar voor stipendia en twee promotievoorstellen. Ook extern, vanuit de Beter Keten-samenwerking, werd wederom een promotievoorstel gehonoreerd. Ontwikkelingen waar ik enorm blij mee ben, het zet wetenschappelijk onderzoek in het ASz steeds beter op de kaart. Daarnaast komen er ook steeds meer mogelijkheden voor STZ-huizen om subsidies aan te vragen bij tweede en derde geldstromen subsidieverstrekters, zoals bijvoorbeeld ZonMW, het KWF, de Hartstichting. Deze websites zijn altijd belangrijk te volgen.



Joke Bosch

Joke Bosch is Wetenschapscoördinator in het Albert Schweitzer ziekenhuis.

In de afgelopen periode heb ik vele mooie aanvragen voor wetenschappelijk onderzoek mogen lezen. De kwaliteit van de aanvragen in het ASz wordt steeds beter, maar verbetering is mogelijk. Het schrijven van een goede onderzoeksaanvraag is essentieel. Als je het goed doet, heb je uiteraard meer kans op toekenning van financiering, daarnaast kun je bij een afwijzing de aanvraag met wat aanpassingen gemakkelijker elders indienen, of zelfs verkregen informatie in een artikel verwerken. In deze WASz ga ik graag nog eens inhoudelijk in op een paar belangrijke items die mij opvielen en die belangrijk zijn bij het schrijven van een onderzoeksaanvraag. Eén onderdeel ervan is 'relevantie', dat is zo belangrijk en vaak niet goed beschreven.

Wie zit er in de commissie?

Om te beginnen, wees je altijd bewust wie je aanvraag leest en wie gaat beoordelen. Of het nu gaat om interne of externe aanvragen, in advies- of beoordelingscommissies zitten altijd mensen met verschillende expertises. Zij moeten vaak een groot aantal aanvragen met diverse aandachtsgebieden met elkaar vergelijken en beoordelen. Uiterst belangrijk is het dus dat er bepaalde informatie in staat. Zo kun je er niet vanuit gaan dat de commissieleden wel weten hoe belangrijk jouw klinisch onderwerp is en dus ook het onderzoek waarvoor je geld aanvraagt. Omdat er meestal meer aanvragen zijn dan het budget toelaat, zal er vaak een prioriteitsstelling zijn. Bij een prioriteitsstelling speelt het thema, het instituut of het programma uiteraard mee, maar vaste beoordelingscriteria zijn daarnaast vaak kwaliteit en relevantie. Zie het voorbeeld van de viertrapschaal voor relevantie en kwaliteit van ZonMW in **figuur 1**. In dit voorbeeld weegt relevantie het zwaarst, varianten hierop zijn mogelijk. Van tevoren

moet je dus uitzoeken waar het zwaartepunt ligt voor jouw aanvraag bij het beoordelen ervan, dat helpt je de focus te leggen bij het schrijven van je aanvraag.

Wat is de relevantie van mijn onderzoek?

Standaardonderdelen bij een aanvraag zijn het beschrijven van het doel, de relevantie, het plan van aanpak. Onder meer op basis van deze onderdelen worden de kwaliteit, de haalbaarheid en de impact van het onderzoek beoordeeld. Meestal komen deze onderdelen ook terug in je samenvatting. Je samenvatting is hiermee een fundamenteel onderdeel van je aanvraag. Deze moet goed en helder zijn beschreven, zodat ze voor een specialist of wetenschapper buiten je eigen vakgebied te begrijpen is. Laat de samenvatting dan ook altijd door een buitenstaander lezen en besteedt hier de nodige aandacht aan.

Naast de samenvatting is 'relevantie' een belangrijk onderdeel in de aanvraag. Wat mij opviel in de aanvragen is dat dit onderdeel vaak slecht werd beschreven, terwijl het de essentie moet weergeven waarom jouw onderzoek het waard is om te subsidiëren. Relevantiecriteria hierbij zijn de aandachtspunten van het programma of bijvoorbeeld de speerpunten van een instituut, maar ook criteria die toetsbaar zijn (toetsbaar wil zeggen, criteria die scherp en helder geformuleerd en die geen ruimte bieden voor interpretatieverschillen).

Hoe schrijf ik het op?

De punten aanhalen en associaties leggen met de gevraagde aandachtsgebieden lukt misschien wel, maar hoe beschrijf je de rest zodat het toetsbaar is? Vaak lees ik in de beschrijving van de relevantie van onderzoek woorden als 'komt vaak voor', 'is erg belastend', 'is goed' of 'is slecht'. Dit zijn subjek-

Kwaliteit	Relevantie			
	Zeer relevant	Relevant	Laag relevant	Niet relevant
Goed	1	4		
Voldoende	2	5		
Matig	3*	6*		
Onvoldoende				

Figuur 1. Combinatie viertrapschaal voor relevantie en viertrapschaal voor kwaliteit

tieve aanduidingen die veel ruimte bieden voor interpretatieverschillen. Vermijd dit soort waardeoordelen en vervang deze door objectievere aanduidingen, zoals feiten, getallen, percentages en goede bronvermelding.

Wat voor feiten en cijfers kun je dan gebruiken om de relevantie van je onderzoek te beschrijven? Je kunt het systematisch aanpakken aan de hand van een aantal onderdelen die onmisbaar zijn:

1. incidentie en prevalentie van het klinisch probleem en de patiëntengroep.
2. voorgaande studies.
3. status en onderbouwing van huidige richtlijn(-en).
4. potentiële gezondheidswinst.
5. de mogelijke gevolgen voor (maatschappelijke kosten)

Het zijn onderdelen waarvoor je literatuur moet raadplegen en websites moet bekijken. Dat kost tijd, maar er valt ook veel te winnen. Voor jezelf en voor collega's, omdat je dan wel helemaal up-to-date bent met de actuele situatie op je vakgebied. Belangrijker nog, de kwaliteit van je aanvraag verbetert er significant door, hetgeen ook geldt voor de artikelen die je gaat schrijven. De cijfers zijn soms direct, soms met een aanneme die je beargumenteert, terug te vinden in bijvoorbeeld PubMed-artikelen of op websites van volksgezondheidszorg.info, CBS, RIVM of NIVEL.

Hoe begroot ik mijn onderzoek?

Een misvatting die ik nogal eens tegenkom in de onderzoekvoorstellen is, dat je in de begroting van een onderzoeksaanvraag alleen de kosten opneemt waarvoor je geld aanvraagt. Dit is niet juist, in een begroting moeten alle kosten staan die bij het onderzoek horen. Om een goede afweging te kunnen maken voor financiering van onderzoek, is het belangrijk dat de beoordelaars een afweging kunnen maken over de 'value of information'. Anders gezegd, wegen de

kosten van het onderzoek op tegen de potentiële (gezondheids-)winst die het onderzoek zal brengen. De onderdelen die standaard in een onderzoeksbegroting behoren te zitten zijn:

1. personele kosten
2. materiële kosten
3. implementatiekosten
4. apparatuurskosten
5. overige kosten.

Een beschrijving van deze posten is bijvoorbeeld weergegeven op de website van ZonMW ('Begroting overige instellingen'). Hierin staat per post hoe je deze kosten kunt berekenen. Bij personele kosten neem je niet alleen de salariskosten van de hoofdonderzoeker of promovendus mee, maar ook salariskosten van ander direct betrokken (begeleidings-)personeel en een opslag waarbij werkgeverlasten of andere bijbehoren kosten worden gedekt. Onder materiële kosten vallen alle bij het project behorende verbruiksartikelen (inclusief btw) en verrichtingen, waaronder



laboratoriumbepalingen, foto's en geneesmiddelen. Onder implementatiekosten vallen kosten die worden gemaakt bij het invoeren van de projectresultaten, bijvoorbeeld publicaties, nieuwsbrieven, foldermateriaal, lezingen, bijeenkomsten of congressen. Apparatuurskosten betreffen investerings- en afschrijvingskosten van apparatuur waaronder computers. Vaak worden voor afschrijving standaardrichtlijnen gehanteerd en moeten deze kosten goed worden beargumenteerd. Onder overige kosten vallen dan bijvoorbeeld nog kosten voor werkzaamheden of advies dat extern moet worden gehaald, bijvoorbeeld juridisch advies.

De controllers bij universitaire instellingen zijn vaak getraind in het opstellen van een onderzoeksbegroting. In de Beter Ketensamenwerking is het voor onze onderzoekers mogelijk bij hen ter rade te gaan, daarnaast zal ook in het ASz een controller(s) worden opgeleid om onderzoekers hierbij te kunnen helpen. Uiteraard kun je voor vragen of hulp ook terecht bij het wetenschapsbureau.

Agenda

- **Wetenschapslunch:** elke vierde dinsdag in de maand (met uitzondering van vakanties en de zomermaanden).
- **Research Netwerk-bijeenkomst.** Voor aanmelden en informatie: wetenschap@asz.nl.
- **ASz-promovendi-netwerk.** Voor aanmelden en informatie: wetenschap@asz.nl.
- **Scholing.** Zie intranet: ASz Leerplein. We bieden onder andere GCP, herregistratie GCP, statistiek SPSS, wetenschappelijk schrijven in het Engels, poster maken.

Contact

Voor vragen, ideeën of opmerkingen over wetenschap graag een mail naar wetenschap@asz.nl. Je kunt ook wetenschapscoördinator Joke Bosch (j.l.bosch@asz.nl) benaderen.

Goedgekeurde studies

januari t/m september 2019

Trial-nummer	Naam hoofdonderzoeker	Titel
2018.129	Mw. A.D. Rozeman, neuroloog, dr. O.E.H. Elgersma, radioloog	Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands. The effect of periprocedural MEDication: heparin, antiplatelet agents, both or neither. (MR CLEAN MED)
2018.130	Mw. A.D. Rozeman, neuroloog	Mr clean late endovascular treatment of acute stroke for late arrivals
2018.201	Mw. dr. E. De Jongh, internist-haematoloog	A Phase 1/2 study of the combination of pixantrone, etoposide, bendamustine and, in CD-20 positive tumors. (HOVON 144 NHL / P[R]EBEN).
2018.202	E.R.E. van Thiel, longarts	The Clinical Effectiveness of Fluticasone Furoate/Umeclidinium Bromide/Vilanterol in a Single Inhaler (TRELEGYTM ELLIPTATM) when Compared with Non-ELLIPTA Multiple Inhaler Triple Therapies in COPD Patients within a Usual Care Setting. (INTREPID)
2018.203	Mw. dr. E de Jongh, internist-haematoloog	A phase II study evaluating the feasibility and clinical efficacy of atezolizumab consolidation treatment in high risk diffuse large B-cell lymphoma ((HOVON 151 NHL).
2018.204	Dr. R. Castel, klinisch chemicus	Verificatie DNA-testen (Coeliakie en Lactose intolerantie) uitwangsljmvlies afgenomen bij kinderen van 0-18 jaar.
2018.205	Dr. W. Van de Vrie, MDL-arts	External beam radiation therapy versus stent insertion for dysphagia relief in esophageal cancer: a multi-center randomized trial (EXTENT trial)
2019.001	Mw. A. Rozeman, neuroloog	Dexamethasone therapy in symptomatic patients with Chronic Subdural hematoma (DECSA)
2019.002	M. Kofflard, cardioloog	A Randomized, Double blind, Placebo controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (MYK-461-005)
2019.004	Dr. J.A.B. Van der Hoeven	Long-term follow-up of the LOLA- and DIVA-arm of the LADIES Trial: LOLA: Laparoscopic peritoneal lavage or resection for perforated diverticulitis with purulent peritonitis DIVA: Hartmann's procedure or primary anastomosis for perforated diverticulitis with purulent or fecal peritonitis (LADIES LT trial).
2019.005	Dr. J.W.K. de Beukelaar, neuroloog	A prospective, observational, multi-centre study investigating alterations of gut microbiome with its subsequent interaction on the brain-immune-intestine axis in patients with active relapsing remitting Multiple Sclerosis who start treatment with oral Cladribine (BIA study).
2019.006	Dr. P. Westend, patholoog PAL	Prospective analysis to determine the predictive value of PITX2 DNA-methylation in archived high-risk (ER+, HER2-) breast cancer specimens treated neoadjuvant with ANT-based chemotherapy (PITX2 DNA-methylation in breast).
2019.007	Dr. M-D. Levin, internist-hematoloog	A Phase 2, Open-Label Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed C16047

Trial-nummer	Naam hoofdonderzoeker	Titel
2019.008	Mw. C. O. Martins Jarnalo, radioloog	OPTI MS RAIAN
2019.009	Dr. J.W.K. de Beukelaar, neuroloog	Optimalisatie van MS verpleegkundige zorg voor patiënten met Multiple Sclerose (OPTI MS CARE).
2019.010	M. van Gent, cardioloog	Hemodynamic Monitoring with the CardioMEMS PA sensor and Quality of Life in Patients with Chronic Heart Failure: The MONITOR HF Trial.
2019.011	Mw. dr. M.B.E. Menke-Pluymers, chirurg	The OPTIMUM-study: Towards OPTimal Timing and Method for promoting sUstained adherence to lifestyle and bodyweight recommendations in post-Menopausal breast cancer patients.
2019.012	Dr. P.E. Westerweel, internist-hematoloog	Stop TPO-receptor agonist in ITP Patients (The STIP study).
2019.014	Mw. T. Hamm, verpleegkundig specialist Anesthesie en Pijncentrum	Exploring Quality of life of patients with Failed Back Surgery Syndrome before and after implantation of a Spinal Cord Stimulation System.
2019.015	Dr. P. Westenend, patholoog-anatoom	Deep Learning als een middel om occult invasief carcinoom te voorspellen bij patiënten met een DCIS biopt (DLDCIS).
2019.016	M. Lijkwan, chirurg	The Operative Vascular Intervention Decision-making Improvement Using Shared-decision-making-tools Study (OVIDIUS).
2019.017	Dr. E. van den Bos, cardioloog	Confirm RxTM Insertable Cardiac Monitor SMART Registry (Confirm RXTM SMART Registry).
2019.018	Dr. M-D. Levin, internist-hematoloog	A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy (CEP-HEUS).
2019.019	Dr. M-D. Levin, internist-hematoloog	A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) vs VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma who are Eligible for High-dose Therapy (PERSEUS).
2019.020	J. van den Bosch, internist-oncoloog	Prospective non interventional study of cabozantinib tablets in adults with advanced renal cell carcinoma following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy.
2019.021	Mw. drs. G.C.R. Van Hoecke, gynaecoloog	Ulipristal versus standard surgical treatment in symptomatic uterine fibroids
2019.022	Dr. R. Smeenk, chirurg	Innovatieve laserbehandeling bij proctologische aandoeningen (Laserbehandeling proctologische aandoeningen)
2019.023	Mw. dr. R.M. Kiewiet-Kemper, internist	De waarde van contractuele zorg voor patiënten met diabetes mellitus die gebruik maken van een insulinepomp (Contractuele zorg).

Trial-nummer	Naam hoofdonderzoeker	Titel
2019.024	Mw. M.E.D. Spapens, poliklinisch apotheker	Begeleiding op maat met behulp van de health monitor (Health monitor).
2019.025	Mw. dr. E de Jongh, internist-haematoloog	A Multicenter, Open-Label, Single Arm Study of Obinutuzumab Short Duration Infusion (SDI) in Patients with Previously Unrelated Advanced Follicular Lymphoma. (M040597 / GAZELLE)
2019.026	C.B. IJsselstein, plastisch chirurg	Total wrist arthrodesis for failed total wrist arthroplasty
2019.027	Dr. P. Westerweel, internist-haematoloog	A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib or enasidenib in combination with induction therapy and consolidation therapy followed by maintenance therapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome with excess blasts-2, with an IDH1 or IDH2 mutation, respectively, eligible for intensive chemotherapy (HOVON 150 AML/ AMLSG 29-18)
2019.028	R. So, anaesthesioloog	Conservative versus Conventional Oxygenation in ICU patients (ICONIC).
2019.029 Med.hulpmiddel	Dr. M.A.Fouraux, klinisch chemicus	'A multicenter, first-in-human study to investigate a venipuncture device prototype and assess its safety and feasibility (VEINLY)
2019.030	Dr. P. Westerweel, internist-haematoloog	Mast cells and fibrosis in myeloproliferative neoplasms (Mast cells and fibrosis in MPN) (MNP-1)
2019.031	Mw. dr. M. Trajkovic-Vidakovic, internist-oncoloog	An open-label, randomised, phase III Study cOmparing trifLuridine/tipiracil (S 95005) in combination with bevacizumab to capecitabine in combination with bevacizumab in firST-line treatment of patients with metastatic colorectal study) (Solstice).
2019.032	Dr. R.M. Smeenk, chirurg	Prospective nationwide audit of the management of adhesive small bowel obstruction: a snapshot study (Snapshot streng ileus).
2019.033	R. van Leendert, internist	Study ID: NN9535-4496 SURE NETHERLANDS: A multi-centre, prospective, noninterventional study investigating the effectiveness of once-weekly subcutaneous semaglutide in a real world adult population with type 2 diabetes
2019.034	Dr. F.H.J. Wolfhagen, MDL-arts	Prediction model to safely CEASE anti-TNF therapy in Crohn's disease: development of a predictive diagnostic tool for cessation of anti-TNF treatment in CD in a Dutch population (Phase 1 of the CEASE-trial)
2019.035-INT	R. van Leendert, internist	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Impact of Evolocumab on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke (Vesalius)
2019.035-CAR	F. Kauer, cardioloog	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Impact of Evolocumab on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk Without Prior Myocardial Infarction or Stroke (Vesalius) (20170625).
2019.036	Mw. drs. E. Smit-Kleinlugtenbeld	Effect of intranasal administration of palivizumab on respiratory syncytial virus-associated infection – a randomized controlled trial.(narsyn)

Trial-nummer	Naam hoofdonderzoeker	Titel
2019.037	Dr. M-D. Levin, internist-haematoloog	Onderzoek naar klinische aspecten en moleculaire mechanismen bij large granular lymphocyte (LGL) leukemia – IDEAL studie.
2019.038	Dr. P. Westerweel, internist-haematoloog	Risk, predictors, impact and outcome of anticoagulation-associated abnormal menstrual bleeding in female patients with VTE — the TEAM-VTE study
2019.040	Dr. M-D.. Levin, internist-haematoloog	A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (BGB-3111-305).(ALPINE)
2019.041	Dr. M-D. Levin, internist-haematoloog	A Phase 2 Study of Daratumumab Subcutaneous (Dara-SC) Administration in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone (DKd) Compared with Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants with Multiple Myeloma who have been Previously Treated with Daratumumab Intravenous (Dara-IV) to Evaluate Daratumumab Retreatment (LYNX).
2019.042	Dr. I.Tchetverikov, reumatoloog	Pragmatic trial baricitinib versus First biological in “Tight Control” Patients suffering from Rheumatoid Arthritis (PERFECT)
2019.044	Dr. I.Tchetverikov, reumatoloog	Men with inflammatory arthritis and a wish to conceive: a neglected study population IFAME Fertility).
2019.046	mw.dr. G. Marres, chirurg	Quality of life and physical fitness in surgical non-small cell lung cancer patients (Longchirurgie QoL).
2019.049	Dr. F.H.J. Wolfhagen, MDL-arts	Optimal timing of surgery in Crohn’s disease: prognosis after early versus late ileocecal resection (TIMING)
2019.050	Dr. B. Lamme, chirurg	Gluteal turnover flap for closure of the perineal wound after abdominoperineal resection for rectal cancer.(BIOPEX 2-study).
2019.051	Dr. J.B. van der Net, internist	Dialogica - DIALysis or not: Outcomes in older kidney patients with Gerlatric Assessment (Dialogica)
2019.053	Dr. E.J.T. Belt, chirurg	PREventing Surgical Site occurrences using negative pressURE wound therapy (The Pressure trial)
2019.054	Dr. P.E. Westerweel, internist-haematoloog	Retrospective Study of Iclusig® (ponatinib) used in Clinical Practice for the Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukaemia or Ph+ Acute Lymphoblastic Leukaemia in the Netherlands (Iclusig).
2019.056	Dr. E. von Meyenfeldt, chirurg	Sustainable implementation of an Enhanced Recovery After Thoracic Surgery programme in The Netherlands: investigating facilitators and barriers for implementation.
2019.057	Dr. W. van de Vrie, MDL-arts	Prospective Multicenter Microbiota Study for Evaluation and Monitoring of Severe Acute Pancreatitis (POEMA)

Wetenschapsdag 2019: mooie terug- en vooruitblik

De Wetenschapsdag 2019 vond plaats op 27 juni. De dag werd voorgezeten door dr. François Verheijen, opleider laboratorium klinische chemie. Er werden vanuit allerlei disciplines interessante mondelinge voordrachten gehouden. Nieuw dit jaar waren de deelsessies, waarbij deelnemers konden kiezen welke workshop hun het meest aansprak. Ook werd veel aandacht besteed aan het belang van de Beterketen. En natuurlijk, er werden prijzen toegekend!

Mondelinge presentaties

Tanja Hamm (verpleegkundig specialist pijnbehandelcentrum) mocht het spits afbijten. Regelmatig wordt de pijnkliniek bezocht door patiënten die onbehandelbare lage rugpijn en pijn aan hun benen hebben. Deze patiënten ondergaan stimulatie van het dorsale spinale ganglion. Tanja onderzocht het lange termijn-effect van de zogenaamde 'high density spinal cord stimulation' (HD-SCS) bij 13 patiënten met chronische rugpijn en pijn aan de benen. Deze patiënten kregen zowel het conventionele 'spinal cord stimulation' als HD-SCS. Tanja laat ons in de pilotstudie zien dat de toevoeging van de HD-SCS aan de conventionele behandeling, zowel 6 als 12 maanden na behandeling, veelbelovende resultaten geeft bij patiënten met chronische rugpijn en pijn aan de benen.

Martijne Duvekot (promovenda neurologie) onderzocht welke stroke score voor ziekenhuisopname het meest sensitief was. Van patiënten met een acuut ischemisch cerebrovasculair accident (CVA), wordt momenteel met verschillende schalen vastgesteld of het patiënten zijn met een occlusie van een groot vat. Deze patiënten kunnen dan snel naar gespecialiseerde interventiecentra gestuurd worden, waar zij de juiste behandeling kunnen ondergaan. Martijne laat zien dat alle schalen in het algemeen sensitief zijn voor occlusies van grote vaten, maar dat ze minder goed zijn in het detecteren van occlusies die zich meer distaal bevinden. Een prospectieve validatie van de schalen wordt momenteel uitgevoerd in de PRESTO-studie, waar Martijne studietoecoördinator van is.

Annemarie Schop (promovenda interne geneeskunde) heeft onderzoek gedaan naar de basisoorzaken van anemie van patiënten bij wie de diagnose recent is gesteld. Anemie kan een uiteenlopende reeks van oorzaken hebben. De oorzaak bij de onderzochte populatie van 50 jaar en ouder (n=4153) was voornamelijk anemie door een chronische ziekte, ijzerebreksanemie of renale anemie. Bij 22% van de patiënten waren er meerdere redenen aan te wijzen. De leeftijd, het geslacht en de ernst van de anemie waren geassocieerd met de onderliggende oorzaak van de anemie.

Dr. Carlijn de Betue (AIOS chirurgie) liet zien dat onderzoek niet alleen regionaal, ook nationaal uitgevoerd kan worden. Zij heeft samen met een nationale werkgroep een nieuw landelijk protocol ontwikkeld voor longkankerchirurgie. In deze werkgroep zijn niet alleen alle perioperatieve disciplines vertegenwoordigd, maar nemen ook patiënt-vertegenwoordigers deel. Het hieruit voortgekomen protocol is een praktische, wetenschappelijk gefundeerd protocol dat rekening houdt met de nieuwste Europese richtlijnen. Dit protocol is een belangrijke en mooie stap in het standaardiseren en verbeteren van de perioperatieve zorg in de longkankerchirurgie.

Tessa Romijn (voormalig ANIOS interne geneeskunde, thans AIOS anesthesiologie in Erasmus MC) heeft gekeken hoe vaak patiënten in Nederlandse ziekenhuizen een niet-reanimeerbeleid hebben afgesproken. Er blijkt maar weinig awareness voor het reanimeerbeleid te zijn. Bij 1136 patiënten in 14 ziekenhuizen was bij 63,7% een reanimatiebeleid afgesproken, bij 27,5% een niet-reanimeerbeleid en bij 8,8%

geen beleid. 55,8% van de patiënten kon zich een gesprek over reanimatiebeleid herinneren. Bij slechts 44,0% konden de patiënten zich het beleid herinneren dat daadwerkelijk was vastgelegd. De prevalentie van niet-reanimatiebeleid was hoger bij patiënten met polyfarmacie (10 of meer voorgeschreven geneesmiddelen). Tessa pleit voor meer awareness bij ouderen en patiënten met polyfarmacie en roept de medische staf op om dit bewustzijn ook te creëren.

Marlise Schouten is directeur van BeterKeten. Samen met neuroloog Henk Kerkhoff legde zij uit waar de stichting BeterKeten zich voor inspant. Met een aangrijpend voorbeeld uit persoonlijke hoek riep Marlise op dat we binnen de regio goed en meer moeten samenwerken met andere professionals en andere ziekenhuizen. Zo wordt de kwaliteit en doelmatigheid van de patiëntenzorg verbeterd. De stichting BeterKeten speelt hierin een cruciale rol, doordat er vanuit de regio Rijnmond vele samenwerkingsverbanden en netwerken van de grond komen: van kindergeneeskunde MDL tot aan IC Rijnmond, van patiëntenzorg tot aan wetenschappelijk onderzoek, zoals het promotietraject PRESTO van Martijne Duvekot. Het bestuur wordt geleverd vanuit de vier ziekenhuizen Erasmus MC, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Maasstad Ziekenhuis en Albert Schweitzer ziekenhuis. De samen-

werking vindt in maar liefst negen instellingen in de regio plaats. Henk Kerkhoff gaf aan dat er bij grote samenwerkingsverbanden ook wel eens bedreigingen op de loer liggen. Maar er zijn ook veel nieuwe mogelijkheden en samen sta je sterker!

Op de Wetenschapsdag hebben we na jarenlange samenwerking afscheid genomen van statisticus Sten Willemsen. Nog éénmaal gaf hij ons de mogelijkheid om alle vragen rondom statistiek bij medisch onderzoek te stellen in een heuse Q&A.

Posterpresentaties

Er waren dit keer ook weer veel posterpresentaties. In de tabel hebben we ze voor je bij elkaar gezet.

Prijzenregen

En tot slot waren er de prijzen! De prijs voor beste mondelinge voordracht ging naar Tessa Romijn. De prijs voor beste posterpresentatie ging naar Jan Draaijer, voor zijn poster over de wensen van de acute patiënt, zie ook **pagina 44**. De prijs voor beste publicatie ging naar Ralph So. Op **pagina 14** leest je hoe dit artikel van Ralph tot stand is gekomen.

