

# WAS **z** | 01

Wetenschappelijk tijdschrift Albert Schweitzer ziekenhuis

Jaargang 12 | Nummer 1 | Juli 2020

Albert  
Schweitzer  
ziekenhuis



# Geachte lezer

De wereld verandert, maar dat het zo snel en overdonderend gaat als een tsunami, is voor velen een verrassing. Niet-noodzakelijke vergaderingen werden plots afgezegd of telefonisch gehouden. Even met elkaar koffie drinken was er niet meer bij, pauzes werden verspreid en we houden 1,5 meter afstand. Een hand schudden, een knuffel of een zoen bij verjaardagen, het kon niet meer. Stampvolle treinen naar Dordrecht en overbeladen bussen naar het ziekenhuis verdwenen.

Jaarplanningen werden dagkoersen, landelijke initiatieven schoten uit de grond en nog nooit waren ziekenhuizen zo transparant en mededeelzaam als nu. Wat een virus toch kan bewerkstelligen!

Als redactie hebben we onze werkzaamheden 'gewoon' voortgezet. We spraken telefonisch af, haalden ook zonder elkaar te zien strakke deadlines en van te weinig kopij was gelukkig geen sprake. We zijn trots dat er in deze bijzondere tijden toch weer een veelzijdige WASz voor u ligt. Net als in het badhuis van Maria de Padilla in het koninklijk paleis in Sevilla op de cover, straalt er vanuit het ASz een rust uit. Leuk detail: in dit paleis zijn ook opnamen gemaakt voor de populaire en meeslepende serie Game of Thrones.

Wat hebben we u te bieden? Allereerst het Wetenschapsbureau dat ons een hart onder de riem steekt over wat er mogelijk is in deze tijden. Verder laten we zien wat 'onderzoeken tijdens de pandemie' inhoudt. En Robin van der Vlies en Rosaline van den Berg maken duidelijk dat bij databehandeling ondersteuning van het Bedrijfsinformatiecentrum (BIC) juist nu onmisbaar is.

Aandacht voor historie is er ook. Met ruim 16 jaar onderzoekservaring, neemt de afscheidnemende Gerda Kuijpers-Visser ons mee door de verschillen tussen toen en nu. Inspirerend

voor nieuwe onderzoekers en onderzoekers-medewerkers! En hoewel stagiairs en co-assistenten niet meer in ons ziekenhuis rondlopen, zitten zij ook niet stil. Lees het verhaal van Yuri Hoppema, Mathieu Maessen en Janine Snoep over hun waardevolle onderzoeksprojecten.

Ondanks de tijdelijke stilte op de OK's neemt Maartijn Lijkwan ons mee in de wereld van de complexe aneurysmachirurgie. Resultaten van het FEVAR-programma licht hij haarfijn toe.

Promoties gaan ook op een laag pitje door. Gelukkig hadden arts-assistenten Simone Dijkland en Christel de Raaff hun verdediging al eerder met vlag en wimpel doorstaan. Benieuwd waar hun promoties over gingen?

Onze nieuwe statisticus Sara Baart deelt met ons de ins en outs van een lastige tak van sport: analyse van herhaalde metingen. Wellicht brengt het u op nieuwe ideeën voor analyses.

Nieuw in dit nummer is de rubriek In the spotlight, waarin telkens een andere afdeling in het zonnetje gezet wordt. We openen met de ziekenhuisapotheek en zijn heel benieuwd wat u van de nieuwe rubriek vindt. Laat het ons weten!

Tot slot, wij vertrouwen erop dat de wereld er na de COVID-pandemie sterker uitkomt. Ook de wetenschap slaat zich er wel doorheen. Voor nu heel veel leesplezier!

## De hoofdredactie

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

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

## 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

Kelly de Jong, ANIOS gynaecologie

### Fotografie

Frederike Roozen-Slieker

### Cover

Bettina Samrén

### 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](mailto:tijdschrift.wasz@asz.nl)

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






### Erratum

De foto op de cover van de vorige editie najaar 2019 is niet gemaakt door Peter Smak Gregoor, maar door Bettina Samrén. Wederom heeft Bettina de cover van deze editie verzorgd.



V.l.n.r.: Dalila Blel, Kelly de Jong, Karlijn Stouten en Joyce Olsthoorn. Op de foto ontbreken Krista Kuitwaard en Cedric Lau.

# Inhoudsopgave

<b>Nieuws van het wetenschapsbureau</b>	<b>6</b>	<b>Een lastige statistische kwestie: analyse van herhaalde metingen</b>	<b>30</b>
<b>Goedgekeurde studies</b>	<b>8</b>	Lees hoe je om moet gaan met herhaalde metingen van dezelfde patiënt.	
<b>Een terugblik op de mooie carrière van Gerda Kuijpers-Visser</b>	<b>12</b>	<b>Promotie: predictie en uitkomstanalyses bij acute neurologische ziekten</b>	<b>32</b>
			
<b>Onderzoeker aan het woord: Daniëlla Oom</b>	<b>14</b>	<b>Column promotielevens</b>	<b>37</b>
		In deze column deelt Martijne Duvekot het wel en wee van het laatste traject van haar promotie met ons.	
<b>Niet zo maar een operatie, maar één die we niet uit het oog mogen verliezen</b>	<b>16</b>	<b>Drie wetenschappelijke stages</b>	<b>38</b>
		Stagiairs zaten zeker niet stil tijdens de COVID-19-periode. Lees welke Janine Snoep, Mathieu Maessen en Yuri Hoppema uitvoeren.	
<b>Complexe aneurysmachirurgie</b>		<b>Promotie: obstructieve slaapapneu bij bariatrische chirurgie</b>	<b>40</b>
<b>Comfort neonaat tijdens bloedafname</b>	<b>20</b>		
Stel neonaten zoveel mogelijk gerust tijdens het afnemen van bloed! Waarom? lees snel verder!		<b>In 250 woorden</b>	<b>45</b>
<b>De kunst van dataverzameling</b>	<b>23</b>	<b>Berichten uit de bibliotheek</b>	<b>47</b>
Lees tips en tricks hoe je uit HiX data kan halen voor wetenschappelijk onderzoek!		<b>In the spotlight... de ziekenhuisapotheek</b>	<b>48</b>
<b>Impact van COVID-19 op wetenschappelijk onderzoek</b>	<b>24</b>	Nieuw in deze editie! Elk nummer wordt een andere afdeling in het zonnetje gezet. Dit keer: de ziekenhuisapotheek!	
COVID-19 heeft niet alleen enorme impact op de zorg, maar ook op onze onderzoekers. Lees de verschillende verhalen hoe COVID-19 hun werkzaamheden heeft beïnvloed.		<b>Diagnose in beeld</b>	<b>52</b>
		Het ASz is het expertisecentrum retroperitoneale fibrose. Lees meer over dit intrigerende ziektebeeld vanuit Eric van Bommel, de oprichter van het expertisecentrum.	
		<b>Wetenschappelijke publicaties</b>	<b>57</b>

# Nieuws van het wetenschapsbureau

Op het moment dat ik dit artikel schrijf, zijn we klinisch voorbereid op de piek die op de IC's gaat komen. Hoe de situatie zal zijn als deze WASz wordt uitgegeven, weet ik niet.