Presentator	Specialisme	Titel
M. Duvekot	Neurologie	Prehospital Triage in Acute Stroke: the PRESTO Study
A. Schop	Interne Geneeskunde	The accuracy of MCV as an intermediate test in anemia diagnostics
L. van der Straten	Interne Geneeskunde	Survival continues to increase in chronic lymphocytic leukemia: a population-based analysis among 20,324 patients diagnosed in the Netherlands between 1989 and 2016
C. Verloop	Intensive Care	Patient safety related in-hospital sentinel events; what are the root causes?
J. Draaijer	Intensive Care	"What matters to you?" An analysis of a 50-hour flash mob study regarding the acute patient's wishes?
J. Oostrom	Intensive Care	Discharge decision ICU: what is the role of situation awareness?
C. Stewart	Intensive Care	A retrospective analysis of the impact of treatment with high dose vitamin C, thiamin and hydrocortisone on the mortality rate of ICU patients with severe sepsis
C. Schol	Intensive Care	Reducing administrative burden by choosing an Intensive Care core set of quality parameters for "getting better at getting better"
D. Muljadi	Intensive Care	Evaluation of a mature Rapid Response System in a large teaching hospital: in which areas of systemic service failure should we improve ?
L. van Koppen	Geriatricie	Het voorkomen van onnodige opnames door een effectiever verwijsproces voor kwetsbare ouderen op de SEH.
M. Coert	Kindergeneeskunde	Shared-decision-making op de afdeling kindergeneeskunde door de ogen van ouders/verzorgers
M. Beex	Ziekenhuisapotheek	Pregnancy, neonatal and developmental outcomes reported after in utero and perinatal clozapine exposure in pregnancy: analysis of international pharmacovigilance data
S. van Bekkum	Heelkunde	Completion axillary lymph node dissection still significantly contributes to (axillary) staging in primary breast cancer
G. van Moolenbroek	Heelkunde	De chirurgische behandeling van sinus pilonidalis
R. Ruit	KV&I	Functional Resonance Analysis Method; Safety II in practice
J. de Vos	KV&I	"Getting Better at getting better": using our quality system to learn and improve hospitalwide
B. Akerboom	Gynaecologie	"GIVE LIFE A BETTER START, TOGETHER!": Vertically integrated healthcare for vulnerable expectancies
B. Ates	Anesthesiologie	What matters to you(r team) ? When you know the system can perform better: introducing joy in work

Auteur van de beste publicatie uit het ASz 2018

Vijf prangende vragen aan Ralph So



Ralph So

Ralph So is anesthesioloog-intensivist op de afdeling Intensive Care in ons ziekenhuis. Sinds 2015 is Ralph actief betrokken bij internationaal multicenter onderzoek naar de effectiviteit van de verschillende spoedinterventiesystemen en kwetsbaarheid bij patiënten op de verpleegafdeling. Tijdens de afgelopen Wetenschapsdag won hij de publicatieprijs 2018 met bovenstaand onderzoek en publicatie. We stelden Ralph een aantal vragen over hoe het onderzoek en de publicatie tot stand zijn gekomen.

1. Hoe ben je tot deze studie gekomen?

“Ik ben sinds 2006 als intensivist betrokken bij het Spoed Interventie Team (SIT) van het ASz. Ook ben ik van 2008 tot 2012 betrokken geweest bij de landelijk werkgroep ‘Vroege herkenning en behandeling van de vitaal bedreigde patiënt’. Dit was in het kader van Het Landelijk Veiligheidsprogramma ‘Voorkom schade, werk veilig’. Ik bezoek daarom sinds 2008 ook jaarlijks het internationale SIT-congres. We presenteren daar regelmatig verkregen resultaten. In 2015 hebben we met een aantal enthousiaste Nederlandse intensivisten en IC-verpleegkundigen het congres naar Nederland gehaald en met succes georganiseerd in Amsterdam (het nieuwe Ahoy was er nog niet ...).

Tijdens deze 2015-meeting ontstond onder een aantal intensivisten uit verschillende landen het idee om te kijken of we internationaal (vergelijkend) onderzoek zouden kunnen doen, gericht op de effectiviteit van de verschillende spoedinterventiesystemen. Daarnaast waren we specifiek geïnteresseerd in de rol die ‘kwetsbaarheid’ (clinical frailty) mogelijk speelt bij korte termijn uitkomsten van vitaal bedreigde patiënten op de verpleegafdeling. We gebruikten hierbij een clinical frailty-score. Met een internationale groep intensivisten genaamd METHOD Research Group (Medical Emergency Team Hospital Outcomes after a Day) hebben we deze studie opgezet in acht landen en meerdere ziekenhuizen (totaal 43). Het leverde bijna 1200 geïncludeerde patiënten op.”

2. Welke hobbels moest je nemen om tot publicatie te komen?

“In ieder geval hadden we veel onderling overleg in nachtelijke uren met collega’s uit de verschillende landen en continenten: USA, Australië, het Verenigd Koninkrijk en Nederland. Er waren verder discussies met de verschillende ethische commissies in de verschillende landen en ziekenhuizen. Die discussies waren er ook met referenten van tijdschriften over onder meer de context van verschillende SIT’s. In het Verenigd Koninkrijk bijvoorbeeld wordt het SIT volledig gedaan door verpleegkundigen, terwijl in Nederland vaak een arts in het team zit en de hoofdbehandelaar op de verpleegafdeling ook nog een belangrijke rol speelt.

Tot slot kregen we ook nog te maken met een pittige publicatie-fee. Die hebben we uiteindelijk broederlijk verdeeld als een soort ‘internationaal tikkie’.”

3. Had je meteen het gevoel dat dit weleens een ‘beste publicatie’ zou kunnen worden?

“Nee dat niet, want er wordt veel goed multidisciplinair onderzoek gedaan in het ASz. Achteraf gezien was het misschien wel een signaal dat het NTVG een column wijdde aan ons artikel vanwege de klinische relevantie.”

4. Welke rol heeft het ASz gespeeld in het mogelijk maken van deze studie?

“Het SIT-systeem loopt in het ASz sinds 1 mei 2008 op rolletjes. Dit is mede dankzij de tomeloze inzet van de SIT-commissie (daar zitten nu

in Leandra van de Nadort, Herma Ruitenbeek, Denise van der Kleij). En laat ik vooral ook niet vergeten de hulp vanuit het team op de intensive care (voor het includeren en documenteren van de SIT-oproepen) en de statistische ondersteuning door de statisticus uit het Erasmus MC (Joost van Rosmalen). En wat ook belangrijk was, doordat ik tijdens de wetenschapsdag in 2017 de eerste resultaten mocht presenteren, kreeg ik zeer nuttige feedback waardoor de uiteindelijke publicatie beter is geworden.”

5. Had je, achteraf gezien, zaken anders willen aanpakken?

“Ja natuurlijk, ik had van te voren meer aandacht moeten besteden aan het ontwerp van de dataset en dat vooral ook digitaal doen. En ja, we hadden natuurlijk meer landen en meer ziekenhuizen kunnen includeren.”

De beste publicatieprijs van 2018 betrof:

So RKL et al. The association of clinical frailty with outcomes of patients reviewed by rapid response teams: an international prospective observational cohort study. *Crit Care*. 2018; 22(1): 227.

Onderzoeker aan het woord

Ilja Tchetverikov: “Zorg dat je een leuk onderwerp vindt om te onderzoeken...”



Ilja Tchetverikov

Ilja Tchetverikov is 48 jaar en woont in Dordrecht. In december is hij tien jaar als reumatoloog werkzaam in het ASz.

Er wordt in het ASz veel onderzoek gedaan door gedreven wetenschappers. Maar wie zijn die collega's, wat drijft ze en hoe typeren ze zichzelf?

Om die antwoorden te krijgen, leggen we voor elk nummer van WASz aan één van hen een aantal vragen voor. Dit keer is het de beurt aan dr. Ilja Tchetverikov.

Met welk onderzoek ben je bezig?

“Ik ben nu druk met de DEPAR-studie (Dutch south west Psoriatic Arthritis Registry). Ongeveer 30% van de patiënten met de huidziekte psoriasis krijgt op een gegeven moment klachten van het bewegingsapparaat. Dit wordt ook wel arthritis psoriatica genoemd. Deze klachten zijn zeer uiteenlopend, van mild tot zeer invaliderend.

De DEPAR-studie is een samenwerkingsverband van reumatologen uit elf verschillende ziekenhuizen in onze regio. Het doel is het in kaart brengen van deze groep patiënten; met welke klachten presenteren ze zich, welke behandeling krijgen ze en wat is het effect van deze behandeling? We kijken hierbij niet alleen naar klinische uitkomsten, zoals het aantal ontstoken gewrichten en laboratoriumwaarden, maar we nemen ook de kwaliteit van leven mee. Zo kijken we bijvoorbeeld of mensen nog in staat zijn om te werken.

Alle gegevens die we zo verzamelen worden aan elkaar gekoppeld in een daarvoor ontworpen systeem. Het resultaat is een unieke studiepopulatie. We zijn in 2013 met de studie begonnen en intussen is de 700ste geïncludeerde patiënt in zicht. In het ASz worden jaarlijks ongeveer 40 nieuwe patiënten gevonden. Aan elke nieuwe patiënt wordt gevraagd of ze aan de DEPAR-studie willen meedoen. Patiënten reageren meestal enthousiast en zijn trouw met het invullen van de

vragenlijsten, die we hen drie à vier keer per jaar toesturen. Artritis psoriatica is een chronische ziekte en medicatie wordt vaak langdurig gegeven. Het is daarom belangrijk dat patiënten gedurende een lange periode gevolgd kunnen worden, zo kunnen we eventuele effecten van medicatie over meerdere jaren observeren. Ook dat is mogelijk met deze studie.”

Waarom ben je ooit aan onderzoek begonnen?

“Ik ben gepromoveerd op echt basaal onderzoek naar reumatische aandoeningen. Daarna heb ik er bewust voor gekozen om te gaan werken in een perifere ziekenhuis, waar onderzoek geen verplichting is. De huidige studie is veel meer toegepast van aard en staat een stuk dichterbij de dagelijkse praktijk en de patiënt. Met deze studie kan ik ook bijdragen aan het verbeteren van de huidige zorg.”

Zijn uit deze studie al publicaties voortgekomen?

“Uit het huidige onderzoek zijn inderdaad al meerdere publicaties en een promotie voortgekomen. Een tweede promovendus is ondertussen begonnen en daarnaast werken er meerdere studenten mee aan dit onderzoeksproject. Op dit moment zijn we op zoek naar een derde promovendus. Er is meer dan genoeg materiaal om op te schrijven.”

Wat zijn de eigenschappen van een goede onderzoeker?

“Enthousiasme en nieuwsgierigheid, de meeste andere benodigde vaardigheden zijn aan te leren.”

Wat is de gouden tip voor het starten van onderzoek?

“Zoek een onderwerp waar je echt enthousiast van wordt.”

Wat is je meest frustrerende onderzoeksmoment geweest?

“In de jaren dat deze studie nu loopt, heb ik onderweg veel moeten bijleren. Je hebt veel meer taken dan alleen arts of onderzoeker zijn. Bij deze studie zijn mensen uit verschillende disciplines betrokken, je moet zorgen voor een goede samenwerking tussen al deze mensen.”

Wat was het allerleukste moment?

“Ter ere van de eerste promotie die uit deze studie is voortgekomen, is er een klein congres georganiseerd met vooraanstaande onderzoekers uit dit veld. Een professor uit Oxford gaf een presentatie, waarbij ook resultaten uit onze studie werden aangehaald. Dat een prominent

iemand uit het veld jouw resultaten aanhaalt, dat was wel een erg mooi moment.”

Wat heeft onderzoek je gebracht?

“Op dit moment ligt de aandacht meer bij wat dit onderzoek ons nog niet gebracht heeft. Ons uiteindelijke doel is het opstellen van een predictiemodel. Dan kunnen we in de spreekkamer een duidelijk gesprek voeren met de patiënt: hoe groot is de kans dat de medicatie niet aanslaat, hoe groot is de kans dat het huidige beeld gaat verslechteren. Je kunt de patiënt dan een beter beeld geven van hoe het beloop van de ziekte eruit gaat zien. Om dit model op te stellen zijn waarschijnlijk 1500 patiënten nodig. Daar zijn we nog niet, maar aangezien steeds meer ziekenhuizen zich aansluiten bij onze studie, stijgt het aantal geïncludeerde patiënten steeds sneller. Wat dit onderzoek al wel heeft gebracht en nog steeds brengt, is plezier. Het is nog altijd erg leuk om te doen.”

Prospectief of retrospectief

“Dit hangt af van de doelstelling van een studie.”

Farmaceut als sponsor of een stipendium?

“Het liefst ben je niet afhankelijk van één partij en probeer je alle stakeholders bij een studie te betrekken en deze te laten financieren.”

Grote onderzoeksgroep of soloactie?

“Je hebt elkaar nodig bij onderzoek en het is belangrijk om een enthousiaste groep mensen om je heen te hebben.”

Academisch of perifere

“Ik heb bewust gekozen voor werken in een perifere ziekenhuis. Voor het publiceren van wetenschappelijk onderzoek heb je de academie vaak wel nodig. De huidige studie wordt beheerd door een stichting van alle betrokken reumatologen, werkzaam in zowel perifere als academische ziekenhuizen.”

Hoe bouw je een eCRF en database?

Om data te verzamelen, te hergebruiken of te delen met andere onderzoekers en centra, is het essentieel te kunnen beschikken over een database die goed is opgezet en veilig is. De structuur van een database wordt bepaald door de onderzoeksvraag en de bijbehorende analyses. Zodra de onderzoeksvraag goed is geformuleerd, bepaal je (al dan niet samen met de statisticus) wat voor type onderzoek je gaat doen en wat voor analyses bij je onderzoeksvraag passen. Kortom: wat ga je meten, wanneer ga je het meten en hoe ga je het meten? Het is dan ook raadzaam om vanaf deze fase hulp van een statisticus in te roepen. Elke dinsdag is een statisticus van het Erasmus MC in het ASz aanwezig (statisticus@asz.nl).

Vervolgens bepaal je hoe je data gaat verzamelen en opslaan. Hoe je dat kunt doen en waar je rekening mee moet houden, legt dr. Rosaline van den Berg in dit artikel uit.



Dr. Rosaline van den Berg

Dr. Rosaline van den Berg is trialcoördinator bij het Wetenschapsbureau van het Albert Schweitzer ziekenhuis.

Van onderzoeksvraag via eCRF naar database: Castor EDC

Na het formuleren van de onderzoeksvraag, bepaal je hoe je de (meet)gegevens wilt noteren en opslaan. Het noteren van gegevens gebeurt in een (e)CRF, het opslaan van data in een database. Hoe je het eCRF inricht is van invloed op de database die er achter hangt. Dit verschilt van systeem tot systeem. In het ASz hebben we voor eigen geïnitieerd onderzoek het datamanagementsysteem Castor EDC (Electronic Data Capture). Het is een online programma waarin eenvoudig en veilig data kunnen worden verzameld en opgeslagen. Dit gebeurt volgens de regels van Good Clinical Practice (GCP) (onder andere een audit trail) en de algemene verordening gegevensbescherming (AVG).

Om met Castor EDC te werken heb je geen programmeerkennis nodig. Het is aan te bevelen de instructievideo's en uitgebreide online handleiding goed te bekijken vóór je begint met bouwen van de database. Kijk hiervoor op <https://workshop.castoredc.com/> en <https://helpdesk.castoredc.com/>. Mocht je er toch niet uitkomen dan heeft Castor EDC een helpdesk, die je vraag binnen afzienbare tijd kan beantwoorden. Als aanvulling hierop bespreek ik in dit artikel een aantal punten, die ikzelf bij het bouwen van eCRF's en databases belangrijk vind, maar die niet zo duidelijk naar voren komen in de bestaande hulplijnen.

Vóórdat je begint

Check vóórdat je start met bouwen van je eCRF en database het volgende.

- Is er een bestaande database waar je jouw data mee wilt vergelijken of samenvoegen? Denk hierbij aan variabelennamen en coderingen die je gelijk wilt houden. In veel statistiekprogramma's kun

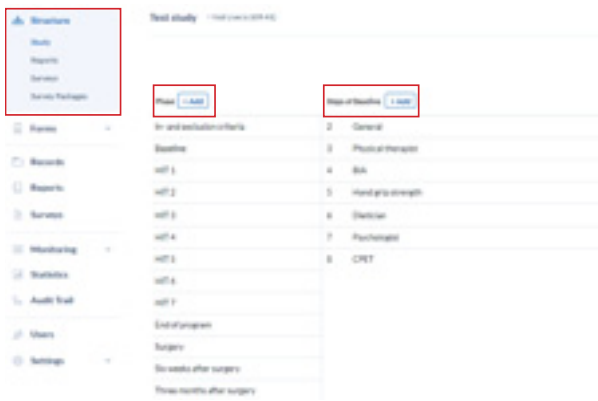
je de structuur van een database ombouwen en variabelen hernoemen en hercoderen, maar hoe beter je hier vóóraf over nadenkt en rekening mee houdt, hoe minder handelingen je achteraf hoeft uit te voeren. En dat leidt weer tot minder kans op fouten.

- Vraag bij collega's of zij al een opzet van een database hebben gemaakt, dat scheelt veel werk en bevordert standaardisatie van databases.
- Kijk in de form exchange van Castor EDC of de gevalideerde vragenlijst die je wilt gebruiken erbij staat (<https://forms.castoredc.com/>).

Een studie aanmaken in Castor EDC

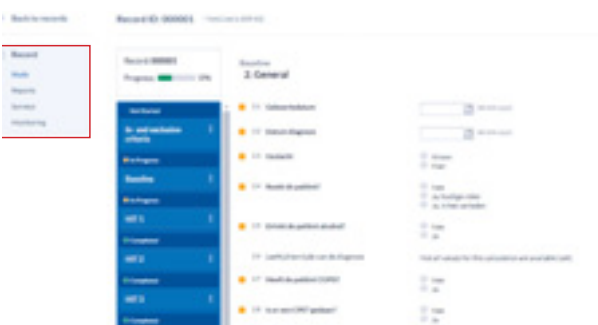
Nadat je een nieuwe studie hebt aangemaakt in Castor EDC, kun je drie verschillende delen bouwen, te weten 'study' (het eigenlijke eCRF), 'surveys' (vragenlijsten) en 'reports' (onder andere voor herhaalde metingen en Adverse Events).

Onder 'study' bouw je het eigenlijke eCRF met een vaste structuur, door visites (zogenoemde 'phases') aan te maken, met daarbinnen verschillende onderdelen (de zogenaamde 'steps'), en daarin variabelen (de zogenaamde 'fields'). **Zie figuur 1a.**



Figuur 1a: Voorbeeld van 'phases' met 'steps' binnen een 'study'.

Voor elke patiënt (record) die je aanmaakt in Castor EDC wordt de vaste structuur van de 'study' automatisch aangemaakt. **Zie figuur 1.b.**



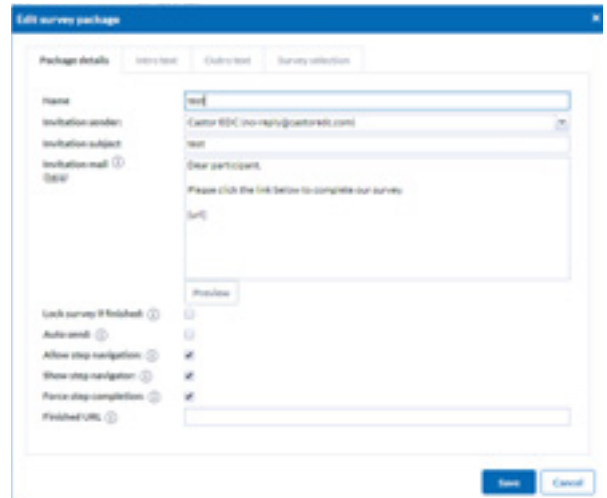
Figuur 1b: Vaste structuur van een 'study' automatisch gecreëerd voor elke aangemaakte record.

Onder 'surveys' maak je één of meerdere vragenlijsten aan. Net als bij 'study' werk je met steps en fields. **Zie figuur 2a.**



Figuur 2a: Voorbeeld van 'phases' met 'steps' binnen een 'survey'.

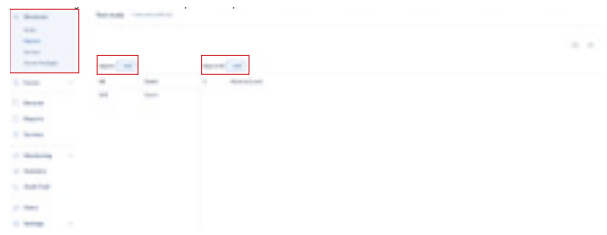
De vragenlijsten worden in een pakket (survey package) per e-mail aan de patiënt gestuurd. Dit pakket maak je zelf met één of meerdere vragenlijsten, de tekst voor de begeleidende e-mail, een introductie (zoals invulinstructies), en een afsluitende tekst. **Zie figuur 2b.**



Figuur 2b: Het bewerken van een 'survey package'.

Het verzenden van het pakket kan handmatig, volgens een vast patroon, op vaste momenten, of volgens bepaalde voorwaarden. Vult iemand liever vragenlijsten op papier in, dan print je de vragenlijsten vanuit Castor EDC en neem je later de gegevens over in Castor EDC.

'Reports' bouw je ook met steps en fields. **Zie figuur 3.** Reports behoren niet tot de vaste structuur, maar maak je per patiënt desgewenst en ongelimiteerd aan voor herhaalde data zoals Adverse Event-rapportages, medicatie en bijvoorbeeld herhaalde bloeddrukmetingen, maar bijvoorbeeld ook voor ongeplande visites.

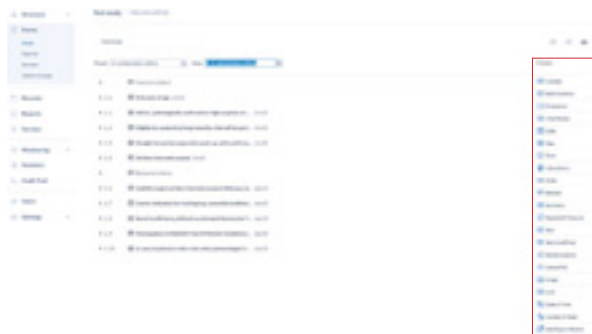


Figuur 3: Voorbeeld van een 'report' met 'steps'.

Type variabelen (fields)

Castor EDC biedt 21 type fields (variabelen), onder andere checkbox (meerdere antwoorden mogelijk), radio button (één keuzemogelijkheid), datum en numerieke variabelen. Met een remark-variabele (tekst die geen antwoord vereist) structureer je het eCRF. Met een summary-variabele vat je reeds verzamelde data elders uit het eCRF samen. Met een calculation-variabele bouw je formules op basis van reeds verzamelde data elders uit het eCRF.

Wees terughoudend met het gebruik van open tekst-variabelen en bedenk van tevoren goed wat je met informatie uit open tekst-velden kan en wil in je analyses. Voor de verschillende typen variabelen die Castor EDC biedt, zie **figuur 4**.



Figuur 4: De verschillende type variabelen die Castor EDC biedt.

Bij elke nieuwe variabele noteer je bij 'label' de vraag die je wilt stellen en bij 'variable name' de naam van de variabele. De variabelenaam komt in de database. Houd waar mogelijk een bepaalde structuur aan bij het toekennen van variabelenamen, omdat dit het analyseren van je data en het omzetten van je database naar een ander format (indien nodig) vergemakkelijkt. Denk hierbij aan het toekennen van dezelfde naam met een oplopend nummer als prefix (voorvoegsel) of suffix (achtervoegsel) voor bijvoorbeeld de vingerkootjes van de linkerhand (bijvoorbeeld MCPL_1, MCPL_2, MCPL_3 enzovoort).

Als je hetzelfde type variabele, met (ongeveer) hetzelfde label en mogelijk ook dezelfde antwoordopties meerdere keren wilt gebruiken, kun je de variabele kopiëren. De variabelenaam wordt ook automatisch gekopieerd, waardoor je alleen nog maar de prefix of suffix hoeft aan te passen.

Je kunt ook een gehele step of phase kopiëren. Dit is handig bij het aanmaken van meerdere follow-up visites, waarbij dezelfde variabelen uitgevraagd worden. Ken opnieuw gestructureerd variabele namen toe, met een prefix of suffix om het tijdstip of de visite aan te duiden. Het is ook mogelijk om variabelen alleen onder bepaalde voorwaarden te laten zien. Denk bijvoorbeeld aan vragen over zwangerschap die alleen bij vrouwen getoond moeten worden.

Exporteren

Houd er vóór je begint met bouwen rekening mee dat de export van een 'study' een ander format database oplevert dan de export van 'reports' of 'surveys'.

Castor EDC biedt verschillende export-opties (.csv, SPSS, Excel) die naast SPSS ook gemakkelijk in andere statistische programma's (SAS, Stata en R) te importeren zijn. Castor biedt keuze in wat je wilt exporteren: alle records of een gedeelte ervan, de gehele studie of een gedeelte ervan.

De export bestaat uit verschillende tabbladen (Excel) of verschillende files (.csv en SPSS):

1. 'study' data,
2. 'report' data (waarbij elk type report een apart tabblad of file heeft),
3. 'survey' data (waarbij elke vragenlijst én elk tijdstip/visite een apart tabblad of file heeft),
4. lijsten met alle variabelen (aparte tabbladen of files voor 'study', 'survey' en 'reports'),
5. field options (coderingen zoals ja=1 en nee=0),
6. comments (indien er commentaar gegeven is bij variabelen),
7. queries (indien er queries zijn aangemaakt bij variabelen).

De lijst met alle variabelen en de 'field options' tezamen vormen je codeboek.

De database van een 'study' is in wide format, oftewel één regel per record, waarbij meerdere visites (phases) achter elkaar staan. De database van een 'report' is in long format, oftewel één record kan meerdere regels (reports) hebben. Wees er alert op dat de volgorde van regels in deze database is gebaseerd op een achter de schermen toegekend random nummer. Dat is dus niet per se 'logisch' (bijvoorbeeld chronologisch). Houd er rekening mee dat je elk report zelf een naam moet geven en per report moet aangeven of het aan een bepaalde step gekoppeld is of niet.

Naast het exporteren van de data, biedt Castor EDC de mogelijkheid om de structuur te exporteren, met opnieuw de keuze in wat je wilt exporteren (gehele studie of een gedeelte ervan).

Importeren

Net zoals exporteren, kan importeren op twee niveaus: structuur en data. Het importeren van structuur is handig als je bijvoorbeeld ooit een vragenlijst hebt aangemaakt in Castor EDC, die je ook voor een andere studie wilt gebruiken. Als je data wilt importeren, kan dit alleen als je de variabelen die je wilt importeren hebt aangemaakt in Castor EDC. Houd er rekening mee dat bestaande data worden overschreven bij het importeren!

Vooraf testen

Maak één of meerdere test records aan en voer (fictieve) data in. Maak vervolgens een export van de data om te zien of de database aan je verwachtingen voldoet. Vraag ook aan collega's om eCRF, reports en vragenlijsten te testen en om de export te bestuderen, vóór je een studie live zet. In een studie die live is, kun je geen wijzigingen aanbrengen.

Tot slot

Als je vragen hebt of advies wilt, neem gerust contact op met het Wetenschapsbureau (wetenschap@asz.nl). Verder kun je voor nagevoeg alle fasen van je onderzoek de hulp van een statisticus invoeren. Elke dinsdag is een statisticus van het Erasmus MC aanwezig in het ASz, mailen kan natuurlijk ook: statisticus@asz.nl.

Effecten van een deferasirox interventieprogramma op de kwaliteit van leven van patiënten

Vijf collega's uit ons ziekenhuis deden onderzoek naar patiënten met hematologische aandoeningen zoals MDS, MPN en hemoglobinopathie, die met deferasirox behandeld worden of hiermee zouden starten. De onderzoekers wilden weten wat de effecten zijn van de verschillende vormen van deferasirox-behandeling op gastro-intestinale klachten en de kwaliteit van leven. In dit artikel doen ze verslag van hun onderzoek.



Het onderzoeksteam

Ingrid Steenis-Vonk BSc (Interne Geneeskunde/Hematologie), Rosaline van den Berg PhD (Wetenschapsbureau), Madeline Vaane-Boot MSc (Poliklinische apotheek), Mark-David Levin MD PhD (Interne Geneeskunde/Hematologie) en Peter E. Westerweel MD PhD (Interne Geneeskunde/Hematologie). Allen zijn werkzaam in het Albert Schweitzer ziekenhuis.

De achtergrond

Bloedarmoede (anemie) komt vaak voor bij patiënten met myelodysplastisch syndroom (MDS), myeloproliferatieve neoplasieën (MPN) en hemoglobinopathie, en wordt vaak behandeld met bloedtransfusies^{1,2}. Maar bloedtransfusies kunnen leiden tot ijzerstapeling in onder andere lever, hart en huid, met ernstige weefselschade en eerdere sterfte³ als gevolg. De ijzerstapeling kan worden tegengegaan door het ijzer weg te vangen met ijzerchelatietherapie, zoals deferasirox. Veel voorkomende bijwerkingen van deferasirox zijn misselijkheid, braken en diarree^{4,5}. Deze bijwerkingen zijn de belangrijkste reden van een slechte therapietrouw: ongeveer 50% van de patiënten staakt de behandeling binnen één jaar. Gastro-intestinale bijwerkingen kunnen worden verminderd door makkelijk uiteenvallende dispergeerbare tabletten (DT) al roerend in optimale suspensie te brengen⁶. Dit duurt echter drie minuten en dat is in de praktijk lastig. Daarom heeft de fabrikant van deferasirox een automatische mixbeker ontwikkeld om een optimale suspensie te creëren. Verder zijn in januari 2017 nieuwe tabletten met een filmlaagje - filmcoated (FC) tabletten – op de markt gekomen die helemaal niet meer geroerd hoeven te worden⁷.

Het onderzoek en de opzet

Dit onderzoek is opgezet om meer inzicht krijgen in de (ernst van) gastro-intestinale klachten en kwaliteit van leven (KvL) van patiënten met MDS, MPN en hemoglobinopathie die met deferasirox behandeld worden.

Transfusieafhankelijke patiënten van ≥ 18 jaar met MDS, MPN, hemoglobinopathie of een andere anemie, die tussen mei 2015 en november 2016 de hematologische polikliniek van het Albert Schweitzer

ziekenhuis (ASz) bezochten, werden uitgenodigd deel te nemen aan onze studie. Het ging om patiënten die reeds deferasirox DT gebruikten of ermee zouden starten in de nabije toekomst.

De patiënten kregen van een getrainde verpleegkundige instructies over het gebruik van de mixbeker en informatie over de bijwerkingen van de medicatie (het interventieprogramma). Na januari 2017 zijn alle patiënten overgestapt naar FC tabletten.

Om de KvL en de ernst van gastro-intestinale bijwerkingen te meten vulden patiënten de European Organization for Research and Treatment for Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)-vragenlijst¹² in vóór het gebruik van de mixbeker en vervolgens drie maanden na de start van het gebruik van de mixbeker, en één maand na de start van het gebruik van FC tabletten.

Uit de EORTC QLQ-30 kunnen functionele en symptoomschalen berekend worden, evenals de globale KvL. Een hoge score op een functionele schaal of KvL, geeft een hoge mate van functioneren of KvL weer. Normaalwaarden van KvL zijn gesteld op ≥ 75 . Een hoge score op een symptoomschaal geeft een hoge mate van symptomatologie/problemen weer. In deze studie hebben we de globale KvL en de symptoomschalen 'misselijkheid en braken', 'constipatie' en 'diarree' gebruikt.

Hoe hebben we de data geanalyseerd? De KvL en ernst van de gastro-intestinale klachten werden geanalyseerd met behulp van mixed model analyse. Dit deden we vanwege de herhaalde metingen en de mogelijkheid om patiënten met missende waardes toch mee te kunnen nemen. De patiënttevredenheid over het interventieprogramma werd geanalyseerd met behulp van beschrijvende statistiek.

De resultaten

In totaal werden 16 patiënten (n=3 MDS, n=3 MPN, n=3 hemoglobi-nopathie en n=7 met een andere soort anemie) geïncludeerd met een mediane leeftijd van 62 (range 21-77), zes van hen waren mannen. Van de 16 patiënten gebruikten er acht al deferasirox DT. Acht anderen waren chelator-naïef.

Deferasirox DT versus chelator-naïeve patiënten op baseline

Zoals verwacht ervaren chelator-naïeve patiënten op baseline minder ernstige symptomen van misselijkheid en braken, diarree en obstipatie, dan patiënten die al deferasirox DT gebruikten. Dit verschil was alleen statistisch significant verschillend met betrekking tot misselijkheid en braken (p=0,037). Hoewel de KvL hoger was bij de chelator-naïeve patiënten dan bij patiënten die al deferasirox DT gebruikten, was dit verschil niet statistisch significant.

Tabel 1

Effect op gastro-intestinale klachten en KvL. Scores zijn weergegeven in gemiddelden (standaarddeviatie).

N=8	Deferasirox DT	Deferasirox DT met mixbeker	Deferasirox FC tabletten
KvL	58,4 (6,8)¥	45,2 (6,5)	56,6 (10,9)
Misselijkheid en braken	48,4 (13,2)* ¥	29,8 (17,5)	10,2 (3,3)*
Constipatie	45,0 (15,8)	29,9 (18,7)	19,9 (12,5)
Diarree	37,1 (13,4)*	3,2 (19,5)*	15,2 (7,4)
N=8	Chelator-naïef	Deferasirox DT met mixbeker	Deferasirox FC tabletten
KvL	79,2 (5,9)¥	65,3 (4,3)	47,6 (13,2)*
Misselijkheid en braken	10,4 (7,0) ¥	23,6 (13,9)	13,0 (2,7)
Constipatie	0,32 (0)	13,2 (6,9)	0,16 (0)
Diarree	8,3 (5,5)	8,3 (5,3)	8,3 (5,5)

Onderste deel: chelator-naïef versus deferasirox DT met mixbeker versus deferasirox FC tabletten.

** statistisch significant verschil over de tijd (deferasirox DT versus deferasirox DT met mixbeker versus deferasirox FC tabletten) op p<0,05.*

¥ statistisch significant verschil tussen deferasirox DT gebruikers en chelator-naïeve patiënten op baseline op p<0,05.

Tabel 2

Effect op gastro-intestinale klachten en KvL. Scores zijn weergegeven in gemiddelden (standaarddeviatie).

N=16	Deferasirox DT met mixbeker	Deferasirox FC tabletten
KvL	56,1 (4,6)	59,4 (7,4)
Misselijkheid en braken	23,1 (11,2)	11,1 (2,8)
Constipatie	34,2 (11,8)	14,7 (8,5)
Diarree	19,9 (10,2)	22,1 (7,8)

Deferasirox DT met mixbeker versus deferasirox FC tabletten.

Deferasirox DT zonder mixbeker versus deferasirox met mixbeker versus deferasirox FC

De acht patiënten die al deferasirox DT gebruikten op baseline, hadden met het gebruik van deferasirox DT zonder mixbeker het meest last van misselijkheid en braken, diarree en constipatie. Al deze klachten namen af met het gebruik van de mixbeker (voor diarree statistisch significant minder klachten). Klachten van misselijkheid en braken, en constipatie namen vervolgens nog verder af met het gebruik van deferasirox FC tabletten (statistisch significant voor misselijkheid en braken).

De KvL was lager dan normaal, zowel tijdens behandeling met deferasirox DT met of zonder de mixbeker, als met FC tabletten (**zie tabel 1**).

Chelator-naïef versus deferasirox DT met mixbeker versus deferasirox FC

De acht chelator-naïeve patiënten hadden milde symptomen van misselijkheid en braken, en diarree (geen constipatie) op baseline. Misselijkheid en braken verergerden na het starten van deferasirox DT met mixbeker. Na de overstap naar FC tabletten verminderen deze klachten weer naar een vergelijkbaar niveau van vóór de start met deferasirox.

Ten opzichte van vóór de behandeling, bleken de symptomen van diarree niet beïnvloed door het gebruik deferasirox DT met mixbeker of FC-tabletten. Patiënten ervaarden alleen symptomen van constipatie door het gebruik van deferasirox DT met mixbeker en niet met FC tabletten.

De KvL was van een normaal niveau bij chelator-naïeve patiënten, maar nam statistisch significant af tijdens behandeling met deferasirox DT met mixbeker en nam nog verder af met het gebruik van FC tabletten (**zie tabel 1**).

Deferasirox DT met mixbeker versus deferasirox FC

Wanneer we alle patiënten (deferasirox DT gebruikers en chelator-naïeve patiënten) samen analyseerden (n=16) en keken naar de ernst van gastro-intestinale klachten na het overgaan van deferasirox DT met mixbeker op FC tabletten, zagen we dat misselijkheid en braken evenals constipatie afnamen. Diarree en KvL werden niet beïnvloed door FC tabletten (**zie tabel 2**).

Patiënttevredenheid

Een evaluatieformulier over ervaringen met het interventieprogramma werd door zeven patiënten ingevuld (vier van hen waren chelator-naïef). Zes van de zeven patiënten vonden de mixbeker nuttig. Alle patiënten waren tevreden met de instructies over het gebruik van de mixbeker en zouden de beker aanbevelen aan andere patiënten. Patiënten waardeerden het interventieprogramma met een rapportcijfer van 8,7.

Ontbrekende vragenlijsten

Er waren ontbrekende vragenlijsten vanwege uiteenlopende redenen: een overlijden, stoppen met de behandeling vanwege leverfunctiestoornissen, verwijzingen naar andere ziekenhuizen en stoppen met de mixbeker op eigen initiatief vanwege te veel bijwerkingen.

Discussie

In deze studie hebben we aangetoond dat de KvL afnam door behandeling met deferasirox in alle formules in vergelijking met de normaalwaardes van KvL. We hebben ook aangetoond dat patiënten die

behandeld werden met deferasirox DT zonder mixbeker, de meeste gastro-intestinale klachten hadden. Wanneer patiënten FC tabletten gebruikten, leken ze de minste gastro-intestinale klachten te hebben, maar dit bleef slechts bij een trend, waarschijnlijk vanwege het kleine aantal patiënten.

Beperkingen van de studie zijn het kleine aantal geïnccludeerde patiënten met een grote heterogeniteit en een waarschijnlijke responsbias voor de ingevulde vragenlijsten inclusief het evaluatieformulier. Immers, alleen patiënten die een positief effect van de mixbeker merkten hebben het evaluatieformulier ingevuld en dit is hoogstwaarschijnlijk van invloed geweest op de resultaten.

Conclusie

Bij patiënten behandeld met deferasirox in verschillende formules is de KvL verlaagd in vergelijking met normaalwaardes van de algehele bevolking, en gastro-intestinale klachten komen vaak voor. De inzet van een automatische mixbeker bij de klassieke formule of de deferasirox FC tabletten geven relatief de minste klachten. Het verminderen van gastro-intestinale bijwerkingen, bij voorkeur in combinatie met verpleegkundige begeleiding in de context van een interventieprogramma, kan naar verwachting de therapietrouw verbeteren en daarmee pathologische ijzerstapeling tegengaan.

Referenties

1. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007;31(Suppl 3)
2. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2008;112:1089-95
3. Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2006;91: 1588-90
4. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res.* 2010; 34: 1143-1150
5. Nolte F, Angelucci E, Breccia M, Gattermann N, Santini V, Vey N, et al. Updated recommendations on the management of gastrointestinal disturbances during iron chelation therapy with deferasirox in transfusion dependent patients with myelodysplastic syndrome - emphasis on optimized dosing schedules and new formulations. *Leuk Res.* 2015;39(10):1028-1033.
6. Novartis. 2016. Patiëntenbrochure met adviezen voor inname van Exjade (deferasirox) voor patiënten met bloedtransfusie-afhankelijke aandoeningen en chronische ijzerstapeling. Beschikbaar via: https://www.novartis.nl/sites/www.novartis.nl/files/Exjade_Patientenbrochure_nov-2016.pdf
7. Shah, NR. Advances in iron chelation therapy: transitioning to a new oral formulation. *Drugs Context.* 2017; 6:212502.

Kwaliteitshandboek met SOPs gebruiken

Binnen de vereniging van topklinische ziekenhuizen (STZ) houdt een werkgroep zich bezig met zogenoemde SOPs (Standard Operating Procedures) voor wetenschappelijk onderzoek. Deze procedures worden door de werkgroep up-to-date gehouden. In ons ziekenhuis hebben we de SOPs aangevuld met ASz-specifieke informatie.

De SOPs dienen als richtlijnen en hulpmiddel bij de uitvoering van klinisch wetenschappelijk onderzoek. De procedures zijn gebundeld in een Kwaliteitshandboek en onderverdeeld in zes categorieën. De SOPs zijn ook te vinden op de intranetpagina van de Wetenschapscommissie en ze komen beschikbaar in iProva.

In dit artikel geven we je uitleg over de verschillende procedures, hoe zijn ze opgebouwd en hoe kun je ze gebruiken.



Tamara Schaefer

Tamara Schaefer is kwaliteitsmedewerker wetenschap in het Albert Schweitzer ziekenhuis.

De onderverdeling

In de eerste twee categorieën - VC (voorbereiding centraal) en VL (voorbereiding lokaal) - staan SOPs die betrekking hebben op de voorbereiding van de start van een studie. De VC-SOPs gaan onder meer over het ontwikkelen van een protocol, het invullen van een ABR-formulier, de beoordeling door een METC en over het onderzoekscontract. VL-SOPs gaan onder meer over de toetsing van de lokale uitvoerbaarheid, het ASz-specifiek maken van een patiënten-informatieformulier, een initiatievisite en over de inhoud van studiedossiers. Verder zijn er SOPs in de categorie U (uitvoering). Deze procedures hebben betrekking op de uitvoeringsfase van het onderzoek. Ze gaan in op onder meer de identificatie, werving en pre-screening van proefpersonen, de informed consent-procedure, de dataverzameling en de ondersteunende diensten en monitoring bij de uitvoering van het onderzoek.

De SOPs in de categorie A (afsluiting) zijn van toepassing op onder meer archivering, maar ook op data-analyse en publicatie. De SOPs in de categorie O (organisatie) hebben betrekking op onder meer verantwoordelijkheden en scholing. In categorie X (extra) tot slot, staan procedures die niet specifiek onder één van de vorige categorieën vallen.

De opbouw per procedure

Iedere SOP is op dezelfde wijze gestructureerd: eerst wordt het doel weergegeven, dan volgt een kopje met afkortingen, definities en termen. In de meeste SOPs wordt hierbij verwezen naar een aparte lijst met afkortingen. Het kan prettig zijn de afkortinglijst bij de hand te houden tijdens het doornemen van een SOP. Vervolgens staat

omschreven wie waar verantwoordelijk voor is binnen het betreffende onderdeel. In een stroomdiagram wordt aangegeven waar in het proces van onderzoek de SOP van toepassing is. Dan volgt een beschrijving van de werkwijze voor het volgen van de procedure. Bij een enkele SOP is nog een onderverdeling in subkopjes. Onder het kopje archivering bijvoorbeeld, staat beschreven waar de specifieke documenten met betrekking tot die SOP gearhiveerd dienen te worden. Tot slot bevat het kwaliteitshandboek referenties en literatuur, en hebben veel SOPs nog één of meer bijlagen, met in sommige gevallen de beschrijving van een ASz-specifiek proces.

Tot slot

Niet iedere SOP is voor ieder type onderzoek van toepassing. In een Excel-bestand op de intranetpagina van de Wetenschapscommissie is terug te vinden bij welk type onderzoek welke SOP van toepassing is. Verder zijn SOPs onderhevig aan wijzigingen in processen en wet- en regelgeving. Daarom zullen ook de ASz-versies van de SOPs regelmatig worden herzien. Het Wetenschapsbureau ziet hierop toe. Input vanuit het werkveld wordt hierbij zeer op prijs gesteld en kan gericht worden aan wetenschaps@asz.nl.

Overzicht SOPs in het Kwaliteitshandboek

Vorbereiding Centraal

ASZ STZ SOP VC1	Ontwikkelen onderzoeksprotocol
ASZ STZ SOP VC2	Ontwikkelen proefpersoneninformatie / toestemmingsformulier (centraal)
ASZ STZ SOP VC3	Ontwikkelen Case Report Form (CRF)
ASZ STZ SOP VC4	Aanvraag EudraCT protocolnummer
ASZ STZ SOP VC5	Invullen ABR-formulier
ASZ STZ SOP VC6	Beoordeling toetsende commissie (centraal)
ASZ STZ SOP VC7	Aanmelding trialregister
ASZ STZ SOP VC8	Beoordeling amendement toetsende commissie (centraal)
ASZ STZ SOP VC9	Proefpersonen- en aansprakelijkheidsverzekering (centraal)
ASz STZ SOP VC10	Onderzoekscontract
ASz STZ SOP VC11	Data management plan*
ASz STZ SOP VC12	Monitoringplan

Vorbereiding Lokaal

ASZ STZ SOP VL1	Beoordeling raad van bestuur (lokaal)
ASZ STZ SOP VL2	Aanpassen proefpersoneninformatie / toestemmingsformulier aan lokale situatie
ASZ STZ SOP VL3	Initiatie visite
ASZ STZ SOP VL4	Studiedossiers (Investigator Site File / Trial Master File)
ASZ STZ SOP VL5	Beoordeling amendement raad van bestuur (lokaal)

Uitvoering

ASZ STZ SOP U1	Identificatie, werving en pre-screening proefpersonen
ASZ STZ SOP U2	Informed consent procedure
ASZ STZ SOP U3	Identificatiecode proefpersoon
ASZ STZ SOP U4	Screening / randomisatie procedure
ASZ STZ SOP U5	Dataverzameling en -management
ASZ STZ SOP U6	Studiemedicatie
ASZ STZ SOP U7	Ondersteunende diensten
ASZ STZ SOP U8	Melden van (Serious) Adverse Events
ASZ STZ SOP U9	Monitoren
ASZ STZ SOP U10	Audit
ASZ STZ SOP U11	Voortgangsrapportage

Afsluiting

ASZ STZ SOP A1	Afsluiting studie
ASZ STZ SOP A2	Archiveren studie
ASZ STZ SOP A3	Data-analyse
ASZ STZ SOP A4	Publicatie

Organisatie

ASZ STZ SOP O1	Verantwoordelijkheden research team
ASZ STZ SOP O2	Scholing research team
ASZ STZ SOP O3	Ontwikkelen, implementeren en beheren van SOP's

Extra

ASZ STZ SOP X1	Onderzoek met medische hulpmiddelen
ASZ STZ SOP X2	Niet-WMO plichtig onderzoek

Bijlage

ASZ STZ SOP B1	Lijst met afkortingen en definities ASz STZ SOPs
----------------	--

* Deze SOP is in ontwikkeling

Case report

Laboratoriumdiagnostiek helpt bij PNH-diagnose

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een zeldzame hematologische aandoening, die zich kan manifesteren met hemolytische anemie, trombose en leukocytopenie. De aandoening kent een breed scala aan klinische symptomen, zoals vermoeidheid (80%), dyspneu (64%), hemoglobinurie (62%), buikpijn (44%) en pijn op de borst (33%).

In dit artikel geven de auteurs uitleg over de aandoening en laten ze aan de hand van de casussen van twee patiënten met PNH zien hoe lastig het stellen van de diagnose is. Duidelijk wordt gelukkig ook dat laboratoriumdiagnostiek erg behulpzaam kan zijn. En - zo schrijven ze - denk bij een combinatie van abdominale pijn en onverklaarde hemolytische anemie altijd aan de mogelijkheid van PNH.



Naura Elias

Naura Elias is AIOS klinische chemie op de afdeling Klinische Chemie en Hematologie van het Albert Schweitzer ziekenhuis. Ze heeft op 1 december haar opleiding afgerond.

Medeauteurs

Karlijn Stouten (AIOS klinische chemie ASz), Eric Vermeer en Jurgen Riedl (Klinische Chemie en Hematologie ASz), Mark-David Levin (Interne Geneeskunde ASz), Frank Wolfhagen (Maag-Darm-Leverziekten ASz) en Matthijs Eefting (Interne Geneeskunde van het Beatrixziekenhuis in Gorinchem).

Referentiegegevens

Clinical Case Reports 2018 (1): 175-179

Correspondentie

Eric Vermeer: eric.vermeer@asz.nl

Inleiding

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) kan met jaarlijks één tot twee gevallen per miljoen inwoners in Nederland, een zeldzame aandoening worden genoemd. Het duurde meer dan een eeuw voordat de onderliggende oorzaak werd opgehelderd. PNH is een benigne hematologische aandoening en wordt veroorzaakt door een verworven genetische mutatie in de hematopoëtische stamcellen. Een PNH-kloon wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van een klonaal cluster van hematopoëtische bloedcellen (erythrocytaire en/of leukocytaire cellijn).

De belangrijkste klinische presentatie van PNH-patiënten bevindt zich in de derde decade met een mediane overlevingstijd van 22 jaar^[1]. In Nederland zijn momenteel 125 patiënten met een diagnose van PNH geregistreerd, maar dit wordt als een onderschatting beschouwd^[2]. PNH treedt ondanks het woord 'nachtelijk' niet alleen 's nachts op, maar kan ook geluxeerd worden door een operatie, infectie, sepsische shock, enzovoort. Oftewel bij alle situaties waar de activiteit van complement is toegenomen. Opvallend genoeg bestaat er een sterk verband tussen PNH en aplastische anemie (AA). Bij circa 70% van de AA-patiënten kan tevens een PNH-kloon aangetoond worden.

De ontwikkeling van PNH

Een PNH-kloon kan zich ontwikkelen nadat in de hematopoëtische stamcellen een somatische mutatie is opgetreden in het X-gebonden fosfatidylinositol glycaan proteïne A-gen (PIG-A). Op de hematopoëtische cellen bevinden zich meer dan twaalf verschillende soorten GPI-ankereiwitten, waaronder bloedgroepantigenen, adhesiemoleculen en eiwitten om de complementactivatie te reguleren. Mutaties van het PIG-A-gen interfereren met de vorming van glycosylfosfatidylinositol (GPI)-ankers en daarmee de binding van de CD55- en CD59-eiwitten aan GPI-ankers op het celmembraan^[3]. Beide GPI-gekoppelde eiwitten (CD55 en CD59) zijn betrokken bij de inactivering van de terminale route van de complementcascade^[4]. Zonder deze remming treedt er ongecontroleerde complementactivatie op met voortdurende hemolyse en dat is inderdaad een belangrijk symptoom van PNH^[4]. Meer in detail: CD55 remt C3-converterase waardoor extravasculaire hemolyse wordt voorkomen, terwijl CD59 betrokken is bij de remming van het complement-geactiveerde membraan (CAM) en intravasculaire hemolyse voorkomt^[3,5].

Trombose

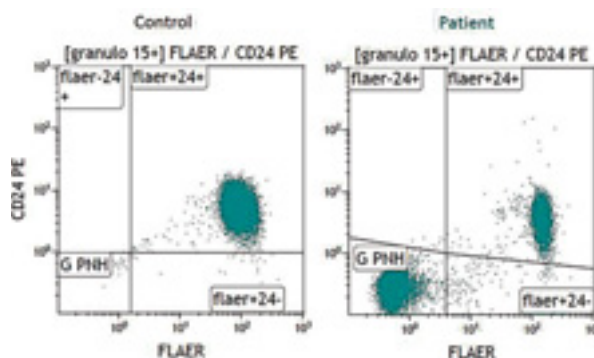
PNH-patiënten hebben een verhoogd risico op trombose, vooral bij een hoge PNH-granulocytenkloon > 50%. Bijna de helft van de patiënten ontwikkelt trombose, veneus en in mindere mate arterieel. Dit is de belangrijkste oorzaak van zowel complicaties als overlijden [6]. De grootte van de PNH-kloon correleert met het risico op het ontwikkelen van trombo-embolische complicaties, maar ook met de hoogte van het LDH. Omgekeerd voorspelt het optreden van een combinatie van hoog LDH, positieve hemolyseparameters, zoals verlaagd haptoglobine, reticulocytose en bilirubinemie en klinische symptomen als buikpijn, pijn op de borst, dyspneu en/of hemoglobinurie, het optreden van trombose [7]. Belangrijk om te vermelden is dat er ook trombose kan optreden bij PNH-patiënten met een kleine kloongrootte of een normaal LDH.

Het medicijn eculizumab

Bij een grote PNH-kloon > 50% is profylactische antistolling geïndiceerd. Corticosteroiden kunnen de anemie doen afnemen en hemolyse verminderen, maar zijn geen optie voor de langere termijn. In 2007 werd door het European Medicines Agency (EMA) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) het medicijn eculizumab (Solaris) goedgekeurd voor gebruik bij PNH-patiënten. Eculizumab is een zeer kostbaar medicijn dat intraveneus wordt toegediend en jaarlijks enkele honderdduizenden euro's kost. Het bestaat uit een gehumaniseerd monoklonaal anti-C5-antilichaam, een antistof dus tegen complementfactor C5, dat onderdeel is van de terminale complementroute. Behandeling met eculizumab geeft significante verbeteringen in zowel de kwaliteit van leven als de totale overleving, de hemolyse neemt af en last but not least het risico op het optreden van trombotische events wordt verlaagd [8]. In Nederland wordt de indicatie voor het toedienen van eculizumab gesteld door het PNH-expertpanel. Uiteindelijk kunnen patiënten alleen gecureerd worden na een beenmergtransplantatie, maar deze ingreep blijft gereserveerd voor patiënten die niet goed reageren op eculizumab.