Vóór de coronacrisis had ik bedacht dat ik zou schrijven over 'big data' en 'artificial intelligence' in de zorg, over de mogelijkheden, de uitdagingen en dilemma's in onderzoek. Nu we midden in de coronacrisis zitten, zijn er veel interessante ontwikkelingen in de wetenschap waar ik over kan schrijven. Toch zijn juist in deze periode bovengenoemde thema's zeer relevant, ze komen mogelijk juist in deze periode in een stroomversnelling.



**Joke Bosch**

*Joke Bosch is Wetenschapscoördinator in het Albert Schweitzer ziekenhuis.*

## Nationaal debat 'Datadilemma's in de zorg' - Big data & AI

In november was ik deelnemer aan het nationaal debat Data dilemma's in de zorg. Tijdens het debat gaven topsprekers vanuit diverse invalshoeken hun visie over big data in de zorg. De videoregistraties hiervan vind je op <https://datadilemmas.nl>. Ook is er onder redactie van Mark Van Houdenhoven en Jan Harm Zwaveling (de initiatiefnemers van het nationaal debat) een boek verschenen met als titel 'Data dilemma's in de zorg', uitgegeven bij Bohn Stafleu van Loghum. Wat mij betreft een aanrader.

Het nationaal debat diende als startpunt om uiteindelijk in 2020 een convenant te overhandigen aan het ministerie van VWS. Duidelijk is, dat we op dit moment in een patstelling zitten. Hierbij zien de voorstanders van data-delen vooral de mogelijkheden, tegenstanders zien vooral de gevaren. Hoe komen we nu verder in dit debat? Misschien geeft de coronacrisis achteraf wel de inzichten van de do's and dont's op dit gebied.

Tijdens het debat en in het boek geven Martijn ten Napel en Harald van de Pol inzicht in een samenwerkingsproject in Eindhoven. Onder de vlag van het Eindhovens Med Tech Innovation Center (e/MTIC), werken drie ziekenhuizen (Maxima MC, Catherina ziekenhuis en Kempenhaeghe), een universiteit (TU Eindhoven) en een private partij (Philips Research) samen. Een gemeenschappelijke visie die naar voren werd gebracht was, dat samenwerking met derden noodzakelijk is om succesvol te zijn met relevante datatoepassingen. Uitdagingen hierbij waren, hoe het vertrouwen van patiënten te winnen over

het zorgvuldig omgaan met hun data, hoe bij alle deelnemers van de samenwerking het vertrouwen te winnen in de meerwaarde van de samenwerking en hoe te zorgen dat er een sluitende technische invulling ontstaat. Uiteindelijk is men tot een concreet ontwerp van een dataplatform gekomen, inclusief een beheerorganisatie. Belangen van alle betrokkenen - van de patiënt en van de deelnemers - werden hierbij mee genomen.

Ook in deze coronaperiode zie ik initiatieven ontstaan voor dataplatforms (bijvoorbeeld Health R.I. en CT Cue). Voor mij is het op dit moment nog niet duidelijk welke afspraken hierbij horen en dus ook niet aan welke van de initiatieven we onze data moeten en kunnen toevertrouwen. Dat we in de nabije toekomst mee gaan doen aan dit soort dataplatforms, daar twijfel ik niet aan. Het analyseren van big data immers, geeft veel mogelijkheden om antwoorden te vinden op wetenschappelijke vraagstukken.

## Artificial Intelligence (AI)

Wat is Artificial Intelligence, of wel kunstmatige intelligentie? De definitie is niet eenduidig maar een van de definities die je op Wikipedia vindt is: "het vermogen van een systeem om externe gegevens correct te interpreteren, om te leren van deze gegevens, en om deze lessen te gebruiken om specifieke doelen en taken te verwezenlijken via flexibele aanpassing."

Kunstmatige intelligentie wordt al op diverse terreinen toegepast. Velen van ons gebruiken het, maar weten vaak weinig of niets over de techniek die erachter zit. Sennay Ghebreab heeft al toegepast in radiologische processen. Ook in deze coronatijd is er al een studie

opgezet, waarbij met data en AI een diagnose voor COVID-19 gesteld kan worden op basis van CT-beelden. Zo'n algoritme geldt niet als vervanging van de arts, het ondersteunt de arts bij het analyseren van de informatie uit de scans en het trekken van conclusies op basis van deze gegevens.

AI biedt mogelijkheden voor de gezondheidszorg zoals snellere diagnoses, maar ook meer accurate behandelingen en beter ingerichte patiënten.

In het algemeen geldt dat veel processen en beslissingen in ons dagelijks leven digitaal worden bijgehouden. Met AI is het mogelijk de individuele en collectieve gedachtepatronen en beslissingen in kaart te brengen. Daardoor kunnen patronen worden ontdekt in wat wij als individu, organisatie of samenleving bewust of onbewust doen of juist laten. Onlangs werd hiervan ook de negatieve kant duidelijk, namelijk dat algoritmes discriminerend en seksistisch kunnen zijn (zie <https://nos.nl/artikel/2286930>). Omgekeerd kan men op basis van deze inzichten AI ook inzetten om problemen zoals uitsluiting of discriminatie op te sporen.

Belangrijk is dat we ons in de gezondheidszorg maar ook op andere gebieden, bewust zijn van hoe algoritmes werken. Sennay Ghebreab pleit ervoor dat iedereen - in navolging van Finland - les krijgt in AI. Er is geen weg terug, de techniek is er en wordt gebruikt. Mensen moeten participeren en helpen om AI verdere te ontwikkelen, er moet een win-win situatie ontstaan. Bij het verder ontwikkelen van AI in de zorg, is het belangrijk dat dit geleidelijk plaatsvindt. De zorgprofessionals moeten weten waar zij mee bezig zijn, wanneer zij AI integreren in hun werkzaamheden. Voor allen geldt, dat het van belang is dat zij kennis opdoen van de toepassing, inclusief van de voor- en nadelen die er zijn. Bij een geleidelijke introductie kunnen ook eventuele problemen snel worden opgelost.

Ontwikkelingen en innovaties van processen en technologie in de zorg en in de wetenschap, er is veel mogelijk. Samenwerken, kennis verwerven, vertrouwen opbouwen en afspraken maken waarbij alle partijen zich gehoord voelen, zijn daarbij de kernthema's.