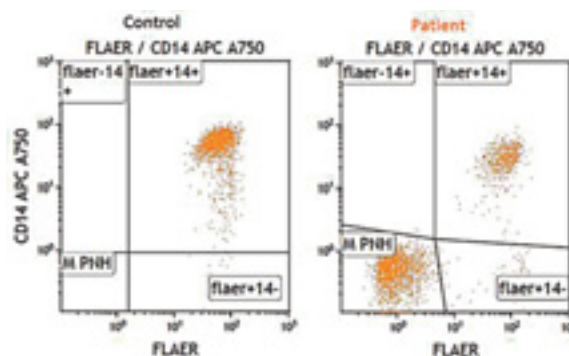
Diagnose stellen is lastig

De diagnose PNH kan een uitdaging zijn. Allereerst moet de clinicus aan PNH denken en daarnaast bestaan er geen simpele laboratoriumonderzoeken die de diagnose snel kunnen bevestigen of uitsluiten. Vroeger werd er in het laboratorium gebruik gemaakt van de zogenaamde Ham-test of zure hemolysinetest. Hierbij worden cellen aan een zuur milieu blootgesteld, waarbij in het geval van PNH-cellen sneller cellyse optreedt dan normale cellen, omdat GPI ontbreekt. Op dit moment zijn er betere diagnostische technieken voorhanden. Volgens de internationale PNH-richtlijn zijn complexe technieken als immunofenotypering (ander woord: flowcytometrie) noodzakelijk. Hierbij moet gebruik gemaakt worden van het fluorescent gelabelde antilichaam aerolysine (FLAER) op een vers perifeer bloedmonster [9]. Het FLAER-antilichaam bindt rechtstreeks de GPI-anker op het membraan van bloedcellen. Normaal gesproken is er in de immunofenotypering altijd sprake van FLAER-binding, maar bij PNH-patiënten juist niet. Op deze manier kan de aanwezigheid van een eventuele PNH-kloon op een zeer specifieke en gevoelige manier gedetecteerd worden [11]. Alhoewel de klinische relevantie van zeer kleine klonen onduidelijk is, kunnen met flowcytometrie zelfs klonen met een omvang van circa 1% worden aangetoond. Na het stellen van de diagnose PNH moeten patiënten regelmatig worden gecontroleerd met behulp van microscopische en flowcyto-



Figuur 1

Links: resultaten van de immunofenotypering (flowcytometrie) op een controlemonster dat CD24-binding op de granulocyten toont. Rechts: de patiënte beschreven in casus 1, waarbij de gedetecteerde PNH-kloon negatieve CD24-binding op de granulocyten vertoont. Als controle werd een willekeurig monster van een blanke patiënt met een hoog niveau van leukocyten gebruikt.



Figuur 2

Links: resultaten van de immunofenotypering (flowcytometrie) op een controlemonster dat CD14-binding op de monocytten toont. Rechts: de patiënte beschreven in casus 1, waarbij de gedetecteerde PNH-kloon negatieve CD14-binding op de monocytten vertoont. Als controle werd een willekeurig monster van een blanke patiënt met een hoog niveau van leukocyten gebruikt.

metrische diagnostiek voor follow-up van de evolutie van de PNH-kloon [10]. Bij stabiele ziekte is jaarlijkse monitoring afdoende. Echter, verandering in de klinische of hematologische parameters vereist een meer regelmatige monitoring [9].

De casus

In dit artikel wordt één patiënt uit het Albert Schweitzer ziekenhuis en één uit het Beatrixziekenhuis in Gorinchem beschreven. Het doel is te benadrukken dat een combinatie van bepaalde klinische symptomen en klinische chemieparameters een indicatie vormt om PNH op te nemen in de differentiaaldiagnose. In ons laboratorium hebben we in tegenstelling tot veel andere (perifere) ziekenhuizen de beschikking over de vereiste technieken om deze soms fatale aandoening vast te stellen of uit te sluiten. Een optimale en multidisciplinaire samenwerking tussen kliniek en laboratorium is in dit kader van groot belang.

Casus 1: vrouw, 23 jaar

Een 23-jarige vrouw met een blanco medische voorgeschiedenis werd op de SEH gezien vanwege bloedingen van het kaakbot na een ontsteking. Tijdens lichamelijk onderzoek vermeldde ze forse buikpijn. Bij laboratoriumonderzoek werd een anemie, een verhoogd aantal reticulocyten en verlaagd haptoglobine vastgesteld. Dit paste bij een hemolytische anemie. De directe Coombs-test was daarentegen negatief en sloot een auto-immuun hemolytische anemie uit. In Tabel 1 is te zien dat LDH en bilirubine sterk verhoogd waren, maar dat het aantal trombocyten en de globale stollingstijden (PT en APTT) zich binnen de referentie-intervallen bevonden. Een urinemonster testte positief voor hemoglobine (≥ 10 rode bloedcellen per hpf). Aanvan-

kelijk werd aan een trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) gedacht. Dit bleek onwaarschijnlijk vanwege het ontbreken van een significante hoeveelheid fragmentocyten in de bloeduitstrijk. Een G6PD-deficiëntie werd ook uitgesloten. Enkele uren later plaste de patiënte donkere urine uit wijzend op forse hematurie en daarom werd besloten de patiënt naar de hematologieafdeling te verplaatsen voor verder onderzoek en werd er gestart met prednison, vanwege vermoeden op een auto-immunologisch probleem. Vanwege de verdenking op een PNH, werd het laboratorium geconsulteerd waarna met immunofenotypering (gebruikte markers onder andere FLAER, de monocytmarker CD14 en de granulocyten-marker CD24) een grote PNH-kloon kon worden

Tabel 1**Laboratoriumuitslagen**

	Casus 1	Casus 2	na 2 maanden	Referentie-interval
Hemoglobine	6.4	6.2	6.5	7.5 – 10.0 mmol/L
Reticulocyten	3.6	n.b.	3.9	0.0 – 2.5%
Trombocyten	222 x 10 ⁹	248 x 10 ⁹	267 x 10 ⁹	150-400 x 10 ⁹ /L
PT	10	n.b.	n.b.	< 12 sec
aPTT	22	n.b.	n.b.	< 32 sec
Haptoglobine	< 0.1	n.b.	< 0.1	0.3 – 2.0 g/L
LDH	2399	1214	1183	< 250 IU/L
Bilirubine	53	12	8.5	< 17 μ mol/L
Ferritine	104	n.b.	13	20 – 150 μ g/L
Amylase	67	51	n.b.	<115 IU/L
Directe coombs	negatief	n.b.	negatief	negatief

*n.b. = niet bepaald

Tabel 2**Klinische indicaties voor het verrichten van PNH-diagnostiek**

Klinische indicaties voor diagnostiek naar PNH ^[9]	
1.	Intravasculaire hemolyse: anemie, hemoglobinurie, positieve hemolyse-parameters
2.	Onverklaarde hemolyse met bijbehorend: <ul style="list-style-type: none"> - IJzeregebrek, OF - Buikpijn of slokdarmkrampen, OF - Trombose, OF - Granulocytopenie en/of trombocytopenie
3.	Andere verworven Coombs-negatieve, geen-fragmentocyten, niet-infectieuze hemolytische anemie
4.	Trombose met ongebruikelijke kenmerken: <ul style="list-style-type: none"> - Ongewone sites <ul style="list-style-type: none"> o Intra-abdominaal: Budd-Chiari-syndroom o Intra-abdominaal anders: hepatisch, portaal, splenisch, eventueel vena cava o Intra-cerebraal o Huid - Tekenen van begeleidende hemolytische anemie - Onverklaarbare cytopenie
5.	Beenmerginsufficiëntie: <ul style="list-style-type: none"> - Verdenking of bewezen aplastische of hypoplastische anemie - Refractaire cytopenie met enkelijns dysplasie - Andere cytopenieën van onbekende etiologie na uitsluiting meest voorkomende oorzaken

gediagnosticeerd met een omvang van 74% in de populatie neutrofiële granulocyten (Figuur 1) en 60% in de populatie monocytten (Figuur 2). Hiermee was de diagnose PNH een feit en was de eerste crisis bij deze patiënte hoogstwaarschijnlijk uitgelokt door een kaakontsteking.

Beeldvormend onderzoek gaf verder geen aanwijzing voor tromboembolie. Na behandeling met een hoge dosis prednison verbeterde de toestand van de patiënte en kon ze worden ontslagen. Ondanks de aanwezigheid van risicofactoren zoals een sterk verhoogd LDH-niveau, paroxysmale buikpijn en een grote PNH-kloon, zijn bij deze patiënte gelukkig tot dusver geen trombo-embolische events waargenomen. De patiënte is doorverwezen naar het PNH-expertpanel in het Radboud Universitair Ziekenhuis in Nijmegen.

Casus 2: vrouw, 48 jaar

Een 48-jarige vrouw, eveneens met een blanco medische voorgeschiedenis, bezocht de MDL-arts met klachten van ernstige buikpijn gedurende de afgelopen vier maanden. Laboratoriumonderzoek liet een anemie zien en een sterk verhoogd LDH. Echo-abdomen liet geen afwijkingen zien terwijl bij colonoscopie een dubieus doorgemaakte ontsteking van de flexura sinistra werd geconstateerd. Het beeldvormende onderzoek gaf daarmee geen duidelijke verklaring voor haar aanvalsgewijze buikpijn. Twee maanden later presenteerde patiënte zich opnieuw bij de SEH met ernstige buikpijn. Ditmaal werd een acute pancreatitis vermoed, echter het normale amylase maakte deze diagnose onwaarschijnlijk. Verder viel in het lab een Coombs-negatieve hemolytische anemie op met wederom een sterk verhoogd LDH. Gastroscopie en een CT-abdomen waren niet-conclusief en suppletie met ijzer vanwege de aanwezige ferritrievende component (laag ferritine) resulteerde niet in een stijging van het hemoglobine. De patiënte werd doorverwezen naar de internist-hematoloog. Deze dacht aan een PNH en immunofenotypering toonde een PNH-kloon aan met een omvang van 60% in neutrofiële granulocyten en 50% in monocytten. Ook deze patiënte werd verwezen naar het Radboud Universitair Ziekenhuis in Nijmegen.

Discussie en conclusie

Zoals geïllustreerd met deze twee casussen, is de diagnose van PNH niet altijd direct te stellen. Vanwege het brede spectrum van niet-specifieke klinische symptomen, worden PNH-patiënten vaak door verschillende specialisten gezien voordat het hematologische probleem uiteindelijk voor het voetlicht komt. De hier beschreven patiënten hadden beiden als klacht forse buikpijn en dat is inderdaad het symptoom dat wordt gemeld bij 44% van de PNH-patiënten^[12]. De internationale richtlijn voor PNH beveelt als indicatie voor onderzoek naar PNH, meerdere klinische situaties aan. Hierbij hoort de presentatie van een onverklaarde Coombs-negatieve hemolytische anemie en/of de aanwezigheid van hemoglobinurie, zie daarvoor Tabel 2 [9]. De hier beschreven patiënten vertoonden ten minste één van de signalen, alhoewel niet direct aan PNH werd gedacht.

Samenvattend moet bij een combinatie van onverklaarde buikpijn en onverklaarde Coombs-negatieve hemolytische anemie, altijd gedacht worden aan de mogelijkheid van een PNH. Optimale samenwerking tussen aanvrager en klinisch laboratoriumspecialist kan de diagnose versnellen, aangezien het laboratorium de beschikking heeft over

flowcytometrie en in staat is PNH op een gevoelige, specifieke en snelle manier te diagnosticeren.

Tot slot adviseren wij de ontwikkeling van een algoritme of beslissingsschema op basis van klinische en laboratoriumparameters als nuttig hulpmiddel voor de vroege diagnose van PNH. Voor zover ons bekend, is een dergelijk algoritme of beslissingsschema op dit moment nog niet ontwikkeld.

Referenties

1. De Latour, R. P. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 112, 3099-3106 (2008).
3. Risitano, A. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the complement system: recent insights and novel anti-complement strategies. *Adv. Exp. Med. Biol.* 735, 155-172 (2013).
4. Parker, C. J. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2011, 21-29 (2011).
5. Parker, C. J. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2016, 208-216 (2016).
6. Hill, A., Kelly, R. J. & Hillmen, P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 121, 4985-96; quiz 5105 (2013).
7. Lee, J. W. et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int. J. Hematol.* 97, 749-757 (2013).
8. Hillmen, P. et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br. J. Haematol.* 162, 62-73 (2013).
9. Borowitz, M. J. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B. Clin. Cytom.* 78, 211-230 (2010).
10. Maciejewski, J. P., Rivera, C., Kook, H., Dunn, D. & Young, N. S. Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones. *Br. J. Haematol.* 115, 1015-1022 (2001).
11. Pu, J. J. & Brodsky, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin. Transl. Sci.* 4, 219-224 (2011).
12. Schrezenmeier, H. et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 99, 922-929 (2014).

PROMOTIELEVEN

Eigenlijk moet dit de een-na-laatste column zijn. De volgende illustreert de dag van de verdediging of de allerlaatste loodjes van de voorbereiding. Mijn plan is over een half jaar klaar te zijn. Al is dat misschien iets te positief, maar toch, een doel hebben werkt goed voor mij.

Afgelopen maand heb ik mijzelf maar eens goed toegesproken: nog een half jaar buffelen en dan afronden. Via de omgekeerde weg heb ik de motor weer opgestart. Ik ben gewoon maar het boekje in elkaar gaan zetten. Het ontwerp bedenken, lettertypen uitzoeken, stellingen bedenken vind ik echt heel leuk. Ineens werd het boekje iets heel persoonlijks.

Twee oud-collega's die mij goed kennen, heb ik gevraagd mij iedere week achter de broek te zitten en mee te denken. Op een positief kritische manier beschouwen we mijn manuscripten, mijn gedachten erover en de plaats die het inneemt (of niet) binnen de acute beroertezorg. Een deel van mijn stellingen is hiermee ontstaan. We hebben nagedacht over het krijgen van financiering voor dit promotieboekje. Ik heb hier nog geen zicht op en moet dit eens goed uitzoeken.

“

“Wat mij betreft ga ik eerst genieten van de onzichtbare last die er niet meer is.

De toekomst vult zich vast vanzelf in”

En dan de tijd erna, wat ga ik ermee doen? Die vraag krijg ik heel veel de laatste tijd. Wat mij betreft ga ik eerst genieten van de onzichtbare last die er niet meer is. De toekomst vult zich vast vanzelf in.

Al met al, wil het tot een promotiedag komen, dan zijn er nog een aantal belangrijke hobbels te nemen: afronden laatste manuscript, samenstellen van de commissie en afronden general discussion. Dit is waar ik de komende weken hard mee bezig zal zijn. Hopelijk voor de Kerst grotendeels afgerond!

Elles Zock



Elles Zock

Elles Zock is physician assistant op de afdeling Neurologie van het Albert Schweitzer ziekenhuis en doet promotieonderzoek. In deze column deelt ze het wel en wee van het promoveren met ons.



Gepromoveerd onderzoeker aan het woord

De goede traditie van onderzoek doen in de vakgroep Cardiologie

Rohit Oemrawsingh promoveerde op 27 juni jongstleden aan de Erasmus Universiteit, nadat hij met succes zijn proefschrift getiteld 'Coronary Vulnerability' had verdedigd. Rohit is opgeleid tot cardioloog in het Erasmus MC en tot interventiecardioloog in het Amphia ziekenhuis in Breda. Een zogenaamde AGIKO-constructie maakte het mogelijk om zowel voor de opleiding, als tussen verschillende opleidingsfasen in, in totaal vier jaar toegewijd onderzoek te doen onder begeleiding van professor Eric Boersma van de afdeling Cardiologie, Unit Klinische Epidemiologie van het Thoraxcentrum Erasmus MC. In deze periode behaalde hij ook een mastertitel in de klinische epidemiologie. De WASz-redactie sprak met Rohit over zijn proefschrift en de toekomst.

Rohit Oemrawsingh

Rohit Oemrawsingh werkt sinds 2018 als interventiecardioloog in het Albert Schweitzer ziekenhuis.

Afgelopen zomer verdedigde hij aan de Erasmus Universiteit met succes zijn proefschrift getiteld 'Coronary Vulnerability'.

Wat is het centrale thema van je proefschrift?

"Het proefschrift onderzoekt de mogelijkheden om het optreden van een hartinfarct in de toekomst te kunnen voorspellen met behulp van biomarkers uit het bloed én met nieuw ontwikkelde katheters, die invasief de mate van atherosclerose (plaque) kunnen weergeven in de vaatwand van de coronairen (kransslagaders)."

Je proefschrift is verdeeld in een aantal secties, wat waren de bevindingen van de eerste sectie 'Vulnerable Blood'?

"In de eerste artikelen uit het proefschrift beschrijven we de toegevoegde waarde van één enkele meting van serum biomarkers, zoals bijvoorbeeld CRP en Troponine, en het optreden van infarcten op de lange termijn, dit wil zeggen tussen de vier en tien jaar. Tegenwoordig

hebben patiënten met stabiel coronairlijden op groepsniveau een relatief laag risico op zogenaamde Major Adverse Cardiac Events (MACE), zoals dood of infarct (ongeveer 2-4 % op jaarbasis). Met deze éénmalig gemeten biomarkers echter, konden we binnen deze heterogene groep van patiënten met coronairlijden, subgroepen identificeren met een viervoudig verhoogd risico.”

Dat blijven dan wel voorspellingen op groepsniveau?

“Dat klopt. Als we een patiënt meedelen dat zijn risico op een infarct binnen vier jaar 38% is, dan weet hij feitelijk alleen nog maar dat hij echt een veel hoger dan gemiddeld risico heeft. Anderzijds is er ook 62% kans op een periode zonder MACE. Dit was dan ook de reden om te pogen de risicopredictie te individualiseren.”

Hoe hebben jullie dit gedaan?

“In de tweede sectie ‘Vulnerable Period’ wordt gepoogd de risico’s meer op het niveau van de individuele patiënt te voorspellen door middel van herhaalde biomarker metingen. Een belangrijk punt hierbij was, dat we ook rekening moesten gaan houden met het feit dat risico’s op het krijgen van een hartinfarct niet gelijkmatig over de tijd zijn verspreid. We merkten in de kliniek dat patiënten die zich met een

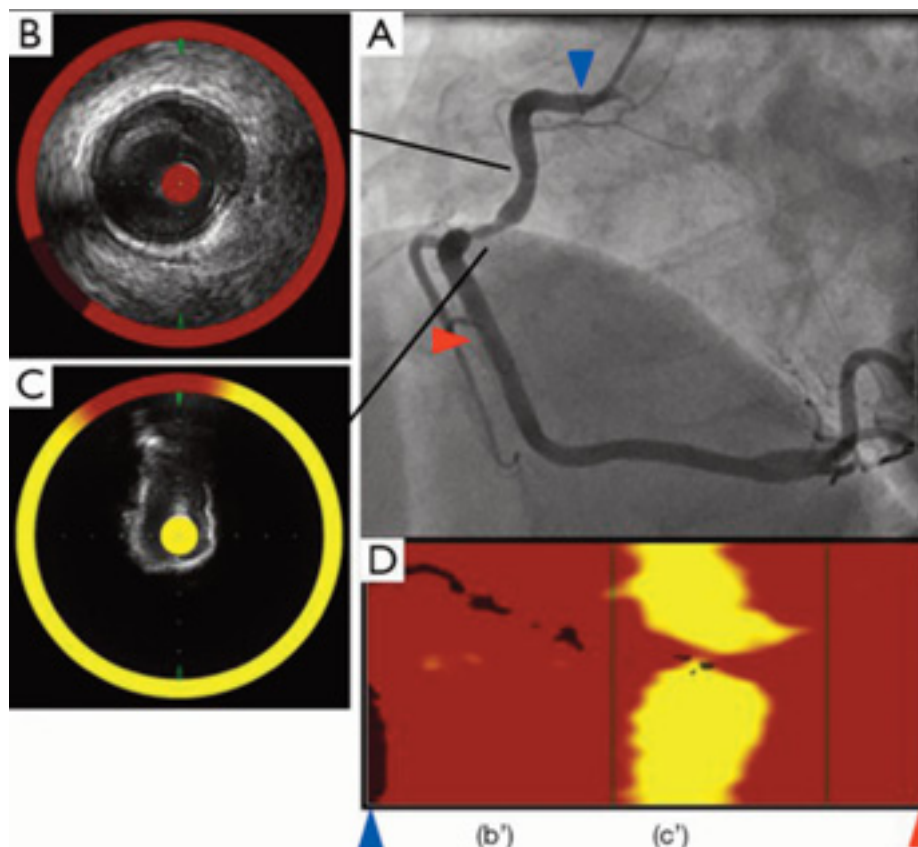
eerste infarct presenteerden, vaak aangaven de dagen of weken daarvoor al milde klachten te hebben gehad. Terwijl ze daarvoor altijd kerngezond waren.

Ten aanzien van de pathofysiologische mechanismen hadden we eerder al geleerd dat afsluitingen van de kransslagaders (leidend tot een infarct) het resultaat waren van een sluimerend proces van inflammatie van de atherosclerotische coronaire plaques, resulterend in een plaque ruptuur en thrombusvorming. Ook uit de thrombi die werden geaspireerd tijdens de acute infarctbehandelingen konden we opmaken dat ongeveer de helft daarvan voor een deel vers, maar voor een ander deel al vijf tot zeven dagen oud was. Kennelijk konden dus redelijk stabiele plaques in dagen tot weken ontaarden in instabiele plaques en infarctletsels.”

Duidelijk. Hoe gingen jullie vervolgens te werk?

“We zochten naar een modus om die dynamiek van vasculaire inflammatie, endotheel dysfunctie, thrombose en ischemie bij de individuele patiënt in kaart te brengen. Aangezien je veranderingen alleen met herhaalde metingen in beeld kunt brengen, betekende dat dus heel veel biomarker-metingen.

We ontwierpen daarom een prospectieve, observationele biomarker-



Lipid core detectie door near-infrared spectroscopy

Panel A toont een rechter coronair arterie zoals wordt afgebeeld tijdens een routine hartkatheterisatie. Daarbij is wel een vernauwing in het lumen zichtbaar, maar is er weinig duiding van de compositie en architectuur van de atherosclerotische plaque. Panels B en C tonen een cross-sectie van het vat. Cholesterol wordt daarbij in het geel weergegeven. De hoeveelheid cholesterol kan gekwantificeerd worden in een zogenaamde Lipid Core Burden Index (LCBI). Panel D toont de totale pullback tussen de rode en blauwe pijl in de rechter coronair arterie, waarbij de x-as de lengte van het gescande segment aangeeft en de y-as de circumferentie van het bloedvat van 0-360 graden. Een hogere LCBI is geassocieerd met een hogere kans op een hartinfarct en overlijden.

studie, genaamd BIOMArCS, die in 19 Nederlandse centra heeft gelopen. Aan 844 infarctpatiënten is gevraagd om gedurende één jaar 17 bloedmonsters af te geven. Bij de follow-up aan het einde van het eerste jaar, had een deel van hen wederom een infarct gehad en konden we dus de biomarkermonsters voorafgaand aan dat nieuwe infarct vergelijken met hen die geen infarct hadden gehad. Dit was een unieke onderzoeksopzet, waarbij voor het eerst biomarkermonsters verzameld werden in de nog asymptomatische periode kort voor een infarct. Hiermee beoogden we dus individuele risico predictie op een termijn van weken, in plaats van jaren zoals eerder beschreven in sectie 1.

De keerzijde was dat dit een extreem arbeidsintensieve en belastende studie was. Ik ben in mijn eentje drie jaar bezig geweest om het project op al die 19 verschillende cardiologieafdelingen en algemeen klinisch chemische laboratoria gestart te krijgen. En toen moesten we nog beginnen. Elke patiënt is bij elk van die bloedafnamemomenten gezien door een research verpleegkundige. Samen hebben we een biobank van ongeveer 14.000 aparte bloedsamples gebouwd.

BIOMArCS resulteerde in een fraaie publicatie in *Circulation*, waarin we konden vermelden dat patiënten met stabiel verhoogde Troponine en NT-proBNP-waarden, en patiënten die asymptomatische CRP en Troponine pieken toonden, een hoger risico hadden op MACE. Intussen bouwen verschillende promovendi door op deze data."

Je legt ook een verband tussen biomarkers en plaquekenmerken, hoe zit dat?

"BIOMArCS was een zwaar onderzoeksprotocol, zowel voor de studiepatiënten als voor de deelnemende centra. De inclusie liep daarom gestaag en ik zocht naar andere mogelijkheden om verder onderzoek te doen en te publiceren. Op het hartkatheterisatielaboratorium van het Erasmus MC werden in diezelfde tijd nieuwe katheters ontwikkeld en onderzocht. We vonden daarbij inderdaad mooie associaties tussen de biomarkers in het bloed en de mate en structuur van de atherosclerotische plaques gemeten met de katheters, welke zijn beschreven in sectie 3 genaamd 'Vulnerable Plaque'.

Ook bleek het voor het eerst mogelijk om door middel van deze nieuwe katheters met behulp van lichtde hoeveelheid cholesterol monohydraat en esters in de vaatwand te meten. We kwantificeerden dat in een zogenaamde Lipid Core Burden Index (LCBI). En hadden met een relatief klein cohort van 201 patiënten in december 2014 een wereldwijde primeur, toen we aantoonde dat de mate van cholesterol in een segment van de coronairen zonder duidelijk zichtbare vernauwing, toch prognostisch relevant was. Mensen met bovengemiddelde LCBI-waarden hadden een viervoudig verhoogd risico op MACE! We hebben daarom specifiek nog de IBIS-3 studie opgezet waarin we onderzochten of we de plaque konden stabiliseren door één jaar lang hoog intensiteits statine-therapie te geven en daarna wederom de plaques te meten (beschreven in sectie 4 van het proefschrift onder de titel 'Intervention studies')."

Wat zijn je toekomstplannen qua onderzoek?

"Ik ben de vakgroep cardiologie dankbaar voor het feit dat ik vanaf het begin van mijn aanstelling in het ASz ook onderzoekstijd heb gekregen. Dat past overigens in de goede traditie van onderzoek doen binnen deze vakgroep, zowel op het hartkatheterisatielaboratorium als daarbuiten. Mijn persoonlijke doel is om zelf klinisch toepasbaar, investigator-initiated onderzoek op te zetten. Ik heb met mijn bagage uit de klinische epidemiologie en affiniteit met intracoronaire beeldvormingstechnieken, al enkele concepten uitgewerkt. Het komende jaar moeten deze plannen geconcretiseerd worden en zal ik op zoek moeten naar financiering voor een promovendus om deze projecten ook daadwerkelijk in gang te zetten. Het zou geweldig zijn om over drie tot vijf jaar een promovendus, op basis van onze eigen wetenschappelijk output uit Dordrecht, te kunnen laten promoveren aan de Erasmus Universiteit."

Verder lezen?

Een digitale versie van het proefschrift is te vinden op <https://repub.eur.nl/pub/116703>

ROME WERD OOK NIET IN EEN DAG GEBOUWD

Af en toe gaan er dagen of weken voorbij dat ik het idee heb dat ik geen steek verder kom. Je begint ergens aan met het motto 'doe ik even' om daar vervolgens drie dagen aan kwijt te zijn.

Zo was ik vorige week de hele week bezig met een script voor mijn dataset. Ja, het klinkt saai, maar dat valt eigenlijk best mee. Op woensdagmiddag loop ik vast, omdat het programma een error geeft, altijd weer een uitdaging. Error gegoogled, nog steeds geen idee, script herschreven, programma opnieuw opgestart, computer opnieuw opgestart, script nogmaals herschreven, weer een andere error. Nadat ik van alles heb geprobeerd blij ik gewoon een typefout te hebben gemaakt, klassieke fout! Na een aantal soortgelijke voorvallen is de week zo voorbij, maar is het nog steeds niet af. Inmiddels droom ik over errors en variabelen, maar misschien moet ik na het weekend weer met een frisse blik verder.

“

"Inmiddels droom ik over errors en variabelen"

Op zondag heb ik dienst, weer eens wat anders dan datamanagement. Het begint rustig, maar al snel gaat mijn sein af: er komt een patiënt aan met mogelijk een herseninfarct. Na een blik op de patiënt vermoed ik op basis van het klinische beeld, dat dit inderdaad een groot herseninfarct is op basis van een occlusie in een van de grote cerebrale bloedvaten. De patiënt heeft een forse afasie, een afhankende mondhoek en een volledige verlamming van de rechterlichaamshelft. De scan bevestigt mijn vermoeden, een occlusie in de carotistop. Een groot herseninfarct, maar gelukkig komt de patiënt in aanmerking voor trombectomie, binnen een half uur na binnenkomst kan de interventie radioloog de behandeling starten.

De trombectomie goed is gegaan, de occlusie is opgeheven. Bij de herbeoordeling herken ik de patiënt bijna niet meer, ze groet me en vertelt dat het al een stuk beter gaat, ze kan rechts weer goed bewegen en ook de spraak is bijna volledig hersteld.

Op maandag zit ik weer achter mijn computer, de patiënt van gisteren mag vandaag naar huis. Uiteindelijk zijn het toch deze patiënten waar we het voor doen en waar het om gaat: door herkenning van deze patiënten in de ambulance kunnen we sneller starten met de trombectomie en dit vergroot de kans op herstel.

En weer terug naar mijn onderzoek, over de voortgang mag ik dus echt niet klagen. De inclusies zijn inmiddels beëindigd, dus de eerste mijlpaal is bereikt. En mijn script, dat komt echt wel af, misschien wel deze week! Onderzoek doen kost nou eenmaal tijd en naar het schijnt werd Rome ook niet in een dag gebouwd

Martijne Duvekot



Martijne Duvekot

Martijne Duvekot is arts-onderzoeker op de afdeling neurologie van het Albert Schweitzer ziekenhuis en doet promotieonderzoek. In deze column deelt ze het wel en wee van het promoveren met ons.

Een analyse van een 50-uur durend flashmob-onderzoek naar de wensen van de acute patiënt

'What matters to you?'

Jan Draaijer verrichte samen met zijn collega's van de intensive care, interne geneeskunde, anesthesiologie en KV&I onderzoek naar wat intensive care patiënten het meest ter harte gaat. Dit onderzoek zet de patiënt duidelijk centraal en heeft de posterprijs gewonnen. Jan doet hierover verslag van.

Introductie

Een van de prioriteiten bij het verbeteren van de kwaliteit van de zorg, kan behaald worden door de zorg meer patiëntgericht te maken⁽¹⁾. In de huidige acute geneeskunde wordt vooral gekeken naar de medische diagnose en de behandeling daarvan. In deze setting wordt er dan ook met name gesproken óver de patiënt en niet mét de patiënt⁽²⁾. Deze focus op het medische aspect zorgt ervoor dat er vaak niet gekeken wordt naar de wensen van de patiënt, diens normen, waarden en voorkeuren. Het biedt ook weinig ruimte voor de patiënt en de betrokken familie om mee te beslissen in het behandelplan, waarin toegewerkt kan worden naar dat wat voor de patiënt belangrijk is⁽³⁾. De focus van een arts ligt bijvoorbeeld bij het behandelen van een infectie, terwijl de focus van een patiënt wellicht meer ligt bij de vraag of hij de daaropvolgende week weer aan het werk kan. Deze kloof in communicatie kan leiden tot slecht geïnformeerde patiënten, artsen en suboptimale zorg⁽³⁾. Er zijn onderzoeken waarin is gebleken dat een behandelplan kan veranderen wanneer een patiënt actief betrokken en geïnformeerd wordt over de mogelijkheden, risico's en uitkomsten van bepaalde behandelingen^(4,5). De focus verplaatsen naar wat echt belangrijk is voor de patiënt kan voor betere uitkomsten en patiënttevredenheid zorgen, omdat het verder kijkt dan slechts de ziekte van de patiënt en omdat het bijdraagt aan betrokkenheid waarin de patiënt centraal staat^(6,7).

Doelstelling

Het doel van dit onderzoek was tweeledig. Ten eerste werden inzichten verkregen in wat voor de acuut opgenomen patiënt in ons ziekenhuis het meest belangrijk is. Ten tweede werd onderzocht of de communicatie tussen patiënt en arts adequaat genoeg verloopt om deze eerstgenoemde inzichten te achterhalen.

Methode

In het Albert Schweitzer ziekenhuis (ASz) werden gedurende een inclusieperiode van 50 uur tussen 14-11-2018 en 16-11-2018 alle acuut opgenomen, niet chirurgische, patiënten geïncludeerd in de studie. Deze patiënten werden vervolgens benaderd waarbij na het afnemen van informed consent, een vragenlijst werd afgenomen. Deze vragenlijst verschaftte informatie over de baseline-karakteristieken. Verder werd de patiënt gevraagd wat op dat moment voor hem of haar het meest belangrijk was én of hij of zij dacht dat de behandelend arts hiervan op de hoogte was. Deze resultaten werden gebruikt voor een descriptieve analyse. Dit onderzoek in het ASz was

onderdeel van een internationaal multicenter onderzoek genaamd GPS@Acute: 'Giving Patients a Say for directions of Acute Care Flashmob'.

Resultaten

Gedurende de inclusieperiode van 50 uur waren er 76 patiënten opgenomen die in aanmerking komen voor deelname aan de studie, 24 patiënten werden geëxcludeerd wegens onder andere lost-to-follow-up of geen verkregen informed consent. Uiteindelijk bleven er 52 patiënten over voor deelname aan de studie. Er waren 24 vrouwen geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar en 28 mannen met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar.

Aspecten die het meest belangrijk waren voor de patiënten zijn emotionele ervaringen (54%), fysieke en mentale capaciteiten (50%), dagelijkse activiteiten (31%), relaties (25%), principes/normen/waarden (19%) en bezittingen (4%). Hierbij dacht 64% van de patiënten dat de arts hier ook van wist. Echter, 14% dacht dat de arts er niet vanaf wist, maar een andere zorgprofessional zoals een verpleegkundige wel, 22% dacht dat niemand ervan af wist.

Conclusie

De belangrijkste aspecten voor patiënten zijn emotionele ervaringen, en fysieke en mentale capaciteiten. Bij meer dan een derde van alle patiënten lijkt er daarbij een kloof te bestaan, de wensen van de patiënt zijn niet bekend bij de arts.

Door de behoeftes van de patiënt bij opname optimaal te inventariseren kunnen we de mogelijkheid creëren waarin we betere zorg gericht op de individuele patiënt kunnen leveren. De focus verplaatsen naar wat echt belangrijk is voor de patiënt, kan voor betere uitkomsten en patiënttevredenheid zorgen omdat het verder kijkt dan slechts de ziekte van de patiënt en bijdraagt aan betrokkenheid waarin de patiënt centraal staat^(6,7).

“What matters to you?” An analysis of a 50-hour flashmob study regarding the acute patient’s wishes

J Draaijer¹, MD, D Muljadi¹, MD, G Kuijpers-Visser⁴, RN, S Maaskant², MSc, B Ates⁴, MD, I Steenis-Vonk², MSc, W Walther³, MSc, M van Maurik³, MSc and RKL So^{1,3}, MD.
 1Department of Intensive Care, 2Department of Internal Medicine, 3Department of Quality, Safety & Innovation, 4Department of Anesthesiology, Albert Schweitzer Hospital, Dordrecht, The Netherlands.

Objectives

The aim of this study was both to gain insight into what matters most to patients who are acutely admitted to our hospital and to determine if communication between the patient and doctor covers what is most important to the patient.

Background

Current acute medical practice focuses strongly on the medical diagnosis and treatment of the medical condition. Focussing more on what actually matters to patients may lead to better outcomes and patient satisfaction because it goes beyond the ‘sick role’ of the patient and contributes to patient involvement (Kebede, 2016).

Methods

All acute, non-surgical, adults patients admitted to our hospital during a 50-hour timeframe from 14-11-2018 to 16-11-2018 were included in this study. A questionnaire was taken after informed consent was given. The results were used for descriptive analysis.

This study is part of an international multicenter study, named GPS@Acute: ‘Giving Patients a Say for directions of Acute Care Flashmob ‘

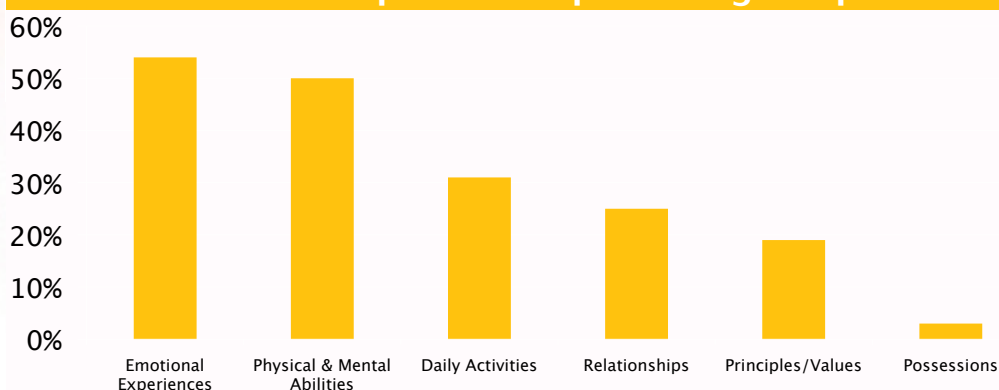
Results – Inclusion

During the 50-hour time frame 76 eligible patients were admitted to our hospital, of which 4 patients were lost to follow up. Twenty patients did not participate due to various reasons. Finally, 52 patients were enrolled in this study: 24 female (mean age 68 years) and 28 male (mean age 66 years).

Results – Does the doctor know?

64 percent of the patients thought the doctor knew what matters most to them, whereas in 14 percent of the patients the doctor did not know but a nurse or another health care professional did. In the remaining 22 percent of the patients no one knew what mattered most to the patient.

Results – Factors important to percentage of patients



Conclusion

Issues that matter most to patients during acute admission include emotional experiences (e.g. empathy of the doctor) and abilities (physical and mental capacities or skills). In more than a third of the cases a potential gap in communication between patient and medical doctor exists with regards to the preferences of the patient.

Nieuwe stipendia

We stellen in dit artikel de onderzoekers aan je voor die een stipendium hebben gekregen. Ze beschrijven kort de studie waarvoor ze de toelage gekregen hebben en ook, hoe ze het stipendium-geld gaan inzetten.

OPTI-MS Raiann - Real time artificial intelligence aided novel MS lesion detection.

Carine Martins Jarnalo

Multiple Sclerose (MS) is een invaliderende neurologische ziekte, waarbij het zenuwstelsel wordt aangevallen (waarschijnlijk door het eigen lichaam). De aangevallen plekken (laesies) zijn zichtbaar op een MRI van de hersenen. Daarom krijgen MS-patiënten regelmatig een MRI van de hersenen met intraveneus contrasttoediening (gadolinium).

Recent is ontdekt dat dit gadolinium in de hersenen kan stapelen. Dit gebeurt in ergere mate bij patiënten die in hun leven meer gadolinium toegediend hebben gekregen. De gevolgen hiervan zijn nog niet bekend, maar het is aan te bevelen om het gebruik hiervan zoveel mogelijk te beperken. Er is een toegevoegde waarde van contrasttoediening bij MS-patiënten, in het geval er een nieuwe laesie is ten opzichte van de vorige MRI-scan. Het is niet haalbaar om tijdens het scannen, de radioloog de scan te laten beoordelen, om vervolgens de beslissing te nemen om wel of geen contrast toe te dienen.

Het bedrijf Quantib is nu bezig een programma te ontwikkelen met behulp van Artificial intelligence. Hiermee is het mogelijk tijdens een MRI-scan te zien of er een nieuwe laesie is of niet. Met retrospectieve data gaan we nu vergelijken, hoe goed het programma dit doet ten opzichte van de beoordeling door twee radiologen. De resultaten van ons onderzoek zullen helpen bij de vraag of het in de toekomst mogelijk is om met dit programma de hoeveelheid contrasttoediening drastisch te verminderen.

In samenwerking met neurologie (Janet de Beukelaar), klinische fysica (Dennis Dickerscheid) en statistiek (Joost van Rosmalen), gaan we (Marije van de Paardt en Carine Martins Jarnalo) de sensitiviteit en specificiteit van dit Artificial intelligence-programma testen.

Wij zijn enorm blij met dit stipendium. Het zal ingezet worden om Marije (AIOS radiologie) een deel van haar opleidingstijd aan dit onderzoek te besteden. Een verpleegkundige van de neurologie zal verschillende gegevens invoeren in een database. Verder kunnen de onderzoekers een cursus epidemiologie volgen aan het Erasmus MC en ten slotte kunnen de resultaten gepresenteerd worden op een internationaal congres.

Carine Martins Jarnalo

Carine is radioloog in het Albert Schweitzer ziekenhuis



Overleving van patiënten met chronische lymfatische leukemie

Lina van der Straten

Het stipendium is aangevraagd voor het analyseren van de incidentie en relatieve overleving van patiënten met chronische lymfatische leukemie in Nederland.

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is de meest voorkomende en gediagnosticeerde vorm van leukemie bij volwassenen in de Westerse wereld. Onder meer door de verbetering van medische zorg is er in de afgelopen decennia een geleidelijke verbetering van de levensverwachting ontstaan. Tegelijkertijd heeft dit ook bijgedragen aan de toename van incidentie en prevalentie van CLL. Diagnostische procedures zijn verfijnd, waardoor een verhoogde detectie van CLL in een vroeg stadium mogelijk is. Bovendien is het therapeutisch arsenaal van CLL snel geëvolueerd met verbeteringen in ondersteunende zorg en risico-gecorrigeerde therapie. Nog belangrijker is de komst van purine-analogen, anti-CD20-middelen, kinase-remmers en anti-apoptotische middelen. Ondanks de aanzienlijke vooruitgang in diagnose, prognostificatie en behandeling van CLL gedurende de laatste decennia, is het niet bekend hoe dit de overleving van patiënten beïnvloedt.

Het doel van de populatie-gebaseerde studie waar ik aan werk, is het bestuderen van trends in korte en lange termijn oversterfte van CLL-patiënten ten opzichte van de algemene Nederlandse bevolking over een periode van 28 jaar. Voor deze analyse wordt het Nederlands Kanker Register gebruikt. Alle patiënten gediagnosticeerd met CLL in de periode van 1989 tot 2016 zullen uit dit register geïnccludeerd worden. Patiënten zullen verdeeld worden over vier leeftijdscategorieën (18-59, 60-69, 70-79 en ≥ 80) en vier categorieën op basis van diagnosejaar (1989-1995, 1996-2002, 2003-2008 en 2009-2016). Leef-tijd-gestandaardiseerde incidentie zal berekend worden voor de totale populatie en gestratificeerd naar geslacht. Relatieve overleving wordt gebruikt als ziekte-specifieke uitkomst en omvat de overleving van CLL-patiënten gecorrigeerd voor de hedendaagse Nederlandse bevolking. De 5 en 10-jaars relatieve overlevingsratio zal berekend worden per leeftijdscategorie en diagnosejaarcategorie. Multivariabele modellen zullen toegepast worden om het effect van geslacht, leeftijd, diagnosejaar en belaste oncologische voorgeschiedenis te bestuderen.

Lina van der Straten

Lina is promovenda op afdeling Interne Geneeskunde, Hematologie, van het Albert Schweitzer ziekenhuis



De haalbaarheid van een prehabilitatie-programma

Maaïke Scholten-Bakker

Het stipendium is aangevraagd voor een onderzoek naar de haalbaarheid van een prehabilitatie-programma, voorafgaand aan anatomische longresectie bij patiënten met longkanker.

Binnen het ASz worden jaarlijks ongeveer 60-70 patiënten met longkanker geopereerd door middel van anatomische longresectie. Wereldwijd is veel onderzoek gedaan naar de factoren die van invloed zijn op herstel na een operatie. De zorg in de periode rondom de operatie (perioperatieve zorg) blijkt een belangrijke rol te spelen. De afgelopen jaren heeft het ASz hard gewerkt om de perioperatieve zorg voor patiënten met longkanker die een anatomische longresectie ondergaan, te optimaliseren. Volgende stap is om patiënten voorafgaand aan de operatie een prehabilitatie-programma te laten doorlopen.

Prehabilitatie heeft als doel om de conditie van de patiënt zo goed mogelijk te krijgen voor de operatie. Hiervoor kunnen verschillende therapieën gegeven worden, zoals fysieke training, voedingsadvies en mentale ondersteuning. Dat prehabilitatie effectief is bij patiënten met darmkanker is al bekend uit eerder onderzoek. Of prehabilitatie ook zinvol is bij patiënten met longkanker die een anatomische longresectie ondergaan, is nog niet onderzocht in Nederland. We willen onderzoeken of het haalbaar is om een prehabilitatie-programma op te stellen voorafgaand aan anatomische longresectie bij patiënten met longkanker én of het programma leidt tot verbetering van de fysieke conditie.

Een multidisciplinair team binnen het ASz is betrokken bij het opzetten van het prehabilitatie-programma. Het team bestaat uit onder anderen longchirurgen, longartsen, fysiotherapeuten, diëtisten, psychologen, verbetersteam-medewerkers, onderzoekers, onderzoek-verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten. Daarnaast is de samenwerking gezocht met het Maxima Medisch Centrum (MMC). Dit ziekenhuis heeft ervaring met prehabilitatie bij patiënten met dikke darmkanker. Gezamenlijk is een prehabilitatie-programma opgezet bestaande uit fysieke training, optimaliseren van voeding, stoppen met roken en mentale ondersteuning. We willen 20 patiënten uit het ASz en 20 patiënten uit het MMC aan het onderzoek mee laten doen. Het onderzoeksprotocol is goedgekeurd doorbij de Medische Ethische Toetsingscommissie. Doel is om vanaf januari 2020 de eerste patiënten te includeren en binnen twee jaar de studie af te ronden. In het bijzonder zal het stipendium worden ingezet voor personele kosten van Maaïke, voor het ontwikkelen en afdrucken van patiënteninformatie en voor onkosten voor wetenschappelijke organisatie (METC-aanvraag, reiskosten en publicatiekosten).

Maaïke Scholten-Bakker

Maaïke is longfunctie-analyst/onderzoeker in het Albert Schweitzer ziekenhuis



Mutaties detecteren carcinomen en metastasen

Pieter Westenend

Het stipendium is aangevraagd voor de bepaling van de prevalentie van PIK3CA-mutaties in primaire mammacarcinomen en corresponderende metastasen.

Voor patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom zijn meerdere lijnen van systemische therapie beschikbaar. Een belangrijk gedeelte daarvan bestaat uit gerichte therapieën, waarbij patiënten in aanmerking komen voor een bepaalde therapie op basis van tumorkenmerken. Zo komen patiënten met een oestrogenreceptor positieve tumor in aanmerking voor endocriene therapie en patiënten met een Her2neu positieve tumor, voor een anti-Her2-therapie. De selectie van patiënten voor een bepaalde therapie gebeurt vrijwel altijd op basis van de kenmerken van de primaire tumor. In een klinisch belangrijk deel van ongeveer 20% van de patiënten, zijn verschillen aangetoond in expressie van receptoren tussen de primaire tumor en de metastase. Inmiddels begint ook duidelijk te worden dat er verschillen zijn in primaire tumor en metastase, dit wil zeggen in de prevalentie van mutaties in het ESR1-gen dat codeert voor de oestrogenreceptor: mutaties in ESR1 komen vaker voor in de metastasen en zorgen voor resistentie tegen endocriene therapie.

Mutaties in het PIK3CA-gen komen frequent voor in mammacarcinoom, bij ongeveer 30% van de primaire tumoren, zo blijkt uit studies uit tertiaire centra. Deze mutaties zijn een belangrijk potentieel target voor systemische therapie. Inmiddels zijn de eerste specifieke remmers voor de activiteit van PIK3CA ontwikkeld en zijn er in fase ½-studies aanwijzingen voor effectiviteit van deze remmer. In deze studies is de PIK3CA-mutatiestatus bepaald op de primaire tumor. Gezien de ervaringen met receptor expressie en ESR1-mutaties, is het de vraag of de PIK3CA-mutatiestatus van de primaire tumor en de metastase altijd hetzelfde is.

Het stipendium zal ingezet worden om mutaties te detecteren in primaire mammacarcinomen en corresponderende metastasen. Daarmee kunnen we antwoord geven op de vraag hoe vaak de mutatiestatus van PIK3CA hetzelfde is voor de tumor en de metastase en krijgen we ook een idee van de frequentie daarvan in een ziekenhuis als het Albert Schweitzer ziekenhuis.

Pieter Westenend

Pieter is patholoog in het Albert Schweitzer ziekenhuis



Bij vier ASz-patiënten mutaties in genen onderzoeken

Pieter Westenend en Eric van Bommel

Het stipendium is aangevraagd voor het doen van mutatieonderzoek bij patiënten met Erdheim-Chester Disease en retroperitoneale fibrose.

Erdheim-Chester Disease (ECD) is een uiterst zeldzame ziekte met een scala aan symptomen. De ziekte is progressief, vaak levensbedreigend en lastig te behandelen. Een niet onaanzienlijk deel van de patiënten presenteert zich met retroperitoneale fibrose (RPF) of ontwikkelt in de loop van de ziekte ook een RPF. Bij een RPF treedt er ontsteking en bindweefselvorming op in het retroperitoneum, waardoor de ureteren kunnen worden dichtgedrukt en er nierfunctieverlies ontstaat. ECD heeft zowel kenmerken van een inflammatoire aandoening (betrokkenheid van macrofagen) als van een neoplastische aandoening, aangezien er ook mutaties zijn aangetoond in de macrofagen. Het betreft hier dan mutaties in verschillende genen (BRAF, PIK3CA, KRAS, NRAS). Deze mutaties spelen een rol in de pathogenese van ECD, maar kunnen ook een aangrijpingspunt zijn voor targeted therapy. Zo zou een mutatie in het BRAF-gen een gevoeligheid geven voor therapie met de BRAF-remmer vemurafenib. Deze therapie heeft echter vaak ernstige bijwerkingen en is alleen geschikt bij patiënten met BRAF mutatie.

In het expertisecentrum voor RPF van het Albert Schweitzer ziekenhuis (zie <https://www.asz.nl/expertisecentrumrpf/>) zijn vier patiënten bekend met ECD/RPF. Deze patiënten worden behandeld met monotherapie sirolimus, een remmer van de mTOR pathway. Het betreft hier de eerste patiënten die met monotherapie sirolimus behandeld zijn (zie Sirolimus monotherapy for Erdheim-Chester disease. Acta Oncologica 2019, van Bommel et al.). Van mutaties in het PIK3CA-gen is bekend dat deze leiden tot activatie van de mTOR pathway. Of en hoe mutaties in BRAF, KRAS of NRAS tot activatie van de mTOR pathway leiden is niet bekend. Van geen van deze patiënten zijn alle hotspotmutaties in de genoemde genen onderzocht.

Het stipendium zal ingezet worden om van alle vier patiënten mutaties te onderzoeken van het BRAF, PIK3CA, NRAS en KRAS-gen met targeted next gen sequencing.

Pieter Westenend en Eric van Bommel

Pieter is patholoog en Eric nefroloog in het Albert Schweitzer ziekenhuis



Zorgtransferium: optimalisatie van de verwijzing van kwetsbare ouderen

Marieke Meinardi

Door de toenemende vergrijzing, eenzaamheid en multimorbiditeit, wordt er een toename van kwetsbaarheid gezien in de bevolking. Afgelopen jaren heeft de overheid een beleid gevoerd waarbij het doel was om ouderen zo lang mogelijk thuis te laten wonen. Verzorgingstehuizen werden gesloten en tevens werd er sterk bezuinigd in de thuiszorg, dagopvang, dementie casemanagement en op de verpleeghuiszorg.

Ten gevolge van deze veranderingen werd er op een SEH een kwetsbare, afhankelijke en regelmatig eenzame populatie gezien. Indien er geen medische indicatie was voor opname, konden deze patiënten vaak niet naar huis (bijvoorbeeld omdat de mobiliteit een probleem was en er een groot risico op vallen bestond). Het vinden van een acute zorgplek in een verpleeghuis was tijdrovend en had een lage succeskans. Dit resulteerde in (onnodige) opnames in een ziekenhuis, waarin regelmatige opnamestops waren en operaties afgezegd moesten worden vanwege het beddentekort. Door de verschillende belangen en capaciteitstekorten, dreigde adequate zorg voor deze groep in het gedrang te komen.

Om de onnodige opnames te voorkomen en de zorg voor deze groep te waarborgen (200 patiënten op jaarbasis), werd een samenwerkingsverband met de vijf grote verpleeghuizen rondom ons ziekenhuis opgezet. Afspraken werden gemaakt over de verwijzing binnen kantooruren, waarbij de verpleeghuizen zich flexibel opstelden en hun minimale restcapaciteit - indien deze er was - aan ons beschikbaar stelden. Daarnaast wilden we inzicht krijgen in aantallen, onderliggende pathologie en de mate van effectiviteit van deze uitplaatsingsroute. De patiëntgegevens werden opgeslagen in een database.

De pilotfase van dit onderzoek werd met goed succes afgerond. Opvallend was de grote tevredenheid van zowel het management en de zorgprofessionals in het ziekenhuis, als ook de samenwerkingspartners. De algemene opvatting was dat er adequate zorg voor de patiënt geleverd was op een efficiënte en effectieve wijze. Om dit proces diepgaander te onderzoeken werd een student technische bestuurskunde van de TU uit Delft (Luuk van Koppen) gevonden en werd een stipendium aangevraagd en toegekend!