### Agenda

We hopen na de zomer onze activiteiten weer op te pakken.

- Wetenschapslunch: vanaf september tot en met november op de vierde dinsdag in de maand.
- Research Netwerk-bijeenkomst. Voor aanmelden en informatie: [wetenschaps@asz.nl](mailto:wetenschaps@asz.nl).
- ASz promovendi-netwerk. Voor aanmelden en informatie: [wetenschaps@asz.nl](mailto:wetenschaps@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](mailto:wetenschap@asz.nl). Je kunt ook wetenschapscoördinator Joke Bosch ([j.l.bosch@asz.nl](mailto:j.l.bosch@asz.nl)) benaderen.

# Goedgekeurde studies

oktober 2019 t/m maart 2020

Trial-nummer	Naam hoofdonderzoeker	Titel
2019.030	<b>Dr. P.E. Westerweel, internist-haematoloog</b>	Mast cells and fibrosis in myeloproliferative neoplasms (Mast cells and fibrosis in MPN) (MNP-1).
2019.039	<b>Dr. M.A. Lijkwan, chirurg</b>	Identification of the optimal treatment strategy for complex appendicitis in the pediatric population (CAPP).
2019.043	<b>Drs. B.J. Punt, chirurg</b>	Admission and compliance with referral criteria of burn patients in Dutch hospitals with(out) dedicated Burn Center (BURN-NTR); a nationwide retrospective cohort study.
2019.044	<b>Dr. I. Tchetverikov, reumatoloog</b>	Men with inflammatory arthritis and a wish to conceive: a neglected study population iFAME Fertility).
2019.045	<b>Dr. J.A.M. Avontuur</b>	The PROCLION study Prospective Registration Of Critical Leg Ischemia Outcomes in the Netherlands.
2019.047	<b>Dr. M.R. Korte, internist-nefroloog</b>	Renoprotective effects of potassium supplementation in chronic kidney disease (K+ in CKD).
2019.048	<b>Dr. P. Honkoop, MDL-arts</b>	Hepatitis C Elimination in the Netherlands. A national multicenter cohort study retrieving lost to follow-up chronic hepatitis C patients (CELINE).
2019.049	<b>Dr. F.H.J. Wolfhagen, MDL-arts</b>	Optimal timing of surgery in Crohn's disease: prognosis after early versus late ileocecal resection (TIMING).
2019.052	<b>Mw. dr. M.C. Kortekaas, anesthesioloog</b>	Driving Pressure During General Anesthesia for Open Abdominal Surgery (DESIGNATION) – a Randomized Controlled Trial.
2019.053	<b>Dr. E.J.T. Belt, chirurg</b>	PREventing Surgical Site occurrences using negative pressURE wound therapy (The Pressure trial).
2019.055	<b>Dr. P.E. Westerweel, internist-haematoloog</b>	Long-term treatment of cancer associated VTE: reduced vs full dose of apixaban: API-CAT STUDY for APixaban Cancer Associated Thrombosis.
2019.058	<b>Mw. dr. G.M.H. Marres, chirurg</b>	Multicenter pilot study to determine the feasibility of a multimodal prehabilitation program in patients with non-small cell lung cancer undergoing anatomical lung resection.
2019.059	<b>Dr. W. van de Vrie, MDL-arts</b>	Early and accurate diagnosis of disconnected Pancreatic duct syndRome and pancreatic fistuLa in patients with Acute necRotizing pancreatitis A nationwide prospective cohort study (POLAR-study).
2019.060	<b>Dr. W. van de Vrie, MDL-arts</b>	Pancreatitis Werkgroep Nederland Cohort Registratie.
2019.061	<b>A.Prkic, AIOS chirurgie</b>	Short-term results of the Femoral Neck System for neck-of-femur fractures in a non-design center (Femoral Neck System short-term results) (FNS study).
2019.062	<b>Mw. dr. L.M.M. Wolters, MDL-arts</b>	Fecal Immunochemical Testing as a Tool to Determine the Need for Colonoscopy in Symptomatic Patients (FITNESS). Med.hulpmiddel

<b>Trial-nummer</b>	<b>Naam hoofdonderzoeker</b>	<b>Titel</b>
2019.063	<b>dr. O.E.H. Elgersma, radioloog</b>	Cost Effectiveness of CT Perfusion for Patients suffering from Acute Ischemic Stroke (CLEOPATRA).
2019.064	<b>Dr. M.R. Korte, internist-nefroloog</b>	DOMESTICO prospectief.
2019.065	<b>Mw. dr. M. de Jong, kinderarts-neonatoloog</b>	Prospective multicentre observational cohort study on perinatal bacterial infections. Part 1 of the Netherlands Observational study on GBS disease, Bacterial virulence and protective Serology.
2019.066	<b>Dr. P.E. Westerweel, internist-haematoloog</b>	A phase 3, multicenter, open-label, randomized, study of gilteritinib versus midostaurin in combination with induction and consolidation therapy followed by oneyear maintenance in patients with newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic syndromes with excess blasts-2 (MDS-EB2) with FLT3 mutations eligible for intensive chemotherapy (HOVON 156 AML / AMLSG 28-18).
2019.067	<b>Dr. I. Tchetterikov, reumatoloog</b>	Clinical effectiveness of 2 treat to target strategies, mimicking standard care compared to early secukinumab for the treatment of Moderate to Severe Psoriatic arthritis: a parallel group randomised controlled trial (Strategy Treatments Aiming at MDA in PsA: STAMP).
2019.068	<b>Mw. dr. J. de Beukelaar, neuroloog</b>	A prospective, multi-centre study investigating the incidence and prognosis of relapses, pseudo-relapses and other causes of (sub)acute neurological symptoms in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis(RRfMS).
2019.069	<b>Mw. drs. E. de Jongh, internist-hematoloog</b>	Cardiotoxicity and other Late effects After Radiotherapy and Immuno-chemoTherapy for non-Hodgkin lymphoma CLARITY).
2019.072	<b>Dr. P.E. Westerweel, internist-hematoloog</b>	Heavy MENstrual bleeding in premenopausal women treated with DirEct oral Anticoagulants (MEDEA).
2019.073	<b>Dr. F.H.J. Wolfhagen, MDL-arts</b>	Treatment of Crohn's disease using Cyclic Dietary Intervention (TOCDI study).
2019.074	<b>Dr. R.M. Oemrawsingh, cardioloog</b>	Prediction of acute coronary events by Optical Coherence Tomography after STEMI and NSTEMI in patients with residual non-flow limiting lesions: the PECTUS-obs Trial (observational cohort).
2019.077	<b>Dr. H. Kerkhoff</b>	MR ASAP Multicentre Randomised trial of Acute Stroke treatment in the Ambulance with a nitroglycerin Patch.
2019.078	<b>Mw. drs. G. van Hoecke, gynaecoloog</b>	A randomised controlled trial comparing endometrial ablation plus levonorgestrel releasing intrauterine system versus endometrial ablation alone in women with heavy menstrual bleeding (MIRA 2 trial).
2019.080	<b>Mw. dr.S.W.I. Reeder, dermatoloog</b>	SkinVision Diagnostic Accuracy.
2019.081	<b>Dr. W. van de Vrie, MDL-arts</b>	Acetic acid chromoendoscopy for detection of neoplastic Barrett's esophagus.