Dit soort mooie samenwerkingen doe je niet alleen. Een aantal mensen wil ik hierbij dan ook graag extra noemen vanwege grote inzet voor dit project: Nelleke Plaisier (en voorheen Jeroen Wien), Nicole Dirksen, het transferbureau, Annemieke van Oostveen, Annelies en andere samenwerkingspartners vanuit het verpleeghuis. Mijn eigen vakgroep en in het bijzonder Martine Fens (Verpleegkundig specialist geriatrie).

Marieke Meinardi

Marieke is geriatr in het Albert Schweitzer ziekenhuis



In 250 woorden

In deze rubriek bespreken we een belangrijk boek op ons vakgebied. Dit keer bespreekt Rianne van Hof (medisch informatiespecialist) een boek over lastige praktijksituaties en hoe je daar als arts mee om kunt gaan. Het is een praktisch handleiding met veel cursusbeschrijvingen. Rianne vindt het een waardevol boek, waar je als behandelend specialist veel aan kunt hebben.



De alles-arts - Communicatie in complexe situaties.

Onder redactie van Martijn van der Kuip, Klaas-Jan Nauta, Annemiek Nooteboom en Marceline Tutu van Furth.

Een uitgave van Prelum, 2018

Het boek 'De alles-arts' is een handleiding voor lastige situaties die je als arts in de dagelijkse praktijk tegenkomt. In de publicatie vind je praktische handvatten en oplossingen voor zulke situaties.

In het eerste deel van het boek wordt 'de ziekenhuisarena' geschetst met de verschillende aspecten van de cultuur binnen een ziekenhuis. Het tweede deel bespreekt in kort bestek de theorie en tools die je kunt gebruiken in de communicatie bij het oplossen van complexe situaties. Er wordt gereedschap aangereikt in de vorm van 'niet-technische-vaardigheden' zoals situatiebewustzijn, zelfbewustzijn, communicatie, samenwerken en leiderschap.

Het derde deel van het boek behandelt een groot aantal herkenbare vlot geschreven casussen die vanuit vijf invalshoeken beschreven worden: vanuit de arena (het hiërarchische krachtenveld binnen een ziekenhuis), vanuit de inhoud en feiten, vanuit cultuur (speelt hiërarchie een rol, welke sfeer is er?), vanuit persoonlijkheid en interactie, en vanuit competenties zoals situatie- en zelfbewustzijn, communicatie, samenwerken en leiderschap. Dit allemaal bekeken vanuit het perspectief van de patiënt, de arts of de collega. Ieder hoofdstuk heeft een vaste structuur: casus, diagnose en recept. Aan het eind van elke casus volgen nog concrete tips en leerpunten.

Het vierde deel van het boek, de epiloog, gaat in op de eigen ervaringen van de auteurs. Zij geven aan welke persoonlijke ontwikkeling zij zelf als arts hebben meegemaakt. Een casus is bijvoorbeeld de patiënt met onbegrepen klachten, waarbij de situatie geschetst wordt (zoveel mogelijk) vanuit de patiënt. Vervolgens wordt een diagnose gegeven, waarbij vele aspecten worden besproken die meespelen (niet typisch op communicatie gericht). Ik kan me voorstellen dat je hier als behandelend specialist veel van leert. Ook beschrijven de auteurs een casus over het opstellen van een multidisciplinair protocol voor de IC, dit wordt beschreven vanuit het perspectief van een collega. Ook wordt er vanuit het perspectief van de arts een casus besproken over de ervaringen van een nieuw aangesteld afdelingshoofd. Deze casussen zijn zeer praktisch, herkenbaar, nooit gemakkelijk en ze worden van veel kanten belicht.

Al met al een waardevol boek. Het is te leen in de bibliotheek (bibliotheek@asz.nl).

Rianne van Hof

Medisch informatiespecialist

Berichten uit de bibliotheek

Dit keer vestigen we graag de aandacht op twee databanken, namelijk NARCIS en INVERT. We leggen je kort uit wat de kenmerken van de databank zijn en wat je ermee kunt. Beide zijn toegankelijk via de bibliotheekpagina onder het kopje Databanken.



Rianne van Hof en Moniek Kuipers-Freijzen
Rianne van Hof en Moniek Kuipers-Freijzen zijn medisch informatiespecialisten in het Albert Schweitzer ziekenhuis.

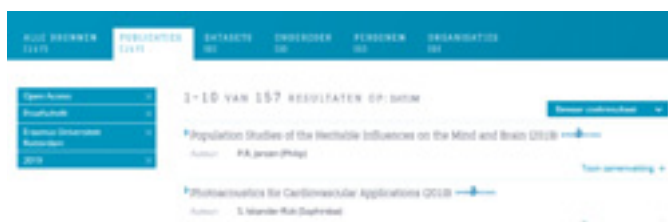
Narcis

Narcis is de afkorting van National Academic Research and Collaborations Information System. De databank wordt ook wel 'de toegang tot wetenschappelijk Nederland' genoemd en is ontwikkeld in een samenwerkingsverband van enkele vooraanstaande instellingen in de wetenschappelijke wereld, zoals KNAW, NWO, VSNU en METIS.

Narcis biedt toegang tot wetenschappelijke informatie, waaronder (open access) publicaties afkomstig uit de digitale archieven van de Nederlandse universiteiten, KNAW, NWO en diverse andere wetenschappelijke instellingen. Verder tref je er datasets en beschrijvingen van onderzoeksprojecten, onderzoekers en onderzoeksinstituten.



Hieronder zie je een voorbeeld van proefschriften van de Erasmus Universiteit die je in Narcis kunt vinden en die in 2019 gepubliceerd zijn (open access).



Invert

Dit is een verpleegkundige databank, de zogenoemde Index van de Nederlandstalige Verpleegkundige literatuur. Invert en NAZ (Nederlandse Artikelen Zorg) zijn de twee Nederlandstalige databanken voor verpleegkundige onderwerpen.

Sinds juni is Invert vernieuwd. De databank heeft nu meer zoekmogelijkheden en is daardoor makkelijker in gebruik. Nieuw is dat je diverse velden kunt doorzoeken met behulp van een index, ook kun je in alle velden tegelijkertijd zoeken. Nieuw is ook, dat je na een zoekopdracht treffers kunt inperken op onder andere 'jaar', 'fulltext', 'inhoud' en 'subonderwerp'. Verder wordt de databank nu dagelijks bijgewerkt in plaats van eens per twee maanden.



Belangrijk om te weten is het volgende. Als je een fulltext-artikel wilt inzien en het ASz heeft geen abonnement op het betreffende tijdschrift, dan kunnen we het artikel ergens anders opvragen. Ook heeft de bibliotheek toegang tot CINAHL, een Engelstalige databank voor verpleegkundige onderwerpen.

Rianne van Hof en Moniek Kuipers
bibliotheek@asz.nl | toestel 23579 | V02.027

Wetenschappelijke publicaties

Januari 2019 tot en met september 2019

De publicaties zijn aangeleverd vanuit de Onderzoeksdatabank, databank PubMed Publicaties. Het publicatieoverzicht en lopende studies zijn te vinden op de Bibliotheekpagina en op de Wetenschapspagina. Mist u artikelen dan kunt u contact opnemen met de bibliotheek: bibliotheek@asz.nl.

Anesthesiologie

High-Dose Spinal Cord Stimulation for Treatment of Chronic Low Back Pain and Leg Pain in Patients With FBSS, 12-Month Results: A Prospective Pilot Study.

Hamm-Faber TE1, Gültuna I1, van Gorp EJ1, Aukes H1.

Neuromodulation. 2019 Mar 12. doi: 10.1111/ner.12940. [Epub ahead of print]

Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study.

Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, Jonsson Fagerlund M, Hoefst A, Hollmann M, Meistelman C, Hunter JM, Ulm K, Blobner M; POPULAR Contributors.

Supplementary appendix: **Koopman-van Gemert, A.W.M.M.**

Lancet Respir Med. 2019 Feb;7(2):129-140. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30294-7. Epub 2018 Sep 14.

A Randomized Controlled Trial of Subcutaneous Nerve Stimulation for Back Pain Due to Failed Back Surgery Syndrome: The SubQStim Study.

Eldabe SS1, Taylor RS2, Goossens S3, Bouche B4, Gültuna I5, Green C2, Tinsley J6, Luyet PP6, Buchser E7.

Neuromodulation. 2019 Jul;22(5):519-528. doi: 10.1111/ner.12784. Epub 2018 Apr 28.

Cardiologie

The 1-year safety and efficacy outcomes of Absorb bioresorbable vascular scaffolds for coronary artery disease treatment in diabetes mellitus patients: the ABSORB DM Benelux study.

Hommels TM1, Hermanides RS2, Rasoul S3, Berta B2, **IJsselmuiden AJJ4**, Jessurun GAJ5,

Benit E6, Pereira B7, De Luca G2, Kedhi E2. Neth Heart J. 2019 Jun 13. doi: 10.1007/s12471-019-1293-7. [Epub ahead of print]

Age differences in contemporary treatment of patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction.

Veenis JF1, Brunner-La Rocca HP2, Linssen GC3, Geerlings PR4, **Van Gent MW5**, Aksoy I6, Oosterom L7, Moons AH8, Hoes AW9, Brugts JJ1; CHECK-HF investigators Eur J Prev Cardiol. 2019 Mar 13:2047487319835042. doi: 10.1177/2047487319835042. [Epub ahead of print]

Association between Lifelong Physical Activity and Disease Characteristics in HCM.

Aengevaeren VL1,2, Gommans DHF2, Dieker HJ2, Timmermans J2, Verheugt FWA2, **Bakker J3**, Hopman MTE1, de Boer MJ2, Brouwer MA2, Thompson PD4, **Kofflard MJM5**, Cramer GE2, Eijssvogels TMH1,6. Med Sci Sports Exerc. 2019 Apr 25. doi: 10.1249/MSS.0000000000002015. [Epub ahead of print]

Clinical outcomes at 2 years of the Absorb bioresorbable vascular scaffold versus the Xience drug-eluting metallic stent in patients presenting with acute coronary syndrome versus stable coronary disease-AIDA trial substudy.

Tijssen RYG1, van der Schaaf RJ2, Kraak RP1,2, Vink MA2, Hofma SH3, Arkenbout EK4, **Weevers APJD5**, Kerkmeijer LSM1, Onuma Y6, Serruys PW7, Beijk MAM1, Koch KT1, Baan J Jr1, Vis MM1, Piek JJ1, Tijssen JGP1, Henriques JPS1, de Winter RJ1, Wykrzykowska JJ1. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 Apr 9. doi: 10.1002/ccd.28193. [Epub ahead of print]

Dutch multicenter experience using the STENTYS Xposition S self-apposing stent in complex coronary lesions.

Vlieger S1, Simsek C2, Balland A3, Somi S4, Jessurun G5, Amoroso G6, **Kauer F1**, van **Geuns RJ1**, IJsselmuiden A7. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 Mar 23. doi:

10.1002/ccd.28192. [Epub ahead of print]

Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for treatment of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus: the midterm follow-up of the prospective ABSORB DM Benelux study.

Hommels TM1, Hermanides RS1, Rasoul S2, Berta B1, **IJsselmuiden AJJ3**, Jessurun GAJ4, Benit E5, Pereira B6, De Luca G1, Kedhi E7,8. Cardiovasc Diabetol. 2019 Mar 9;18(1):25. doi: 10.1186/s12933-019-0827-z.

Impact of iodine concentration and iodine delivery rate on contrast enhancement in coronary CT angiography: a randomized multicenter trial (CT-CON).

Rengo M1, Dharampala A2, Lubbers M2, **Kock M3**, Wildberger JE4, Das M4, Niezen A5, van Tilborg F6, **Kofflard M7**, Laghi A8, Krestin G9, Nieman K10,11. Eur Radiol. 2019 Apr 23. doi: 10.1007/s00330-019-06196-7. [Epub ahead of print]

Outcomes in Patients Treated With Thin-Strut, Very Thin-Strut, or Ultrathin-Strut Drug-Eluting Stents in Small Coronary Vessels: A Prespecified Analysis of the Randomized BIO-RESORT Trial.

Buiten RA1,2, Ploumen EH1,2, Zocca P1,2, Doggen CJM2, van der Heijden LC1, Kok MM1, Danse PW3, Schotborgh CE4, **Scholte M5**, de Man FFAF1, Linssen GCM6, von Birgelen C1,2. JAMA Cardiol. 2019 May 21. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1776. [Epub ahead of print]

Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with diabetes mellitus and in-stent restenosis: Insights from the randomized DARE trial.

Claessen BE1,2, Henriques JPS1, Vendrik J1, Boerlage-van Dijk K3, van der Schaaf RJ3, Meuwissen M4, van Royen N5, Gosselink ATM6, van Wely MH7, **Dirkali A8**, Arkenbout EK9, Piek JJ1, Baan J Jr1. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 Feb 1;93(2):216-221. doi: 10.1002/ccd.27814. Epub 2018 Sep 19.

The relationship of pre-procedural Dmax based sizing to lesion level outcomes in Absorb BVS and Xience EES treated patients in the AIDA trial.

Tijssen RYG1, Kerkmeijer LSM1, Katagiri Y1, Kraak RP1,2, Takahashi K1, Kogame N1, Chichareon P1, Modolo R1, Asano T1, Nassif M1, Kalkman DN1, Sotomi Y1, Collet C1, Hofma SH3, van der Schaaf RJ2, Arkenbout EK4, **Weevers APJD5**, Beijk MAM1, Piek JJ1, Tijssen JGP1, Henriques JP1, de Winter RJ1, Onuma Y6, Serruys PW7, Wykrzykowska JJ8. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul;35(7):1189-1198. doi: 10.1007/s10554-019-01576-y. Epub 2019 Mar 25.

Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands.

Ten Haaf ME1,2, Bax M3, Ten Berg JM4, Brouwer J5, Van't Hof AW6,7, van der Schaaf RJ8, Stella PR9, Tjon Joe Gin RM10, Tonino PA11, **de Vries AG12**, Zijlstra F13, Boersma E13, Appelman Y14. *Neth Heart J*. 2019 May;27(5):263-271. doi: 10.1007/s12471-019-1271-0.

Trends in time in the management of the implantable cardioverter defibrillator in the last phase of life: a retrospective study of medical records.

Stoevelaar R1, Brinkman-Stoppelenburg A1, **van Driel AG2,3**, Theuns DA4, Bhagwandien RE4, van Bruchem-Visser RL5, Lokker IE6, van der Heide A1, Rietjens JA1. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2019 Aug;18(6):449-457. doi: 10.1177/1474515119844660. Epub 2019 Apr 17.

Chirurgie

Efficacy of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Treatment-Induced Menopausal Symptoms in Breast Cancer Survivors: Results of a Randomized Controlled Trial.

tema V1, van Leeuwen M1, Kieffer JM1, Oldenburg HSA1, van Beurden M1, Gerritsma MA1, Kuenen MA1, **Plaisier PW2**, Lopes Cardoso AMF3, van Riet YEA4, Heuff G5, Rijna H6, van der Meij S7, Noorda EM8, Timmers GJ9, Vrouwenraets BC10, Bollen M11, van der Veen H12, Bijker N13, Hunter MS14, Aaronson NK1. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 1;37(10):809-822. doi: 10.1200/JCO.18.00655. Epub 2019 Feb 14.

Endobronchial and surgical treatment of pulmonary carcinoid tumors: A systematic literature review.

Reuling EMBP1, Dickhoff C2, **Plaisier PW3**,

Bonjer HJ4, Daniels JMA5. *Lung Cancer*. 2019 Aug;134:85-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.016. Epub 2019 Apr 15.

Endoscopic Gastric Plication for Morbid Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis of Published Data over Time.

Gys B1,2, Plaeke P3, **Lamme B4**, Lafullarde T5, Komen N6, Beunis A6, Hubens G6. *Obes Surg*. 2019 Jun 22. doi: 10.1007/s11695-019-04010-3. [Epub ahead of print]

Hartmann's procedure versus sigmoidectomy with primary anastomosis for perforated diverticulitis with purulent or faecal peritonitis (LADIES): a multicentre, parallel-group, randomised, open-label, superiority trial.

Lambrichts DPV1, Vennix S2, Musters GD3, Mulder IM4, Swank HA3, Hoofwijk AGM5, Belgers EHJ5, Stockmann HBAC6, Eijsbouts QAJ6, Gerhards MF7, van Wagenveld BA7, van Geloven AAW8, Crolla RMPH9, Nienhuijs SW10, Govaert MJPM11, di Saverio S12, D'Hoore AJL13, Consten ECJ14, van Grevenstein WMU15, Pierik REGJM16, Kruyt PM17, **van der Hoeven JAB18**, Steup WH19, Catena F20, Konsten JLM21, Vermeulen J22, van Dieren S3, Bemelman WA3, Lange JF23; LADIES trial collaborators. Collaborators: Hop WC, Nijs S. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;4(8):599-610. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30174-8. Epub 2019 Jun 6.

Heterogeneity in the Definition and Clinical Characteristics of Dumping Syndrome: a Review of the Literature.

Gys B1,2, Plaeke P3, **Lamme B4**, Lafullarde T5, Komen N6, Beunis A6, Hubens G6. *Obes Surg*. 2019 Jun;29(6):1984-1989. doi: 10.1007/s11695-019-03818-3.

Implementation and outcome of minor and major minimally invasive liver surgery in the Netherlands.

van der Poel MJ1, Fichtinger RS2, Bemelmans M2, Bosscha K3, Braat AE4, de Boer MT5, Dejong CHC2, Doornebosch PG6, Draaisma WA7, Gerhards MF8, Gobardhan PD9, Gorgec B1, Hagendoorn J10, Kazemier G11, Klaase J12, Leclercq WKG13, Liem MS14, Lips DJ15, Marsman HA8, Mieog JSD4, Moleenaar QI10, Nieuwenhuijs VB16, Nota CL10, Patijn GA16, Rijken AM9, Slooter GD13, Stommel MWJ17, Swijnenburg RJ18, Tanis PJ1, Te Riele WW19, Terkivatan T20, van den Tol PM11, van den Boezem PB17, **van der**

Hoeven JA21, Vermaas M6, Hilal MA22, van Dam RM2, Besselink MG23; Dutch Liver Collaborative Group. *HPB (Oxford)*. 2019 Jun 21. pii: S1365-182X(19)30540-4. doi: 10.1016/j.hpb.2019.05.002. [Epub ahead of print]

Intramedullary screw fixation for simple displaced olecranon fractures.

Bosman WPF1,2, Emmink BL3,4, Bhashyam AR4,5,6, Houwert RM4, Keizer J3. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019 Mar 16. doi: 10.1007/s00068-019-01114-4. [Epub ahead of print]

Perioperative Care of Patients With Obstructive Sleep Apnea Undergoing Upper Airway Surgery: A Review and Consensus Recommendations.

Ravesloot MJL1,2, **de Raaff CAL3**, **van de Beek MJ1,3,4**, Benoist LBL1,4, Beyers J5, Corso RM6, Edenharter G7, den Haan C8, Heydari Azad J1, Ho JTF9, Hofauer B10, Kezirian EJ11, van Maanen JP1, Maes S12, Mulier JP13, Randerath W14, Vanderveken OM5,15, Verbraecken J16, Vonk PE1, Weaver EM17, de Vries N1,5,16,18. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Jun 27. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1448. [Epub ahead of print]

Population-Based Study on Risk Factors for Tumor-Positive Resection Margins in Patients with Gastric Cancer.

van der Werf LR1, Cords C2, Arntz I3, **Belt EJT4**, Cherepanin IM3, Coene PLO5, van der Harst E5, Heisterkamp J6, Langenhoff BS6, **Lamme B4**, van Berge Henegouwen MI7, Lagarde SM2, Wijnhoven BPL2. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jul;26(7):2222-2233. doi: 10.1245/s10434-019-07381-0. Epub 2019 Apr 22.

Propensity score-matched analysis of oncological outcome between stent as bridge to surgery and emergency resection in patients with malignant left-sided colonic obstruction.

Amelung FJ1, Borstlap WAA2, Consten ECJ1, Veld JV2, van Halsema EE3, Bemelman WA2, Siersema PD4, Ter Borg F5, van Hooft JE3, Tanis PJ2; Dutch Snapshot Research Group. Collaborators (176): **Lamme B**, *Br J Surg*. 2019 Jul;106(8):1075-1086. doi: 10.1002/bjs.11172. Epub 2019 May 10. PMID: 31074507

Protocol for a prospective, longitudinal cohort study on the effect of arterial disease level on the outcomes of supervised exercise in intermittent claudication: the ELECT Registry.

van den Houten MM1,2, Jansen SC1,2, Sin-nige A1, van der Laan L3, Vriens PW4, Willigendael EM5, Lardenoije JH6, Elshof JM7, van Hattum ES8, **Lijkwan MA9**, Nyklík I10, Rouwet EV11, Koelemay MJ12, Scheltinga MR13, Teijink JA1,2.
BMJ Open. 2019 Feb 19;9(2):e025419. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025419.

Quality of Life and Persistent Symptoms After Uncomplicated Acute Diverticulitis.

van Dijk ST, Daniels L, de Korte N, Stockmann HB, Vrouwenraets BC, Consten EC, **van der Hoeven JA**, Faneyte IF, Dijkgraaf MG, Boermeester MA; Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group.
Dis Colon Rectum. 2019 May;62(5):608-614. doi: 10.1097/DCR.0000000000001361.

Stage-specific disease recurrence and survival in localized and regionally advanced cutaneous melanoma.

Leeneman B1, Franken MG2, Coupé VMH3, Hendriks MP4, Kruit W5, **Plaisier PW6**, van Ruth S7, Verstijnen JAMC8, Wouters MWJM9, Blommestein HM10, Uyl-de Groot CA2.
Eur J Surg Oncol. 2019 May;45(5):825-831. doi: 10.1016/j.ejso.2019.01.225. Epub 2019 Feb 5.

Systematic Review and Meta-Analysis on the Management of Open Abdominal Aortic Graft Infections.

Post ICJH1, Vos CG2.
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019 Aug;58(2):258-281. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.03.013. Epub 2019 Jun 7.

Treatment and survival of locally recurrent rectal cancer: A cross-sectional population study 15 years after the Dutch TME trial.

Detering R1, Karthaus EG2, Borstlap WAA3, Marijnen CAM4, van de Velde CJH2, Bemelman WA3, Beets GL5, Tanis PJ3, Aalbers AGJ5; Dutch Snapshot Research Group. Collaborators: **Lamme B**,
Eur J Surg Oncol. 2019 Jun 17. pii: S0748-7983(19)30510-4. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.016. [Epub ahead of print]

Trochanteric Fixation Nail® with Helical Blade Compared with Femoral Neck Screw for Operative Treatment of Intertrochanteric Femoral Fractures.

van Leur JPH1, Jakma TSC1, Willemsen SP2, **Punt BJ1**.

Hip Pelvis. 2019 Mar;31(1):48-56. doi: 10.5371/hp.2019.31.1.48. Epub 2019 Mar 5.

Two-Year Follow-Up of a Multi-centre Randomized Controlled Trial to Study Effectiveness of a Hospital-Based Work Support Intervention for Cancer Patients.

Tamminga SJ1, Verbeek JHAM1,2, Bos MMEM3, Fons G4, **Kitzen JJEM5**, **Plaisier PW6**, Frings-Dresen MHW1, de Boer AGEM7.
J Occup Rehabil. 2019 Feb 16. doi: 10.1007/s10926-019-09831-8. [Epub ahead of print]

The Use of Intraperitoneal Bupivacaine in Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass: a Double-blind, Randomized Controlled Trial.

Schipper IE1,2, Schouten M3, Yalcin T3, Algie GD4, Damen SL5, **Smeenk RM6**, Schouten R3.
Obes Surg. 2019 Jun 14. doi: 10.1007/s11695-019-03982-6. [Epub ahead of print]

Gynaecologie

Association of levator injury and urogynecological complaints in women after their first vaginal birth with and without mediolateral episiotomy.

Speknsnijder L1, **Oom DMJ2**, van Bavel J3, Steegers EAP4, Steensma AB5.
Am J Obstet Gynecol. 2019 Jan;220(1):93.e1-93.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.025. Epub 2018 Sep 28.

Balloon catheter for induction of labor in women with one previous cesarean and an unfavorable cervix.

Huisman CMA1, Ten Eikelder MLG2, Mast K3, Oude Rengerink K4, Jozwiak M5, van Dunné F1, Duvekot JJ6, van Eyck J7, Gaugler-Senden I8, de Groot CJM9, Franssen MTM10, van Gemund N11, Langenveld J12, de Leeuw JW13, Oude Lohuis EJ7,14, Oudijk MA9, Papatsonis D15, van Pampus M16, Porath M17, **Rombout-de Weerd S18**, van Roosmalen JJ2, van der Salm PCM19, Scheepers HCJ3, Sikkema MJ20, Sporken J21, Stigter RH22, van Wijngaarden WJ1, Woiski M23, Mol BWJ24, Bloemenkamp KWM25; PROBAAT-S project group.
Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Jul;98(7):920-928. doi: 10.1111/aogs.13558. Epub 2019 Mar 7.

Evaluation of effectiveness of the Plasma-Jet surgical device in the treatment of ad-

vanced stage ovarian cancer (PlaComOv-study): study protocol of a randomized controlled trial in the Netherlands.

Nieuwenhuyzen-de Boer GM1, Hoffhuis W2, Reesink-Peters N3, Ewing-Graham PC4, Schoots IG5, Beltman JJ6, Piek JMJ7, Baalbergen A8, **Kooi GS9**, van Haften A10, van Huisseling H11, Haans L12, Dorman M13, van Beekhuizen HJ14.
BMC Cancer. 2019 Jan 14;19(1):58. doi: 10.1186/s12885-019-5275-3.

An Exceptional Vulvar Tumor: Myeloid Sarcoma of the Labia Majora.

Ramlakhan KP1, **Groenendijk FH**, **Levin MD**, **Noorduyn LA**, **Kooi SG**.
Int J Gynecol Pathol. 2019 Mar 1. doi: 10.1097/PGP.0000000000000595. [Epub ahead of print]

Improved Guideline Adherence and Reduced Brain Dysfunction After a Multi-center Multifaceted Implementation of ICU Delirium Guidelines in 3,930 Patients.

Trogli Z1, van der Jagt M1, Lingsma H2, Gommers D1, **Ponsen HH3**, Schoonderbeek JFJ4, Schreiner F5, Verbrugge SJ6, Duran S7, Bakker J1,8,9,10, Ista E11.
Crit Care Med. 2019 Mar;47(3):419-427. doi: 10.1097/CCM.0000000000003596.

Quality metrics for the evaluation of Rapid Response Systems: Proceedings from the third international consensus conference on Rapid Response Systems.

Subbe CP1, Bannard-Smith J2, Bunch J3, Champunot R4, DeVita MA5, Durham L6, Edelson DP7, Gonzalez I6, Hancock C8, Haniffa R9, Hartin J10, Haskell H11, Hogan H12, Jones DA13, Kalkman CJ14, Lighthall GK15, Malycha J16, Ni MZ17, Phillips AV18, Rubulotta F19, **So RK20**, Welch J21; International Society for Rapid Response Systems.
Resuscitation. 2019 May 23;141:1-12. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.05.012. [Epub ahead of print]

Interne geneeskunde

Abdominal pain in combination with an unexplained hemolytic anemia are crucial signs to test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report.

Elias NS1,2, **Riedl J1,2**, **Stouten K1,2**, **Levin MD3**, **Wolfhagen F3**, Eefting M4, **Vermeer HJ1,2**.
Clin Case Rep. 2018 Dec 4;7(1):175-179. doi: 10.1002/ccr3.1771. eCollection 2019 Jan.

Association of Initiation of Maintenance Dialysis with Functional Status and Care-giver Burden.

Goto NA1,2, van Loon IN3,4, Boereboom FTJ3,5, Emmelot-Vonk MH2, Willems HC6, Bots ML7, Gamadia LE8, **van Bommel EFH9**, Van de Ven PJG10, Douma CE11, Vincent HH12, Schrama YC13, Lips J14, Hoogveen EK15, Siezenga MA16, Abrahams AC4, Verhaar MC4, Hamaker ME17. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Jul 5;14(7):1039-1047. doi: 10.2215/CJN.13131118. Epub 2019 Jun 27. Comment in: Functioning on Dialysis: An Oxymoron? [Clin J Am Soc Nephrol. 2019]

Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study.

Moreau P1, Attal M2, Hulin C3, Arnulf B4, Belhadj K5, Benboubker L6, Béné MC7, Broijl A8, Caillon H9, Caillot D10, Corre J11, Delforge M12, Dejoie T9, Doyen C13, Facon T14, Sonntag C15, Fontan J16, Garderet L17, Jie KS18, Karlin L19, Kuhnowski F20, Lambert J21, Leleu X22, Lenain P23, Macro M24, Mathiot C25, Orsini-Piocelle F26, Perrot A27, Stoppa AM28, van de Donk NW29, Wuilleme S7, Zweegman S29, Kolb B30, Touzeau C31, Roussel M2, Tiab M32, Marolleau JP33, Meuleman N34, Vekemans MC35, Westerman M36, Klein SK37, **Levin MD38**, Femand JP39, Escoffre-Barbe M40, Eveillard JR41, Garidi R42, Ahmadi T43, Zhuang S44, Chiu C45, Pei L44, de Boer C46, Smith E47, Der-aedt W48, Kampfenkel T46, Schechter J44, Vermeulen J46, Avet-Loiseau H11, Sonneveld P8.

Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):29-38. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1. Epub 2019 Jun 3.

Chronic lymphocytic leukemia cells impair mitochondrial fitness in CD8+ T cells and impede CART cell efficacy.

van Bruggen JAC1, Martens AWJ2, Fraietta JA3, Hofland T4, Tonino SH5, Eldering E6, **Levin MD7**, Siska PJ8, Endstra S9, Rathmell JC10, June CH11, Porter DL12, Melenhorst JJ13, Kater AP14, van der Windt GJW15. Blood. 2019 Jul 4;134(1):44-58. doi: 10.1182/blood.2018885863. Epub 2019 May 10.

Debilitating Venous Claudication Secondary to Retroperitoneal Fibrosis.

van Bommel EFH1, van der Zijden MA1, El-

gersma OEH2, Hendriksz TH2.

J Clin Rheumatol. 2019 Jun 21. doi: 10.1097/RHU.0000000000001091. [Epub ahead of print]

Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial.

Barco S1, Schmidtman I2, Ageno W3, Bauersachs RM4, Becattini C5, Bernardi E6, Beyer-Westendorf J7,8, Bonacchini L9, Brachmann J10, Christ M11, Czihal M12, Duerschmied D13, Empen K14, Espinola-Klein C1,15, Ficker JH16, Fonseca C17, Genth-Zotz S18, Jiménez D19, Harjola VP20, Held M21, Iogna Prat L22, Lange TJ23, Manolis A24, Meyer A25, Mustonen P26, Rauch-Kroehnert U27, Ruiz-Artacho P28,29, Schellong S30, Schwaiblmair M31, Stahrenberg R32, **Westerweel PE33**, Wild PS1,34,35, Konstantinides SV1,36, Lankeit M1,37,38; HoT-PE Investigators. Eur Heart J. 2019 May 23. pii: ehz367. doi: 10.1093/eurheartj/ehz367. [Epub ahead of print]

An Exceptional Vulvar Tumor: Myeloid Sarcoma of the Labia Majora.

Ramlakhan KP1, Groenendijk FH, Levin MD, Noordduyn LA, Kooi SG.

Int J Gynecol Pathol. 2019 Mar 1. doi: 10.1097/PGP.0000000000000595. [Epub ahead of print]

False-positive hepatitis B test results after intravenous immunoglobulin therapy. den Hoed-Krijnen AWJ1, Smak Gregoor PJH1.

Clin Kidney J. 2019 Apr 21;12(3):463. doi: 10.1093/ckj/sfz035. eCollection 2019 Jun.

Feasibility and efficacy of addition of individualized dose lenalidomide to chlorambucil and rituximab as first-line treatment in elderly and FCR-unfit patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. / Haalbaarheid en werkzaamheid van toevoeging van geïndividualiseerde dosis lenalidomide aan chloorambucil en rituximab als eerstelijnsbehandeling bij oudere en FCR-ongeschikte patiënten met gevorderde chronische lymfatische leukemie

Kater AP1, van Oers MHJ2, van Norden Y3, **van der Straten L4**, Driessen J2, Posthuma WFM5, Schipperus M6, Chamuleau MED7, Nijland M8, Doorduyn JK3, Van Gelder M9, Hoogendoorn M10, De Croon F11, Wittebol S12, Kerst JM13, Marijt EWA14, Raymakers RAP15, Schaafsma MR16, Dobber JA17, Kerst-

ing SA6, **Levin MD4**; HOVON CLL study group.

Haematologica. 2019 Jan;104(1):147-154. doi: 10.3324/haematol.2018.193854. Epub 2018 Aug 16.

Geriatric Assessment in Elderly Patients with End-Stage Kidney Disease.

Goto NA1,2, van Loon IN1,3, **Morpey M14**, Verhaar MC3, Willems HC5, Emmelot-Vonk MH2, Bots ML6, Boereboom FTJ1,7, Hamaker ME8.

Nephron. 2019;141(1):41-48. doi: 10.1159/000494222. Epub 2018 Nov 1.

Implementation, participation and satisfaction rates of a web-based decision support tool for patients with metastatic colorectal cancer.

Keikes L1, de Vos-Geelen J2, de Groot JWB3, Punt CJA4, Simkens LHJ5, **Trajkovic-Vidakovic M6**, Portielje JEA7, Vos AH8, Beerepoot LV9, Hunting CB10, Koopman M11, van Oijen MGH12.

Patient Educ Couns. 2019 Jul;102(7):1331-1335. doi: 10.1016/j.pec.2019.02.020. Epub 2019 Feb 22.

MYD88 mutations identify a molecular subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with an unfavourable prognosis.

Vermaat JS1, Somers SF2, de Wreede LC3, Kraan W4, de Groen RAL2, Schrader AMR5, Kerver ED6, Scheepstra CG7, **Beerenschot H8**, Deenik W9, Wegman J10, Broers R11, de Boer JD12, Nijland M13, van Wezel T5, Veelken H2, Spaargaren M4, Cleven AH5, Kersten MJ14, Pals ST15.

Haematologica. 2019 May 23. pii: haematol.2018.214122. doi: 10.3324/haematol.2018.214122. [Epub ahead of print]

New approaches and treatment combinations for the management of chronic myeloid leukemia.

Westerweel PE1, 2*, Te Boekhorst PA2, **Levin MD1**, 2. Cornelissen JJ2

Front. Oncol. | doi: 10.3389/fonc.2019.00665 Received: 09 Mar 2019; Accepted: 08 Jul 2019.

The potential health gain and cost savings of improving adherence in chronic myeloid leukemia.

Ector GICG1, Govers TM1,2, **Westerweel PE3**, Grutters JPC4, Blijlevens NMA1.

Leuk Lymphoma. 2019 Jan 22:1-8. doi: 10.1080/10428194.2018.1535113. [Epub ahead of print]

Safety analysis of venetoclax and intratumoral rituximab for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL): second interim analysis from the phase II vision HO 141 trial.

A. P. Kater1,*, J. Dubois1, S. Kersting2, L. Enggaard3, G. J. Veldhuis4, R. Mous5, C. H. Mellink6, J. A. Dobber7, C. B. Poulsen8, H. Frederiksen9, A. Janssens10, S. R. Janssen1, I. Schjødt11, E. C. Dompeling12, T. Salmi13, M. Mattsson14, M. Bellido15, H. T. Tran16, K. Nasserinejad17, **M.-D. Levin18**, C. U. Niemann11
HemaSphere 2019;3:51

Sarcopenia & aging in cancer.

Williams GR1, **Rier HN2**, McDonald A3, Shachar SS4.
J Geriatr Oncol. 2019 May;10(3):374-377. doi: 10.1016/j.jgo.2018.10.009. Epub 2018 Oct 19.

Setting up a national infrastructure for survivorship care after treatment for Hodgkin lymphoma.

Nijdam A1, Dekker N1, Aleman BMP2, van 't Veer MB3, Daniels LA3, van der Maazen RW4, Janus CPM5, de Weijer RJ6, Zijlstra JM7, Stedema FG8, Ta BD9, Posthuma EFM10, Manenschijn A11, Dielwart MFH12, Bilgin YM13, **van den Heuvel MJ14**, Boersma RS15, van Leeuwen FE1, Raemaekers JMM16; BETER consortium.
Br J Haematol. 2019 May 15. doi: 10.1111/bjh.15936. [Epub ahead of print]

Sirolimus monotherapy for Erdheim-Chester disease.

van Bommel EFH1, van der Zijden MA1, Smak Gregoor PJH1, Hendriksz TR2, Hohan SH3, Westenend PJ4.
Acta Oncol. 2019 Mar 28;1-5. doi: 10.1080/0284186X.2019.1589648. [Epub ahead of print]

Treatment strategies for polycythemia vera: observations in a Dutch 'real world' cohort study.

van de Ree-Pellikaan C1, de Kreuk A2, Schaar CG3, Beeker A4, Dompeling EC5, Gerits CJH6, van Houten AA7, Schipperus MR8, Strobbe L9, Posthuma EFM10, Klauke K11, **Westerweel PE1.**
Eur J Haematol. 2019 Jul 12. doi: 10.1111/ejh.13291. [Epub ahead of print]

Two-Year Follow-Up of a Multi-centre Randomized Controlled Trial to Study Effectiveness of a Hospital-Based Work

Support Intervention for Cancer Patients.

Tamminga SJ1, Verbeek JHAM1,2, Bos MMEM3, Fons G4, **Kitzen JJEM5, Plaisier PW6**, Frings-Dresen MHW1, de Boer AGEM7.
J Occup Rehabil. 2019 Feb 16. doi: 10.1007/s10926-019-09831-8. [Epub ahead of print]

Kindergeneeskunde

Early discharge of premature infants < 37 weeks gestational age with nasogastric tube feeding: the new standard of care?

van Kampen F1, de Mol A1,2, Korstanje J1, Groof FM3, van Meurs-Asseler L3, Stas H4, Willemsen R4, Zwinderman A5, **Stoelhorst G6.**
Eur J Pediatr. 2019 Apr;178(4):497-503. doi: 10.1007/s00431-018-03313-4. Epub 2019 Jan 22.

Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Clinical Disease Course in Adolescents and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease and Subclinical Anxiety and/or Depression: Results of a Randomized Trial.

van den Brink G1, Stapersma L2, Bom AS1, Rizopolous D3, van der Woude CJ4, Stuyt R JL5, Hendriks DM6, van der Burg JAT6, **Beukers R7, Korpershoek TA7, Theuns-Valks SDM8**, Ustens EMWJ2,9,10, Escher JC1.
Inflamm Bowel Dis. 2019 May 3. pii: izz073. doi: 10.1093/ibd/izz073. [Epub ahead of print]

Evaluation of the implementation of the 2012 ESPGHAN guideline of Coeliac disease in children: results of a retrospective study in the Netherlands.

Landman M1, **Theuns SDM2**, van Wering HM3, Tramper G4, van Ledden M5, Rietveld E6, Vd Lelij N7, Groeneweg IK8, Escher J9, Groeneweg M10.
Arch Dis Child. 2019 Mar 8. pii: archdischild-2018-316490. doi: 10.1136/archdischild-2018-316490. [Epub ahead of print]

An infant formula with large, milk phospholipid-coated lipid droplets containing a mixture of dairy and vegetable lipids supports adequate growth and is well tolerated in healthy, term infants.

Breij LM1, Abrahamse-Berkeveld M2, Vandendplas Y3, Jespers SNJ4, **de Mol AC5**, Khoo PC6, Kalenga M7, Peeters S8, van Beek RHT9, Norbruis OF10, Schoen S2, Acton D2, Hokken-Koelega ACS1; Mercurius Study Group.

Am J Clin Nutr. 2019 Mar 1;109(3):586-596. doi: 10.1093/ajcn/nqy322.

Klinische chemie

Abdominal pain in combination with an unexplained hemolytic anemia are crucial signs to test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report.

Elias NS1,2, Riedl J1,2, Stouten K1,2, Levin MD3, Wolfhagen F3, Eefting M4, **Vermeer HJ1,2.**
Clin Case Rep. 2018 Dec 4;7(1):175-179. doi: 10.1002/ccr3.1771. eCollection 2019 Jan.

Rapid and reproducible characterization of sickling during automated deoxygenation in sickle cell disease patients.

Rab MAE1,2, van Oirschot BA1, Bos J1, Merck TH1, van Wesel ACW1, Abdulmalik O3, Safo MK4, Versluijs AB5, Houwing ME6, Cnossen MH6, **Riedl J7**, Schutgens REG2, Pasterkamp G1, Bartels M5, van Beers EJ2, van Wijk R1.
Am J Hematol. 2019 May;94(5):575-584. doi: 10.1002/ajh.25443. Epub 2019 Mar 8.

Klinische fysica

Digital morphology analyzers in hematology: ICSH review and recommendations.

Kratz A1, Lee SH2, Zini G3, **Riedl JA4**, Hur M5, Machin S6; International Council for Standardization in Haematology.
Int J Lab Hematol. 2019 Aug;41(4):437-447. doi: 10.1111/ijlh.13042. Epub 2019 May 2.

Kwaliteit, Veiligheid &

Innovatie

Different perspectives on predictability and preventability of surgical readmissions.

van Galen LS1, Vedder D2, Boeije T3, **Jansen W4**, Mullaart-Jansen NE3, van der Peet DL5, **So RKL4**, Nanayakkara PWB6.
J Surg Res. 2019 May;237:95-105. doi: 10.1016/j.jss.2018.02.009. Epub 2018 Mar 8.

Longgeneeskunde

Does the Patient-Reported Apnea Questionnaire (PRAQ) increase patient-centredness in the daily practice of sleep centres? a mixed-methods study.

Abma IL1, Rovers MM2, IJff M3, **Hol B4**, Nägele M1, Westert GP1, van der Wees PJ1.
BMJ Open. 2019 Jun 14;9(6):e025963. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025963.

Maag-, darm- en levergeneeskunde

Clinical Course of Nodular Regenerative Hyperplasia in Thiopurine Treated Inflammatory Bowel Disease Patients.

Simsek M1, Meijer B2, Ramsoekh D2, Bouma G2, van der Wouden EJ3, den Hartog B4, de Vries AC5, Hoentjen F6, Dijkstra G7, de Boer SY8, Jansen JM9, van der Meulen AE10, **Beukers R11**, Brink MA12, Steinhauser T13, Oldenburg B14, Gilissen LP15, Naber TH16, Verhagen MA17, de Boer NKH2, Mulder CJJ2; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Feb;17(3):568-570 doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.009. Epub 2018 Jun 1.

Collaboration of community hospital endosonographers improves diagnostic yield of endoscopic ultrasonography guided tissue acquisition of solid pancreatic lesions.

Quispel R1, van Driel LMJW2, **Honkoop P3**, Hadithi M4, Anten MP5, Smedts F6, Kerkmeier MC7, Veldt BJ1, Bruno MJ2; Dutch, Rotterdam Regional, QUality in EndoSonography Team (QUEST). Endosc Int Open. 2019 Jun;7(6):E800-E807. doi: 10.1055/a-0898-3389. Epub 2019 Jun 12.

Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Clinical Disease Course in Adolescents and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease and Subclinical Anxiety and/or Depression: Results of a Randomized Trial.

van den Brink G1, Stapersma L2, Bom AS1, Rizopolous D3, van der Woude CJ4, Stuyt RJS5, Hendriks DM6, van der Burg JAT6, **Beukers R7**, **Korpershoek TA7**, **Theuns-Valks SDM8**, Utens EMWJ2,9,10, Escher JC1. Inflamm Bowel Dis. 2019 May 3. pii: izz073. doi: 10.1093/ibd/izz073. [Epub ahead of print]

Multicentre prospective evaluation of real-time optical diagnosis of T1 colorectal cancer in large non-pedunculated colorectal polyps using narrow band imaging (the OPTICAL study).

Backes Y1, Schwartz MP2, Ter Borg F3, **Wolfhagen FHJ4**, Groen JN5, de Vos Tot Nederveen Cappel WH6, van Bergeijk J7, Geesing JMJ8, Spanier BWM9, Didden P1, Vleggaar FP1, Lacle MM10, Elias SG11, Moons LMG1; Dutch T1 CRC Working Group. Gut. 2019 Feb;68(2):271-279. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314723. Epub 2018 Jan 3.

Pedunculated Morphology of T1 Colorectal Tumors Associates With Reduced Risk of Adverse Outcome.

Kessels K1, Backes Y2, Elias SG3, van den Blink A4, Offerhaus GJA5, van Bergeijk JD6, Groen JN7, Seerden TCJ8, Schwartz MP9, de Vos Tot Nederveen Cappel WH10, Spanier BWM11, Geesing JMJ12, Kerkhof M13, Siersema PD14, Didden P2, Boonstra JJ15, Alvarez Herrero L16, **Wolfhagen FHJ17**, Ter Borg F18, van Lent AU19, Terhaar Sive Droste JS20, Hazen WL21, Schrauwen RWM22, Vleggaar FP2, Lacle MM5, Moons LMG23; Dutch T1 CRC Working Group. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 May;17(6):1112-1120.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.041. Epub 2018 Aug 18.

Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (POINTER trial): study protocol for a randomized controlled trial.

van Grinsven J1,2, van Dijk SM3,4, Dijkgraaf MG5, Boermeester MA3, Bollen TL6, Bruno MJ7, van Brunschot S8,9, Dejong CH10,11, van Eijck CH12, van Lienden KP13, Boerma D4, van Duijvendijk P14, Hadithi M15, Have-man JW16, van der Hulst RW17, Jansen JM18, Lips DJ19, Manusama ER20, Molenaar IQ9, van der Peet DL21, Poen AC22, Quispel R23, Schaapherder AF24, Schoon EJ25, Schwartz MP26, Seerden TC27, Spanier BWM28, Straathof JW29, Venneman NG30, **van de Vrie W31**, Witteman BJ32, van Goor H33, Fockens P8, van Santvoort HC4,9, Besselink MG34; Dutch Pancreatitis Study Group. Trials. 2019 Apr 25;20(1):239. doi: 10.1186/s13063-019-3315-6.

A Randomized Trial of Interrupted Clopidogrel In Patients Undergoing Polypectomy: More Questions Than Answers?

Sonneveld MJ1, **Honkoop P2**, Ter Borg PCJ3. Gastroenterology. 2019 Aug;157(2):580-581. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.275. Epub 2019 May 15.

Successful HCV treatment of patients on contraindicated anti-epileptic drugs: Role of drug level monitoring.

van Seyen M1, Smolders EJ2, van Wijngaarden P3, Drenth JPH4, Wouthuyzen-Bakker M5, de Knegt RJ6, **Honkoop P7**, El-Sherif O8, Colbers A9, Back DJ8, Burger DM9. J Hepatol. 2019 Mar;70(3):552-554. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.010. Epub 2018 Nov 23.

Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. / Surveillance van premaligne maaglaesies: een multicenter prospectieve cohortstudie uit lage incidentie regio's.

den Hollander WJ1, Holster IL1, den Hoed CM1, Capelle LG1, Tang TJ2, Anten MP3, Prytz-Berset I4, Witteman EM5, Ter Borg F6, Hartog GD7, Bruno MJ1, Peppelenbosch MP1, **Lesterhuis W1,8**, Doukas M9, Kuipers EJ1,10, Spaander MCW1. Gut. 2019 Apr;68(4):585-593. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314498. Epub 2018 Jun 6.

Medische microbiologie

Computer-assisted, high-frequency, hospital-wide point prevalence surveys of hospital-acquired infections in a tertiary care hospital, the Netherlands, 2013 to 2014.

Streefkerk HRA1,2,3,4, **Willemsen SP5,3**, van der Hoeven CP4, Vos MC4, Verkooijen RP6, Verbrugh HA4. Euro Surveill. 2019 Mar;24(13). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.13.1800177.

Third-generation cephalosporin and carbapenem resistance in Streptococcus mitis/oralis. Results from a nationwide registry in the Netherlands.

van Prehn J1, van Triest MI2, Altorf-van der Kuil W2, van Dijk K3; Dutch National AMR Surveillance Study Group. Collaborators (73): **Frénay HME**, **Maraha B**, Clin Microbiol Infect. 2019 Apr;25(4):518-520. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.021. Epub 2018 Dec 4.

Neurologie

Caregiver strain among life partners of persons with mild disability due to relapsing-remitting multiple sclerosis.

van der Hiele K1, van Gorp DAM2, Heerings MAP3, Jongen PJ4, van der Klink JLL5, Beenakker EAC6, van Eijk JJJ7, Frequin STFM8, van Geel BM9, Hengstman GJD10, Hoitsma E11, Mostert JP12, Verhagen WIM13, de Gans K14, **Zemel D15**, Middelkoop HAM16, Visser LH17. Mult Scler Relat Disord. 2019 Mar 6;31:5-11. doi: 10.1016/j.msard.2019.03.005. [Epub ahead of print]

Cognitive functioning as a predictor of

employment status in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study.

van Gorp DAM1,2,3,4, van der Hiele K5,6,7, Heerings MAP5, Jongen PJ8,9, van der Klink JJL10, Reneman MF11, Arnoldus EPJ7, Beenakker EAC12, van Eijk JJJ13, Frequin STFM14, de Gans K15, Hoitsma E16, Mostert JP17, Verhagen WIM18, **Zemel D19**, Visser LH7,20, Middelkoop HAM6,21. *Neurol Sci*. 2019 Jul 19. doi: 10.1007/s10072-019-03999-w. [Epub ahead of print]

Multicentre Randomised trial of Acute Stroke treatment in the Ambulance with a nitroglycerin Patch (MR ASAP): study protocol for a randomised controlled trial.

van den Berg SA1, Dippel DWJ2, Hofmeijer J3, Fransen PSS4, Caminada K5,6, Siegers A7,8, Kruyt ND9, **Kerckhoff H10**, de Leeuw FE11, Nederkoorn PJ12, van der Worp HB13; MR ASAP Investigators. *Trials*. 2019 Jun 26;20(1):383. doi: 10.1186/s13063-019-3419-z.

Prehospital triage of patients with suspected stroke symptoms (PRESTO): protocol of a prospective observational study.

Venema E1,2, **Duvekot MHC2,3**, Lingsma HF1, **Rozeman AD3**, Moudrous W4, Vermeij FH5, Biekart M6, van der Lugt A7, **Kerckhoff H3**, Dippel DWJ2, Roozenbeek B2,7; PRESTO investigators. Collaborators (18): Alblas CL, Mulder LJ, van Moll BJ, Maasland L, van Eijkelenburg RP, Weijsschede FG, Buijck B, Hoek A, Bakker J, Oskam E, Demir R, van der Zon MM, Zwets ED, Woudenberg M, Noordam-Reijm A, Bevelander T, Chalos V, Wiegers EJ. *BMJ Open*. 2019 Jul 9;9(7):e028810. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028810.

Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease.

Verschuur CVM1, Suwijn SR1, Boel JA1, Post B1, Bloem BR1, van Hilten JJ1, van Laar T1, Tissingh G1, Munts AG1, Deuschl G1, Lang AE1, Dijkgraaf MGW1, de Haan RJ1, de Bie RMA1; LEAP Study Group. Collaborators (61): de Bie RMA, ..., Wertenbroek AAACM. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):315-324. doi: 10.1056/NEJMoa1809983. Comment in: When to Start Levodopa Therapy for Parkinson's Disease. [*N Engl J Med*. 2019]

Reliability of visual assessment by non-expert nuclear medicine physicians and appropriateness of indications of [123I]FP-CIT SPECT imaging by neurologists in patients with early drug-naive Parkinson's disease.

Suwijn SR1, **Verschuur CVM2**, Slim MA3, Booi J4, de Bie RMA3. *EJNMMI Res*. 2019 Jul 24;9(1):63. doi: 10.1186/s13550-019-0537-2.

Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: the non-randomised ISID study.

Verboon C, van den Berg B, Cornblath DR, Venema E, Gorson KC, Lunn MP, Lingsma H, Van den Bergh P, Harbo T, Bateman K, Pereon Y, Sindrup SH, Kusunoki S, Miller J, Islam Z, Hartung HP, Chavada G, Jacobs BC, Hughes RAC, van Doorn PA; IGOS Consortium. Collaborators (117): ... K. Kuitwaard... *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Oct 5. pii: jnnp-2019-321496. doi: 10.1136/jnnp-2019-321496. [Epub ahead of print]

Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome.

Verboon C, Doets AY, Galassi G, Davidson A, Waheed W, Péréon Y, Shahrizaila N, Kusunoki S, Lehmann HC, Harbo T, Monges S, Van den Bergh P, Willison HJ, Cornblath DR, Jacobs BC; IGOS Consortium. Collaborators (168): ... K. Kuitwaard... *Neurology*. 2019 Jul 2;93(1):e59-e76. doi: 10.1212/WNL.00000000000007719. Epub 2019 Jun 7.