Trial-nummer	Naam hoofdonderzoeker	Titel
2019.082	<b>Dr. L.J.P.M. van Woerkens, cardioloog</b>	A Prospective Randomised Comparative trial of Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation with and without Defibrillation Testing (PRAETORIAN DFT).
2019.083	<b>Dr. F. Kauer, cardioloog</b>	A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group, multicentre, phase 2a study to assess target engagement, safety and tolerability of AZD4831 in patients with Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF)
2019.084	<b>S.F. Lau, AIOS ziekenhuisfarmacie</b>	Pharmacokinetics of paracetamol before and after Roux-en-Y gastric bypass (PAPAYA)
2020.001	<b>Dr. P. Honkoop, MDL-arts</b>	Sustained response to Nucleos(t)ide Analogues for chronic hepatitis B: SNAP study.
2020.002 cardiologie	<b>Dr. M.J.M. Kofflard, cardioloog</b>	ONCOR: Dutch cardio-oncology registry.
2020.004	<b>Mw. M. Meinardi, geriater</b>	Uptake and effectiveness of a tailor-made lifestyle program targeting risk and protective factors for dementia among middle-aged descendants of people with recently diagnosed Alzheimer Disease or Vascular Dementia: study protocol of a cluster randomised controlled trial (Demin).
2020.006	<b>Dr. R.M. Oemrawsingh, cardioloog</b>	Functional Improvement of non-infarct related coronary artery stenosis by Extensive LDL-C Reduction with a PCSK9 Antibody. FITTER V6.2.
2020.007	<b>Mw. Dr. A.D. Rozeman, neuroloog</b>	Performance feedback on quality of care in hospitals performing thrombectomy for ischemic stroke, a cluster-randomized trial (PERFEQTOS).
2020.009	<b>Mw. drs. M. Bandell, gynaecoloog</b>	MYPP-trial: Myo-inositol Supplementation to Prevent Pregnancy Complications in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a multicentre double-blind randomised controlled trial.
2020.010	<b>Dr. W.P.F. Bosman, chirurg</b>	Optimizing diagnostics to distinguish between complicated and uncomplicated appendicitis; a double-edged sword.
2020.012	<b>Dr. Mw. E. de Jongh, internist-hematoloog</b>	A national study for blood based response monitoring of newly diagnosed aggressive B-cell lymphoma (DLBCL and HGBCL) patients.
2020.015	<b>Dr. M. van Gent, cardioloog</b>	A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Randomized Withdraw, Parallel Group study of Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor (RAASi) Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND).
2020.016	<b>Dr. E.J. van den Bos, cardioloog</b>	Multicenter, randomized, active comparator-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group, dose-finding Phase 2 study to compare the safety of the oral FXIIa inhibitor BAY 2433334 to apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC AF).
2020.017	<b>Dr. R.M. Smeenk, chirurg</b>	Effectiveness and cost-effectiveness of rubber band ligation versus sutured mucopexy versus haemorrhoidectomy in patients with recurrent haemorrhoidal disease: a multicentre randomized controlled trial (Napoleon Trial).



<b>Trial-nummer</b>	<b>Naam hoofdonderzoeker</b>	<b>Titel</b>
2020.020	<b>Dr. F. Kauer, cardioloog</b>	CAPACITY - Cardiac complicAtions in Patients with SARS Corona vlrus 2 regi-sTrY.
2020.021	<b>Dr. D. Dickerscheid, Klinisch fysicus</b>	Develop an Artificial Intelligence (AI) solution, for screening and diagnosis of COVID-19 on chest CT. Acroniem; ICOVAI International consortium for COVid-19 imaging AI.
2020.022	<b>Dr. V. de Jonge, MDL-arts</b>	De impact van fysieke activiteit op de kwaliteit van leven van patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (IBDFit).
2020.024	<b>Drs. O. Balak, longarts</b>	Novel Coronavirus study (nCoV) – base registry (nCoV base).
2020.025	<b>Dr. P.E. Westerweel, internist - hematoloog</b>	Pre-emptive tocilizumab in hypoxic COVID-19 patients, a prospective randomized trial (PreToVid).

# “Werk met liefde en houd van je vak, dat geeft heel veel energie.”

Sinds 2004 is Gerda Kuijpers-Visser werkzaam als researchmedewerker bij de vakgroep anesthesie. Helaas gaat ze ons in oktober dit jaar verlaten, ze was liever nog een tijd doorgedaan. WASz sprak met haar over de mooie, maar ook de lastige kanten van haar onderzoeksjaren in het ASz.



Gerda Kuijpers-Visser

## Hoe bent u in deze rol terechtgekomen?

“Ik was al langer werkzaam in het ziekenhuis en kwam op een zeker moment in contact met anesthesioloog Ankie Koopman. Samen hebben we toen de preoperatieve screeningspoli opgezet. Dit was in 1999. Vervolgens is het ASz een STZ-ziekenhuis geworden en werd me gevraagd of ik me met wetenschap bezig wilde houden. De eerste studie waar ik aan meegewerkt heb, was de TOMaat-studie (transfusie op maat) uit Leiden. Bij deze studie werd gekeken naar bloedbesparende technieken die mogelijk het aantal bloedtransfusies kunnen verminderen. Het was ondertussen 2004 en vanaf dat moment heb ik me enkel nog bezig gehouden met onderzoek.”

## Welke werkzaamheden horen bij uw taak?

“Eigenlijk alles wat bij een studie hoort: het opzetten ervan, het indienen van het voorstel bij de WOAC/METC, contact houden met andere deelnemende centra, zorgdragen dat alle protocollen goed gevolgd worden en het informeren van patiënten, specialisten en afdelingen. Daarnaast zorg ik voor het includeren en vervolgens randomiseren van patiënten.

Ik had ook een eigen spreekuur voor de communicatie met deelnemende patiënten. De anesthesioloog bepaalt of een patiënt geschikt is voor een studie. Vervolgens komt iemand dan bij mij op het spreekuur en krijgt hij of zij alle benodigde informatie. De patiënt besluit dan over deelname. Veel studies omvatten vragenlijsten die voor oudere of zieke patiënten een flinke opgave kunnen zijn. Ook hier help ik bij, eventueel ook bij de patiënten thuis. Je moet in deze rol bereid zijn ook buiten kantooruren klaar te staan voor patiënten en voor de afde-

lingen. Ik ben ervan overtuigd dat deze persoonlijke benadering zorgt voor een verbetering van het percentage geïncludeerde patiënten.”

**Welke studies vallen op na alle jaren onderzoek?**

“De TOMaat-studie, omdat het daar toch wel begonnen is. Deze studie heeft de basis gelegd voor mijn werk in onderzoek. De EGDT-studie is me ook bijgebleven. Deze studie ging erover hoe je een patiënt stabiel kunt krijgen tijdens een IC-opname en heeft echt nut gehad. Als laatste is er de EPOCH-studie, die gericht is op het verminderen van wondinfectie na buikchirurgie. Helaas heeft het ASz net besloten om te stoppen met deelname aan deze studie.”

**Wat waren de moeilijke kanten?**

“Het is soms lastig mensen op de afdelingen te motiveren voor deelname aan een studie. Dit komt denk ik niet door onwilligheid, maar is een gevolg van de hoge werkdruk. Er moet al zoveel gebeuren en een studie wordt dan niet als prioriteit gezien. Het is soms erg lastig om draagvlak te creëren, dit was ook een probleem bij de EPOCH-studie. Het zou mooi zijn als er vanuit de directie meer gedaan wordt om het belang van deze studies te benadrukken. Het ontbreken van draagvlak is overigens een landelijk probleem. Uit verhalen van researchcollega’s uit andere ziekenhuizen is op te maken, dat het in het ASz redelijk goed geregeld is.”

**Wat is er in de loop van de tijd veranderd?**

“De werkdruk wordt steeds hoger, waardoor er steeds minder plaats lijkt te zijn voor onderzoek. De arts-assistenten hebben veel verantwoordelijkheden, waardoor het voor hen erg lastig is om ook tijd vrij te maken voor onderzoek. Wel hebben we tegenwoordig een wetenschapsbureau waar je op kan terugvallen, je hoeft niet alles zelf uit te vinden. Zij zorgen ervoor dat researchmedewerkers van verschillende afdelingen met elkaar in contact komen. Als je elkaar kent en elkaar weet te vinden, kun je ervaringen met elkaar delen en elkaar helpen. Dit is erg prettig, en goed opgezet door de wetenschapscommissie.”

**Wat zijn de eigenschappen van een goede onderzoeker?**

“Toon als hoofdonderzoeker betrokkenheid, zorg dat je bereikbaar bent voor vragen. Blijf ook jezelf controleren en bevorder de samenwerking. Bedenk dat je veel kunt leren van de patiënt, wat vindt hij of zij ervan? Deze vraag kan ook makkelijk onderdeel zijn van een grote studie.”

**Wat is het leukste en meest frustrerende van deze baan?**

“Het leukste is dat je een bijdrage levert aan het verbeteren van de gezondheidszorg. Onderzoek is de basis van de zorg. De waardering van patiënten geeft ook veel energie. Het is onroerend om te zien hoe ernstig zieke patiënten zich ondanks alles toch volledig inzetten voor onderzoek. Mensen willen graag bijdragen. Misschien kan het henzelf niet meer helpen, maar mogelijk dat een toekomstige patiënt er baat bij heeft.

Het is soms toch lastig mensen te laten inzien waarom onderzoek zo belangrijk is, de bereidheid tot meewerken lijkt soms erg laag. De resultaten komen soms pas drie tot vier jaar na de studie, waardoor het ook lastig kan zijn om mensen het belang te laten inzien. Zie onderzoek als de basis, in plaats van als iets lastigs. Ik vind het ook erg jammer dat ik nu moet stoppen, ook omdat er meerdere studies blijven liggen als ik met pensioen ben (onder andere één op de IC). Ik ga echt met verdriet weg, liever was ik nog een tijd doorgedaan.”

**Wat wilt u meegeven aan de toekomstige onderzoekers?**

“Werk met liefde en hou van je vak. Als je werk doet dat ertoe doet, dat nut heeft, dan geeft dat heel veel energie. Ik heb met heel veel plezier en passie als onderzoeker in het ASz gewerkt. Het is belangrijk om te onthouden dat resultaten van onderzoek iedereen ten goede komen. We moeten minder op de korte termijn denken, maar verder kijken. Onderzoek is zeer belangrijk voor de toekomst van de gezondheidszorg.”



Onderzoeker aan het woord

## Daniëlla Oom: “Een goed onderzoek begint bij een goede vraagstelling”

Er wordt in het ASz veel onderzoek gedaan door gedreven wetenschappers. 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 Daniëlla Oom.

*Daniëlla Oom*

*Daniëlla Oom is gynaecoloog in het Albert Schweitzer ziekenhuis.*

**Met welk onderzoek ben je bezig?**

"In het Albert Schweitzer ziekenhuis voeren we op dit moment een studie uit naar de impact van kwetsbaarheid op de uitkomst van (operatieve) behandeling van bekkenbodemp Problemen.

Daarnaast ben ik als copromotor betrokken bij een promotieonderzoek dat verricht wordt in het Erasmus MC en het Amphia ziekenhuis."

**Wat is jouw rol in het huidige onderzoek?**

"In deze studie ben ik de initiator en eindverantwoordelijke voor de uitvoering. Maar onderzoek doe je nooit alleen, de studie zou onmogelijk zijn zonder de hulp van vele collega's binnen het bekkenbodemcentrum."

**Waarom ben je ooit aan onderzoek begonnen?**

"Toen ik mijn geneeskundestudie na een jaartje bestuur weer oppikte, wilde ik iets extra's doen. Ik kon toen onderzoek gaan doen op de afdeling Heelkunde van het Erasmus MC. Dat beviel heel goed en mondde uit in een promotieonderzoek."

**Wat zijn de eigenschappen van een goede onderzoeker?**

"Je moet enthousiast zijn en zelfstandig kunnen werken. Natuurlijk moet je ook analytisch goed zijn."

**Wat is de gouden tip voor het starten van onderzoek?**

"Een goed onderzoek begint bij een goede vraagstelling."

**Wat is je meest frustrerende onderzoek-moment geweest?**

"Tijdens het doen van onderzoek zit het weleens tegen. Dan kan er inderdaad het gevoel van frustratie ontstaan. Het belangrijkste is om je dan niet uit het veld te laten slaan en je schouders er gewoon weer onder te zetten."