Nucleaire geneeskunde

Sirolimus monotherapy for Erdheim-Chester disease.

van Bommel EFH1, van der Zijden MA1, Smak Gregoor PJH1, Hendriksz TR2, Ho-Han SH3, Westenend PJ4. *Acta Oncol*. 2019 Mar 28:1-5. doi: 10.1080/0284186X.2019.1589648. [Epub ahead of print]

Oogheelkunde

Absence of Intraocular Lymphatic Vessels in Uveal Melanomas with Extrascleral Growth.

van Beek JGM1,2, van den Bosch QCC3, Naus N4, Paridaens D5,6, de Klein A7, Kilić E8,9, Verdijk RM10,11. *Cancers (Basel)*. 2019 Feb 15;11(2). pii: E228. doi: 10.3390/cancers11020228.

Reducing avoidable visual impairment in elderly home healthcare patients by basic ophthalmologic screening.

van Nispen R1, van der Aa H1, Timmermans F2, Meijer N3, **Koster N4**, de Blok J2, Keunen J5, van Rens G1,6. *Acta Ophthalmol*. 2019 Jun;97(4):401-408. doi: 10.1111/aos.13956. Epub 2018 Oct 27.

Orthopedie

Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature.

Oudelaar BW1, **Peerbooms JC2**, Huis In 't Veld R1, Vochteloo AJH1. *Am J Sports Med*. 2019 Feb;47(2):479-487. doi: 10.1177/0363546517746112. Epub 2018 Jan 16.

Ouderengeneeskunde

Delirium detection using relative delta power based on 1-minute single-channel EEG: a multicentre study.

Numan T1, van den Boogaard M2, Kamper AM3, Rood PJT2, Peelen LM4, Slooter AJC5; Dutch Delirium Detection Study Group. Collaborators (46): ... **Groot ER17**, ... Br J Anaesth. 2019 Jan;122(1):60-68. doi: 10.1016/j.bja.2018.08.021. Epub 2018 Oct 2.

Pathologie

An Exceptional Vulvar Tumor: Myeloid Sarcoma of the Labia Majora.

Ramlakhan KP1, Groenendijk FH, Levin MD, Noorduy LA, Kooi SG. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Mar 1. doi: 10.1097/PGP.0000000000000595. [Epub ahead of print]

Is the sum of positive neuroendocrine immunohistochemical stains useful for diagnosis of large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) on biopsy specimen?

Derks JL1, Dingemans AC1, van Suylen RJ2, den Bakker MA3, Damhuis RA4, van den Broek EC5; PALGA-group, Speel EJ6, Thunnissen E7. Collaborators: ... **van Nederveen FH**, ... *Histopathology*. 2019 Mar;74(4):555-566. doi: 10.1111/his.13800. Epub 2019 Jan 24.

Prognostic Impact of Breast-Conserving Therapy Versus Mastectomy of BRCA1/2 Mutation Carriers Compared With Non-carriers in a Consecutive Series of Young Breast Cancer Patients.

van den Broek AJ1,2, Schmidt MK1,2, van 't Veer LJ2, Oldenburg HSA3, Rutgers EJ3, Russell NS4, Smit VTHBM5, Voogd AC6,7, Koppert LB8, Siesling S6,9, Jobsen JJ10, **Westenend PJ11**, van Leeuwen FE1, Tolenaar RAEM12.
Ann Surg. 2019 Aug;270(2):364-372. doi: 10.1097/SLA.0000000000002804.

Sirolimus monotherapy for Erdheim-Chester disease.

van Bommel EFH1, van der Zijden MA1, Smak Gregoor PJH1, Hendriksz TR2, Ho-Han SH3, Westenend PJ4.
Acta Oncol. 2019 Mar 28:1-5. doi: 10.1080/0284186X.2019.1589648. [Epub ahead of print]

Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study.

van Maaren MC1,2, de Munck L1,3, Strobbe LJA4, Sonke GS5, **Westenend PJ6**, Smidt ML7, Poortmans PMP8, Siesling S1,2.
Int J Cancer. 2019 Jan 15;144(2):263-272. doi: 10.1002/ijc.31914. Epub 2018 Nov 28.

Plastische chirurgie

Universal 2 total wrist arthroplasty for the salvage of failed Biaxial total wrist arthroplasty.

Zijlker HJA1, Berkhout MJ1, Ritt MJPF1, **van Leeuwen N2, IJsselstein CB2.**
J Hand Surg Eur Vol. 2019 Jul;44(6):614-619. doi: 10.1177/1753193418822425. Epub 2019 Jan 17.

Radiologie

Association between Lifelong Physical Activity and Disease Characteristics in HCM.

Aengevaeren VL1,2, Gommans DHF2, Dieker HJ2, Timmermans J2, Verheugt FWA2, **Bakker J3**, Hopman MTE1, de Boer MJ2, Brouwer MA2, Thompson PD4, **Kofflard MJM5**, Cramer GE2, Eijsvogels TMH1,6.
Med Sci Sports Exerc. 2019 Apr 25. doi: 10.1249/MSS.0000000000002015. [Epub ahead of print]

Debilitating Venous Claudication Second-

ary to Retroperitoneal Fibrosis.

van Bommel EFH1, van der Zijden MA1, Elgersma OEH2, Hendriksz TH2.
J Clin Rheumatol. 2019 Jun 21. doi: 10.1097/RHU.0000000000001091. [Epub ahead of print]

Impact of iodine concentration and iodine delivery rate on contrast enhancement in coronary CT angiography: a randomized multicenter trial (CT-CON).

Rengo M1, Dharampala A2, Lubbers M2, **Kock M3**, Wildberger JE4, Das M4, Niezen A5, van Tilborg F6, **Kofflard M7**, Laghi A8, Krestin G9, Nieman K10,11.
Eur Radiol. 2019 Apr 23. doi: 10.1007/s00330-019-06196-7. [Epub ahead of print]

The incidence of negative intraoperative findings after unsuccessful hydrostatic reduction of ileocolic intussusception in children: A retrospective analysis.

Kanglie MNP1, de Graaf N2, Beije F3, **Brouwers EMJ4**, Theuns-Valks SDM5, Jansen FH6, de Roy van Zuidewijn DBW7, Verhoeven B8, van Rijn RR9, Bakx R10; Dutch Intussusception Group.
J Pediatr Surg. 2019 Mar;54(3):500-506. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.05.006. Epub 2018 Jun 1.

Infection of Previously Closed Urachus Mimicking Malignancy: A Case Report and Literature Review of Radiological Findings to the Diagnosis.

Lam SW1,2, Linsen PV1, Elgersma OE1.
Clin Med Insights Case Rep. 2019 Apr 18;12:1179547619843836. doi: 10.1177/1179547619843836. eCollection 2019.

Optoacoustic imaging of the breast: correlation with histopathology and histopathologic biomarkers.

Menezes GLG1, Mann RM2, Meeuwis C3, **Bisschops B4**, Veltman J5, Lavin PT6, van de Vijver MJ7, Pijnappel RM8.
Eur Radiol. 2019 May 27. doi: 10.1007/s00330-019-06262-0. [Epub ahead of print]

Percutaneous Vertebroplasty is no Risk Factor for New Vertebral Fractures and Protects Against Further Height Loss (VERTOS IV).

Firanesco CE1, de Vries J2,3, Lodder P3, Schoemaker MC2, Smeets AJ2, Donga E2, Juttman JR2, Klazen CAH4, **Elgersma**

OEH5, Jansen FH6, van der Horst I6, Blonk M6, Venmans A2, Lohle PNM2.
Cardiovasc Intervent Radiol. 2019 Jul;42(7):991-1000. doi: 10.1007/s00270-019-02205-w. Epub 2019 Apr 2.

Sirolimus monotherapy for Erdheim-Chester disease.

van Bommel EFH1, van der Zijden MA1, Smak Gregoor PJH1, Hendriksz TR2, Ho-Han SH3, Westenend PJ4.
Acta Oncol. 2019 Mar 28:1-5. doi: 10.1080/0284186X.2019.1589648. [Epub ahead of print]

Reumatologie

Association of physical activity and medication with enthesitis on ultrasound in psoriatic arthritis.

Wervers K1, Herrings I1, Luime JJ1, **Tchetverikov I1**, Gerards AH1, Hazes JMW1, Vis M1.
J Rheumatol. 2019 Mar 1. pii: jrheum.180782. doi: 10.3899/jrheum.180782. [Epub ahead of print]

Comparison of disease activity measures in early psoriatic arthritis in usual care.

Wervers K1, Luime JJ1, **Tchetverikov I2**, Gerards AH3, Kok MR4, Appels CWY5, van der Graaff WL6, van Groenendael JHLM7, Korschwagen LA8, Veris-van Dieren JJ7, Hazes JMW1, Vis M1.
Rheumatology (Oxford). 2019 Jun 18. pii: kez215. doi: 10.1093/rheumatology/kez215. [Epub ahead of print]

Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first-year results of the randomised controlled TARA study.

van Mulligen E1, de Jong PHP2, Kuijper TM3, van der Ven M2, Appels C4, Bijkerk C5, Harbers JB6, de Man Y7, Molenaar THE8, **Tchetverikov I9**, Goekoop-Ruiterman YPM10, van Zeben J11, Hazes JMW2, Weel AEAM3, Luime JJ2.
Ann Rheum Dis. 2019 Jun;78(6):746-753. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214970. Epub 2019 Apr 6.

Predictors of biologic-free disease control in patients with rheumatoid arthritis after stopping tumor necrosis factor in-

Inhibitor treatment.

Ghiti Moghadam M1,2, Lamers-Karnebeek FBG3, Vonkeman HE1,2, Ten Klooster PM2, Tekstra J4, **van Schaeybroeck B5**, Klaasen R6, van Onna M7, Bernelot Moens HJ8, Visser H9, Schilder AM10, Kok MR11, Landewé RBM7, van Riel PLCM12, van de Laar MAFJ1,2, Jansen TL13; Dutch National POET Collaboration.
BMC Rheumatol. 2019 Jun 13;3:3. doi: 10.1186/s41927-019-0071-x. eCollection 2019.

Time to minimal disease activity in relation to quality of life, productivity, and radiographic damage 1 year after diagnosis in psoriatic arthritis.

Wervers K1, Luime JJ1, **Tchetverikov I2**, Gerards AH3, Kok MR4, Appels CWY5, van der Graaff WL6, van Groenendaal JHLM7, Korswagen LA8, Veris-van Dieren JJ7, Hazes JMW1, Vis M9; Cicero.
Arthritis Res Ther. 2019 Jan 16;21(1):25. doi: 10.1186/s13075-019-1811-4.

Spoedeisende geneeskunde**The association between intravenous fluid resuscitation and mortality in older emergency department patients with suspected infection.**

Ko SY1, **Esteve Cuevas LM2**, **Willeboer M2**, **Ansems A2**, Blomaard LC3, **Lucke JA2**, Mooijaart SP3,4, de Groot B5.
Int J Emerg Med. 2019 Jan 5;12(1):1. doi: 10.1186/s12245-018-0219-2.

Statistiek**Computer-assisted, high-frequency, hospital-wide point prevalence surveys of hospital-acquired infections in a tertiary care hospital, the Netherlands, 2013 to 2014.**

Streefkerk HRA1,2,3,4, **Willemsen SP5,3**, van der Hoeven CP4, Vos MC4, Verkooijen RP6, Verbrugh HA4.
Euro Surveill. 2019 Mar;24(13). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.13.1800177.

Ziekenhuisapotheek**Bevacizumab for Intravitreal Injection: Impact of Sub-Visible Particles on the Shelf-Life of Repackaged Bevacizumab.**

Crul M1, Zandvliet A2, Moes JR3, **Veenbaas T4**, Smeets O5.
J Ocul Pharmacol Ther. 2019 Jul/Aug;35(6):372-375. doi: 10.1089/jop.2019.0042. Epub 2019 Jun 28.

No Differences in Weight Gain Between Risperidone and Aripiprazole in Children and Adolescents After 12 Months.

Schoemakers RJ1, **van Kesteren C2**, van Rosmalen J3, Eussen MLJM4, **Dieleman HG2**, **Beex-Oosterhuis MM2**.
J Child Adolesc Psychopharmacol. 2019 Apr;29(3):192-196. doi: 10.1089/cap.2018.0111. Epub 2019 Jan 23.

GCP-WMO-examen doen, hoe is dat?

Michael Verschoor is AIOS ziekenhuisfarmacie in het ASz. Hij start binnenkort met het uitvoeren van een WMO-plichtig onderzoek. Onlangs heeft hij zijn GCP-WMO-examen gehaald. GCP staat voor Good Clinical Practice (Goede klinische praktijk). Dit is een richtsnoer voor handelen, waarmee proefpersonen worden beschermd bij geneesmiddelenonderzoek. WMO staat voor Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

We vroegen Michael naar zijn ervaringen rond dit examen ("Het was goed te doen. Maar je moet het zeker niet onderschatten.") en we vroegen hem naar tips voor collega's die binnenkort ook zo'n examen gaan afleggen. En natuurlijk wilden we meer weten over het WMO-onderzoek dat hij gaat uitvoeren.



Michael Verschoor

Michael Verschoor is AIOS ziekenhuisfarmacie in het Albert Schweitzer Ziekenhuis. Hij deed op 24 mei dit jaar zijn GCP-WMO-examen en deed dit met goed gevolg.

Waarom heb jij de GCP-WMO-training gedaan?

"Vanuit mijn opleiding tot ziekenhuisapotheker ga ik een half jaar registratieonderzoek uitvoeren. Omdat het een WMO-plichtig onderzoek is, heb ik er voor gekozen om de GCP-WMO-training te doen. Vanuit de STZ-ziekenhuizen is het verplicht dat de hoofdonderzoeker het GCP-WMO-certificaat bezit.

En dan is er ook nog de BROK?

"Het volgen van de BROK (Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers) wordt vanuit de academische ziekenhuizen verplicht gesteld. Dit is een uitgebreidere cursus dan de GCP-WMO. STZ-ziekenhuizen vinden een GCP-WMO-training voldoende de hoofdonderzoekers van investigator-initiated onderzoeken moeten een WMO-GCP-certificaat behalen."

Wie trof je zoal bij de training?

"verscheidene mensen, bijvoorbeeld arts-assistenten, medisch specialisten, een trialcoördinator, verpleegkundig specialisten en (research) verpleegkundigen. Sommigen hadden het certificaat direct nodig voor eigen onderzoek. Voor anderen was de training nuttig, omdat ze veelvuldig met onderzoek in aanraking komen."

Wat heb je aan de GCP-WMO-training gehad?

"Ik heb geleerd waar de gedachte van 'goede klinische praktijken' vandaan komt en ook, wat er allemaal bij komt kijken wanneer je persoons-gebonden onderzoek wilt uitvoeren. Vanuit mijn opleiding tot ziekenhuisapotheker heb ik inzicht in trials en geneesmiddelen, maar in deze cursus heb ik ook geleerd wat er komt kijken bij het opzetten en indienen van geneesmiddelenonderzoek en onderzoek naar bijvoorbeeld medische hulpmiddelen en andere WMO-plichtige

onderzoeksonderwerpen. Je leert bijvoorbeeld ook waar je dingen kunt opzoeken en bij wie je waarvoor moet zijn. Dit is erg nuttig als je zelf onderzoek gaat opzetten, zoals ik.

Binnen het ASz kunnen het Wetenschapsbureau en de WOAC ook een belangrijke rol spelen bij 'investigator initiated onderzoek'. Het Wetenschapsbureau kan je helpen met Castor EDC. Dit is een softwareprogramma voor dataverzameling (met audit trail), dat lokaal per ziekenhuis geregeld is. De WOAC helpt met vragen zoals, of een onderzoek al dan niet WMO-plichtig is en wat de lokale regelingen zijn. Ook is het nuttig om te weten wat er rond een amendement bij WMO-plichtig onderzoek speelt, bijvoorbeeld als je een wijziging in het onderzoek wilt doorvoeren."

Is er ook behoefte aan andere trainingen?

"De GCP-WMO-training is erg gericht op de bescherming van proefpersonen. Wat in de training aan bod komt en in de huidige wetenschappelijke wereld speelt, is de reproduceerbaarheid en fraude binnen de wetenschap. Dit alles heeft mogelijk ook te maken met publicatiedruk, denk maar aan Diederik Stapel die bekend kwam te staan als wetenschapsfraudeur. Ik denk dat hier in de toekomst meer aandacht voor gaat zijn. Eigenlijk moet je altijd achteraf kunnen aantonen wat er met alle data en analyses is gebeurd (audit trail). Dat maakt het juist ook inzichtelijk voor jezelf om te weten welke keuzes er gemaakt zijn."

Hoe was de training voor het examen opgebouwd?

"Het geheel bestond uit een e-learning, een klassikale training en een stuk zelfstudie. Ik denk dat mijn zelfstudietijd wat krap was. De kracht zit hem met name in de herhaling. Een belangrijke les is dat het GCP-WMO-examen niet onderschat moet worden. Zonder degelijk begrip van de inhoud haal je het niet.

De e-learning vond ik een nuttige en goede voorbereiding op de cursusdag. Verschillende facetten kwamen aan bod, zoals geneesmiddelenonderzoek, maar ook onderzoek met medische hulpmiddelen. Je werd gestimuleerd om alvast vragen te bedenken voorafgaand aan de training."

Vond je de training nuttig?

Het GCP-WMO-register

Sinds 1 mei 2019 is het GCP-WMO-register in beheer bij de Dutch Clinical Research Foundation (DCRF). De GCP-WMO-examens worden gefaciliteerd door Examenbureau Medisch-Wetenschappelijk Onderzoeker (EMWO). In het GCP-WMO-register (<https://www.emwo.nl/gcp-wmo-register/>) kan de registratie van alle personen gevonden worden die zijn geslaagd voor het GCP-WMO-examen.

De WMO

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen beschermt proefpersonen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het is gebaseerd op de eerdere Code van Neurenburg (1947), Verklaring van Helsinki (1964) en Good clinical practice (1975). In de WMO staat dat zij die opzettelijk handelen in strijd met het verbod omtrent vragen van informed consent, gestraft kunnen worden met een gevangenisstraf van ten hoogste een jaar of een geldboete van de vierde categorie (in 2019: € 20.750).

"Zeker! Het is een verplicht onderdeel voordat je het GCP-WMO-examen mag afleggen. In een klein gezelschap van ongeveer tien deelnemers gingen we interactief door de leerstof heen. Iedereen kon ook vragen stellen die direct of indirect aan de GCP of WMO gerelateerd waren. Over de grijze gebieden discussieerden we met stellingen, bijvoorbeeld over hoe de METC (Medisch-ethische toetsingscommissie) naar zaken kijkt. Ook namen we het oefenexamen door. Dit gaf een goede indicatie van de manier waarop de vragen gesteld werden tijdens het examen. Verder krijgt je van de cursusleiding ook mee welke hoofdstukken van de GCP het belangrijkste zijn en die je als voorbereiding nog extra kan doornemen. Tot slot kon je ook de cursusleiding een mail sturen als je nog vragen na afloop van de cursus had."

Hoe zenuwachtig was je voor de toets?

"Dat viel eigenlijk wel mee, ik was vooral gefocust. In mijn geval had ik de toets één week na de training in het Postillion Hotel (Dordrecht). Als je trouwens op die geplande dag niet in de gelegenheid bent om het examen af te leggen, kun je ook op een ander tijdstip op andere locatie in het land terecht.

Bij de toets werden meerdere casussen met een filmpje geïntroduceerd. Per casus werd een aantal vragen gesteld. Het is belangrijk om tijdens de toets met je verworven kennis, inzicht in de casus te krijgen en op zoek te gaan naar de relevante info. Je hebt twee uur de tijd om zo'n 40-45 vragen te beantwoorden. Dit is minder dan voorheen (toen waren dat er 70-75).

De toets is een openboekexamen met meerkeuzeopgaven, waarbij soms meerdere antwoorden goed zijn. Alles mag geraadpleegd worden: alle aantekeningen (papier en digitaal), de e-learning en de site van de CCMO. Tijdens de toets is het ook mogelijk om zaken via het internet op te zoeken. Tip: neem PDF-bestanden op stick mee en gebruik laagdrempelig de optie 'control + F', dit biedt de mogelijkheid om woorden in een tekst te zoeken. Wat ik ook heel fijn vond, was dat je de voortgang van de vragen kunt zien. Zo wist ik altijd hoe ver ik was. Overigens worden verschillende casussen in de ruimte afgespeeld, het heeft dus niet veel zin om bij de bureaus af te kijken!"

En dan lang wachten op de einduitslag?

“Nee, gelukkig niet! Na de toets kreeg ik direct de uitslag te zien, met ook de vragen die ik fout beantwoord had en de uitleg erbij. Ik moet eerlijk zeggen dat er nog steeds vragen tussen zaten die ik niet helemaal begrijp.”

Heb je tips voor collega's die de toets moeten maken?

“Zeker! Daar komt mijn Top-5.

1. Neem thuis nog eens rustig de stof door, waaronder de e-learning.
2. Kijk eens op onderzoekswijs.nl. Op deze site worden onderwerpen per thema aangeboden die nog meer inzicht geven in de GCP.
3. Neem alle vragen en antwoorden goed door tijdens het examen! Neem de GCP heel letterlijk. Ook al denk je het antwoord zeker te weten, zoek bevestiging van je antwoord in de GCP, op de site van de CCMO of in je aantekeningen. Het is doodzonde als je deze vragen fout zou hebben.
4. Let goed op de resterende tijd.
5. Sla zo nodig een vraag over, dan kun je altijd nog teruggaan (voorheen was dit niet het geval).”

Moet je het nu jaarlijks bijhouden?

“Het GCP-WMO-certificaat is vier jaar geldig. Voor herregistratie hoef je niet nogmaals een examen af te leggen. Je kunt middels een herregistratiecursus je certificaat verlengen. Laat het certificaat niet verlopen! Verleng eerder te vroeg dan te laat, anders moet je het examen opnieuw afleggen.”

Wat goed! Hoe wil je die vragenlijst ontwikkelen?

“Eerst wil ik dossieronderzoek uitvoeren om hierin de determinanten voor de vragenlijst te identificeren, die voorspellend zijn voor het aanwezig zijn van een allergie. Dit gedeelte is in principe niet WMO-plichtig. Wel heb ik dan te maken met de AVG (Algemene Verordening Gegevensbescherming), omdat de privacy van patiënten in het spel is. In een later stadium wil ik mijn vragenlijst opstellen aan de hand van deze determinanten en vervolgens prospectief valideren. Hierbij wil ik alle laagrisicopatiënten vragen of ze zowel de vragenlijst willen invullen, als naar de allergoloog willen gaan om de allergie uit te sluiten. Omdat het hier om een interventie gaat, is dit gedeelte WMO-plichtig.”

Dank voor je tijd, Michael! Heel veel succes met je onderzoek!

Verwijder de onterechte geneesmiddelallergieën! Het onderzoek van Michael Verschoor

Waar gaat jouw registratieonderzoek over?

“Bij de medicatieverificatie (het vaststellen welke medicatie de patiënt daadwerkelijk gebruikt) vragen apothekersassistenten aan de patiënt of er geneesmiddelallergieën bekend zijn. Er worden veel allergieën vastgelegd in het elektronisch patiëntendossier (EPD) die mogelijk niet allemaal een echte allergie zijn. Veel patiënten geven vage klachten aan. Het gevolg hiervan kan zijn dat patiënten ten onrechte van de beste medicamenteuze therapie worden onthouden. Sommige patiënten worden doorverwezen naar de allergoloog. Het gros van de gemelde allergieën kan dan niet worden aangetoond.

Ik wil graag een vragenlijst ontwikkelen die apothekersassistenten bij de medicatieverificatie met de patiënt kunnen afnemen. Op basis van deze vragenlijst kunnen laagrisico-allergieën verwijderd worden uit het EPD en kan de patiënt de beste medicamenteuze therapie krijgen. Bovendien hoeven deze patiënten ook niet doorverwezen te worden naar een allergoloog.”

Inge bedankt!

Na vijf jaar als redacteur, neemt Inge Geelen afscheid van de WASz-redactie. In deze jaren heeft ze niet alleen de WASz samengesteld en opnieuw vormgegeven, maar ook regelmatig bijgedragen aan de inhoud met haar wetenschappelijk onderzoek.



Inge Geelen

Inge Geelen is arts-assistent bij de interne geneeskunde en heeft in het ASz haar promotieonderzoek uitgevoerd. Ze promoveerde op 16 oktober 2018 op haar thesis getiteld 'Population-based Registry and Response Monitoring in Chronic Myeloid Leukemia'.

Het onderzoek van Inge ging gepaard met veel enthousiasme voor het onderwerp. En als de energie even wat minder werd, was een kopje koffie genoeg om haar weer een paar uur door te laten stuiten. Vier jaar lang heeft zij zich beziggehouden met een unieke database met chronische myeloïde leukemie (CML)-patiënten. Ze heeft zich de ins en outs van het statistiekprogramma R eigen gemaakt en ze heeft haar onderzoek gepresenteerd op internationale congressen. Daarbij gooide ze hoge ogen bij de toponderzoekers in het CML-veld. Ze was ook te vinden op de jaarlijkse Wetenschapsdag van het ASz, waar ze onder andere de prijs voor beste publicatie van 2017 in de wacht sleepte.

Het promotieonderzoek kende pieken en dalen, maar dat maakte nauwelijks indruk op Inges humeur. Daarmee was ze een zeer fijne kamergenote, altijd in staat om haar mede-onderzoekers op te vrolijken. Al wekte haar enthousiasme voor statistiekberekeningen af en toe verbazing.

Tijdens de WASz-vergaderingen bruisde Inge van energie en had ze altijd nieuwe ideeën. Inge heeft in alle jaren zoveel ervaring opgedaan, dat ze bijna niet meer weg te denken is uit de WASz-redactie. We zullen Inges inbreng missen. Maar zolang ze nog in het ASz is, hopen we nog gebruik te kunnen maken van haar expertise.

Inge, heel erg bedankt voor al je bijdrages aan de WASz!

Tot slot nog even Inge in cijfers:

- Aantal stipendia: 3
- Aantal publicaties in een wetenschappelijk tijdschrift: 5
- Aantal artikelen in WASz over haar onderzoek: 6
- Aantal WASz-edities als redacteur (sinds april 2014!): 10

Onderstaand een korte samenvatting van het scholingsaanbod voor arts-assistenten. Het gehele scholingsaanbod, inclusief een groot aantal e-learning modules, is te vinden op het ASz Leerplein. Raadpleeg de cursuscatalogus voor het actuele aanbod. Deze wordt continu uitgebreid.

JANUARI 2020

- 14 ○ OCOO
- 28 ○ Wetenschapslunch
- 11 ○ OCOO

MAART 2020

- 10 ○ OCOO
- 24 ○ Wetenschapslunch

APRIL 2020

- 8 ○ OCOO
- 15 ○ GCP Scholing
- 24 ○ GCP Examen

Heb je vragen, neem dan contact op met het Leerhuis, we helpen je graag! Op werkdagen zijn wij van 08.30 uur tot 17.00 uur telefonisch bereikbaar op 45100 of mail ons op leerhuis@asz.nl