**Wat was het allerleukste moment?**

"Er zijn verschillende momenten geweest die fantastisch leuk waren. Bijvoorbeeld de acceptatie van mijn allereerste artikel en binnen- en buitenlandse congressen. Maar het moment dat ik het eerste exemplaar van mijn eigen proefschrift mocht vasthouden was toch wel het hoogtepunt. Vele jaren zwoegen werden daarmee beloond."

**Hoe is onderzoek voor jou te combineren met klinisch werk?**

"Het combineren van onderzoek met klinisch werk gaat op dit moment heel goed. Het enthousiasme van de collega's zorgt ervoor dat ik hier toch weer steeds graag tijd voor vrij maak."

**Wat heeft onderzoek je gebracht?**

"Het doen van onderzoek heeft mij persoonlijk veel gebracht. Een hoop plezier, goede contacten met collega's in verschillende disciplines. Maar het heeft me vooral een kritische en analytische blik op het vak gebracht. Ik zal me altijd blijven afvragen waarom dingen gaan zoals ze gaan, hoe bewijsvoeringen zijn opgebouwd, waar en hoe onderzoek beter kan, maar ook waar het duurzamer kan."

# Complexe aneurysmachirurgie: multidisciplinair en hightech met gefenestreerde endoprotheses

Als ik dit schrijf hebben we in ons ziekenhuis, in Nederland en misschien wel wereldwijd, eigenlijk maar één gemeenschappelijk doel voor ogen: het zo adequaat mogelijk behandelen van de COVID-19 pandemie en de COVID-19 besmette patiënten. Het 'level playing field' van de gezondheidszorg zoals wij dat kennen vanuit het pre-COVID-19 tijdperk lijkt voor nu voorlopig compleet te zijn veranderd. Met een gemengd gevoel schrijf ik daarom over onze wetenschappelijke activiteiten bij patiënten met vasculair lijden. Een gemengd gevoel omdat de storm die op ons afkomt absolute prioriteit nodig heeft, maar ook omdat we de overige ziektebeelden die voor significante morbiditeit en mortaliteit zorgen, niet uit het oog mogen verliezen.



**Maarten Lijkwan**

Maarten Lijkwan is vaatchirurg, en sinds 2015 werkzaam in het ASz. Maarten schreef op verzoek van de redactie van WASz dit artikel rond het thema Vaatlijden. Hij realiseert zich echter ook als geen ander, dat deze tijd van COVID-19 een bijzondere tijd is. Daarom opent hij dit artikel met een persoonlijke noot.

## Introductie

Dit gezegd hebbende, blijven hart- en vaatziekten een grote negatieve invloed hebben op de gezondheidszorg en op de maatschappij in het algemeen: het abdominaal aorta aneurysma (AAA) blijft een ziektebeeld met een hoge mortaliteit bij patiënten met een ruptuur. En bij een substantieel aantal patiënten met kritieke ischemie bij perifere arterieel vaatlijden, leidt de progressie van ischemie uiteindelijk tot een amputatie van (een deel van) het been, met dus grote morbiditeit en maatschappelijke consequenties tot gevolg. De mortaliteitscijfers van patiënten met kritieke ischemie zijn indrukwekkend, waarbij de beschreven 5 jaars-mortaliteit van >50% vele malen hoger ligt dan de mortaliteitscijfers van bepaalde vormen van kanker<sup>(1)</sup>.

Wat betreft de patiënten met een kritieke ischemie is er tegenwoordig een breed scala van revascularisatie-mogelijkheden beschikbaar, waarbij dit zowel endovasculair als chirurgisch benaderd kan worden. In veel gevallen is een combinatie van beide modaliteiten geïndiceerd, de zogenaamde hybride procedures. Deze hybride procedures, maar



Hybride operatiekamer

ook veel andere cardiovasculaire ingrepen, kunnen het best uitgevoerd worden op een hybride-operatiekamer. Deze kamer verenigt in feite het beste van twee werelden: de strenge steriliteitseisen van de operatiekamer met de modernste technieken van radiologische beeldvorming. Op de hybride operatiekamer zijn anesthesie, optimale beeldvorming, steriliteit, open en minimaal invasieve chirurgie volledig geïntegreerd. Wij zijn er dan ook zeer trots op, dat wij sinds eind 2019 onze werkzaamheden uit kunnen voeren op een gloednieuwe hybride operatiekamer (zie de foto).

**EVAR-procedure**

Ook patiënten met een abdominaal aorta aneurysma, kunnen op deze operatiekamer behandeld worden. Een groot deel van de patiënten met een asymptomatisch AAA, kan worden behandeld met een endoprothese die via de liesarteriën wordt ingebracht ('EndoVascular Aneurysm Repair'; EVAR). De voordelen van EVAR boven een open operatie, waarbij het aneurysma wordt vervangen door een kunststof buis- of bifurcatieprothese, zijn de lagere perioperatieve mortaliteit en een sneller herstel [2,3]. Deze voordelen hebben geleid tot een brede verspreiding van EVAR.

Een EVAR-procedure kan helaas niet bij iedere patiënt plaatsvinden, aangezien er anatomische voorwaarden zijn waaraan moet worden voldaan. Zo'n 30-40% van de patiënten heeft een ongeschikte anatomie voor een 'standaard' EVAR-procedure, bijvoorbeeld door een te korte proximale sealing-zone net onder de nierarteriën. Bij deze voor een standaard EVAR ongeschikte hals van het aneurysma, wordt er gesproken over een 'hostile neck'. Ook een aneurysma doorlopend tot suprarenaal kan niet behandeld worden met een standaard EVAR-procedure.

Bij deze patiënten werd van oudsher gekozen voor een open AAA herstel, wat werd beschouwd als de enige therapeutische optie. Extra risico van deze behandeling bestaat uit het feit dat er veelal tijdelijk boven de viscerale aftakkende vaten afgeklemd moet worden, waardoor de buikorganen (maag, milt darmen, nieren) tijdelijk uit circulatie zijn. Met name de nieren kunnen hier niet goed tegen. Veel patiënten hebben daarnaast significante co-morbiditeit wat een veilig open aneurysma-herstel bemoeilijkt, met een groot risico op significante morbiditeit en mortaliteit.

**FEVAR-prothese**

Er bestaan verschillende technieken die een endovasculair herstel bij deze patiëntenpopulatie mogelijk maken. Eén daarvan is de gefenestreerde EVAR-techniek (FEVAR). De FEVAR-prothese wordt voor de desbetreffende patiënt op maat gemaakt en is bedoeld voor korte hals aneurysmata waar de proximale 'sealing' boven de aftakkingen van de renale of viscerale slagaders ligt. Deze endoprothesen hebben



fenestraties (gaatjes in de prothese) voor de nierarteriën en eventueel voor de viscerale vaten (arteria mesenterica superior en/of truncus coeliacus), waarbij deze collateralen dan ook met een stentprothese behandeld worden (zie de schematische afbeelding).

FEVAR is een minimaal invasieve benadering met veel (potentiele) voordelen, waaronder een korter verblijf in het ziekenhuis, kleinere incisie, sneller herstel naar normale fysieke activiteit en mogelijk minder complicaties, dan van oudsher geassocieerd met open chirurgie. De lange termijn resultaten zijn voorsnog ten faveure van de

open correctie bij aneurysmata met een hostile neck [4,5,6]. Helaas gaat een FEVAR gepaard met hogere procedurekosten [7], waardoor in combinatie met de lange termijn resultaten, een FEVAR voorbehouden wordt aan patiënten die qua co-morbiditeit ongeschikt geacht worden voor een open correctie. Hierbij volgen wij de adviezen van de richtlijnen en de huidige literatuur [2,5,6,7].

**Resultaten FEVAR-programma**

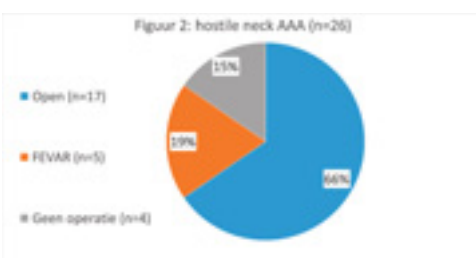
Sinds 2017 zijn wij, in nauwe samenwerking met onze collega's van de interventie radiologie, gestart met het FEVAR-programma bij patiënten met een AAA en een zogenaamde hostile neck. Wat zijn de resultaten van dit programma?

Van januari 2017 tot december 2019 zijn in totaal 241 patiënten behandeld aan een abdominaal aorta/aortoiliacaal aneurysma. In deze periode werden 26 (10%) patiënten geïdentificeerd met een AAA met een hostile neck. Deze patiënten zijn verder geanalyseerd met data uit het elektronisch patiëntendossier, met een follow up van 30 dagen. Het ging om 22 mannen en 4 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 74 ± 9 jaar. De anatomische configuratie van de hostile neck is weergegeven in **Figuur 1**.



**Figuur 1. anatomische configuratie**

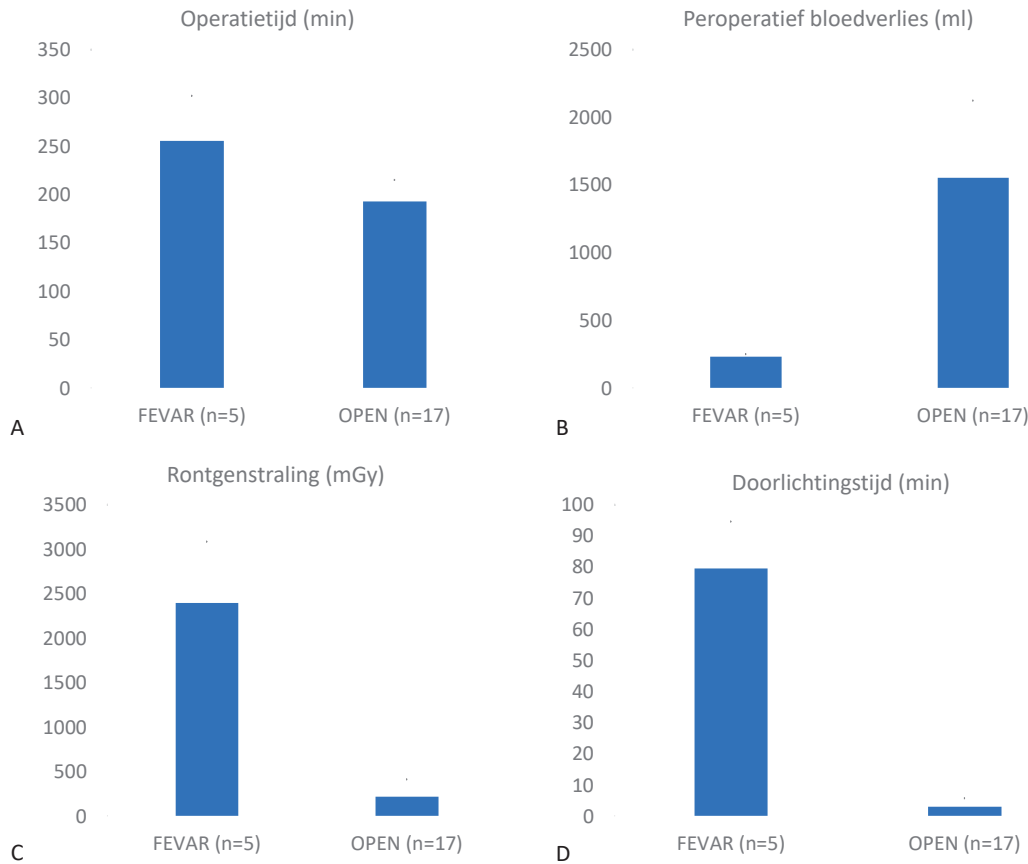
Ongeveer 2/3 van de patiënten werd fit genoeg bevonden voor open correctie en als zodanig behandeld. Enkele patiënten (n=4) werden te slecht bevonden voor een FEVAR, of er werd uiteindelijk voor gekozen om geen verdere behandeling te geven (zie **Figuur 2**).



**Figuur 2. Hostile neck AAA**

Bij vijf patiënten (19%) werd een open correctie als onmogelijk geacht. Bij 60% was dit vanwege cardiopulmonale co-morbiditeit, bij 40% was dit vanwege een uitgebreide abdominaal chirurgische voorgeschiedenis.

Uiteraard waren er peroperatieve verschillen tussen de twee behandelmethoden. Een FEVAR-procedure duurde gemiddeld 63 minuten langer dan een open correctie met een gemiddelde operatieduur van 255 ± 94 minuten (min) versus 192 ± 45 min (zie **Figuur 3A**). Het bloedverlies was veel minder bij een FEVAR-procedure dan bij een open procedure met 230 ± 45 ml versus 1551 ± 1143 ml peroperatief bloedverlies (zie **Figuur 3B**).



**Figuur 3. Verschillen tussen FEVAR en open procedure wat betreft operatietijd, peroperatief bloedverlies, röntgenstraling en doorlichtingstijd.**

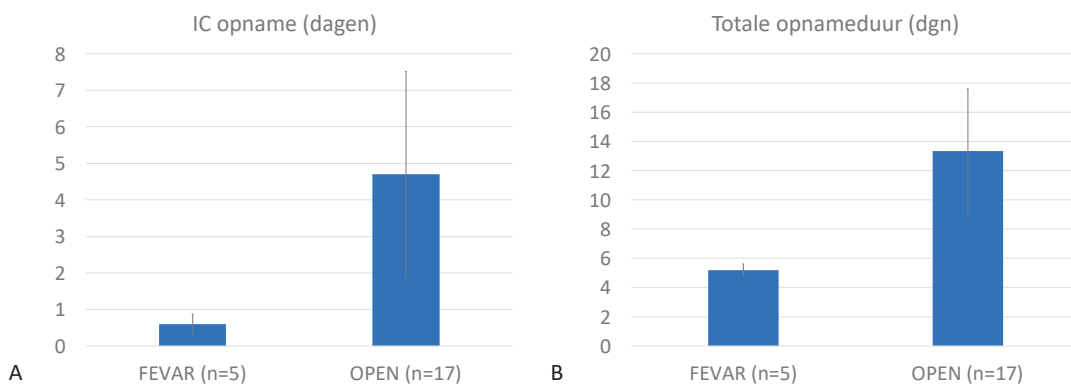
Natuurlijk was er bij een FEVAR-procedure meer röntgenstraling en doorlichtingstijd nodig (zie **Figuur 3C/D**). De hoeveelheid röntgenstraling en doorlichtingstijd in de open groep was niet 0, omdat er bij enkele patiënten in de open groep aanvullend een endovasculaire behandeling had plaatsgevonden, vanwege onder andere darmische mie.

Patiënten behandeld met een FEVAR-procedure hoefden postoperatief slechts kort opgenomen te worden op de Intensive Care (IC) en konden na gemiddeld vijf dagen uit het ziekenhuis worden ontslagen. Dit was anders bij de patiënten behandeld met een open procedure. In deze groep was de gemiddelde opnameduur op de IC  $5 \pm 6$  dagen

en was de totale opnameduur in het ziekenhuis gemiddeld  $13 \pm 9$  dagen (zie **Figuur 4A/B**).

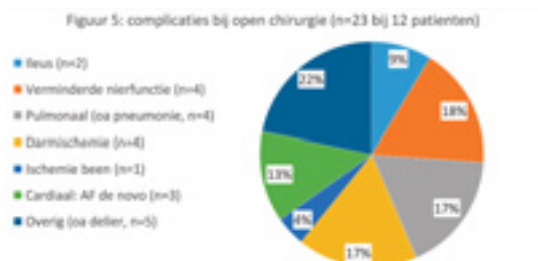
Postoperatief trad er binnen 30 dagen bij twee patiënten in de FEVAR-groep een complicatie op. Het betrof een urosepsis (met heropname en behandeling) en een trombose iliacaal (met correctie middels een hybride ingreep). In de open groep traden 23 complicaties op bij 12 patiënten. Deze zijn weergegeven in **Figuur 5**.

De 30 dagen-mortaliteit was in beide groepen 0 en de postoperatieve nierfunctie bleef bij 18 patiënten stabiel postoperatief (geen afname van nierfunctie in de FEVAR-groep). De target vessel patency (het



**Figuur 4. Verschillen tussen FEVAR en open procedure wat betreft opnameduur op de IC en totale opnameduur.**





Figuur 5. Complicaties bij open chirurgie

doorgankelijk zijn van de behandelde collateralen) was in de FEVAR-groep 100% (14 target vessels bij vijf patiënten).

### Bespreking en conclusie

Op basis van bovengenoemde resultaten kan voorzichtig gesteld worden dat de implementatie van het FEVAR-programma vooralsnog veilig lijkt te zijn voor de behandelde patiënten. Er is bij een FEVAR-procedure sprake van minimaal bloedverlies en een korte IC en ziekenhuisopname. Een open procedure lijkt gepaard te gaan met meer morbiditeit en een langere IC en ziekenhuisopname.

Gezien de relatief kleine aantallen en de voorlopige korte termijn resultaten, is ervoor gekozen om vooralsnog geen statistische analyses te verrichten. Uiteraard is verder onderzoek noodzakelijk om zo betere uitspraken te kunnen doen over de verschillende behandelmethodes en de mogelijke verschillen in uitkomsten. Hierbij is een kostenbatenanalyse zeer interessant.

Vooralsnog is het strikte beleid om alleen een FEVAR-procedure te verrichten bij patiënten 'unfit for surgery'. Gezien de bovengenoemde voorlopige resultaten is het interessant om na te denken over een aanpassing van dit beleid. Voorlopig blijven (uiteraard) de adviezen van de richtlijnen en de resultaten van de huidige literatuur <sup>[2,3,4,5,6]</sup> gelden.

### Referenties

- 1 Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2019 Jul 1;15:187-208. doi: 10.2147/VHRM.S209241.
- 2 Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, Timaran CH, Upchurch GR, Veith FJ: The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg* 2012; 50: pp. S2-S49.
- 3 De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuyppers PW, van Sambeek MR, Balm R, Grobbee DE, Blankensteijn JD: DREAM Study Group. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010; 362: pp. 1881-1889.
- 4 Long-term follow-up of fenestrated endovascular repair for juxtarenal aortic aneurysm. Roy IN, Millen AM, Jones SM, Vallabhaneni SR, Scurr JR, McWilliams RG, Brennan JA, Fisher RK. *Br J Surg.* 2017 Apr 12. doi: 10.1002/bjs.10524.
- 5 Open repair versus fenestrated endovascular aneurysm repair of juxtarenal aneurysms. Rao R, Lane TR, Franklin IJ, Davies AH. *J Vasc Surg.* 2015 Jan;61(1):242-55. doi: 10.1016/j.jvs.2014.08.068. Epub 2014 Sep 18.
- 6 The use of fenestrated and branched endovascular aneurysm repair for juxtarenal and thoracoabdominal aneurysms: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Armstrong N, Burgers L, Deshpande S, Al M, Riemsmma R, Vallabhaneni SR, Holt P, Severens J, Kleijnen J. *Health Technol Assess.* 2014 Dec;18(70):1-66. doi: 10.3310/hta18700.
- 7 The in-hospital costs of treating high-risk patients with fenestrated and branched endografts. Osman E, Tan KT, Tse L, Jaskolka J, Roche-Nagle G, Oreopoulos G, Rubin B, Lindsay T. *J Vasc Surg.* 2015 Dec;62(6):1457-64. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.040. Epub 2015 Sep 12.

# Comfort neonaat tijdens bloedafname

Op de afdeling neonatologie van het Albert Schweitzer ziekenhuis worden neonaten frequent geprikt voor het bepalen van bijvoorbeeld de bloedsuiker en het bilirubinegehalte. Uit onderzoek blijkt dat dit stress en pijn veroorzaakt bij de neonaat en dat het zowel op de korte als op de lange termijn gevolgen kan hebben. Op korte termijn kan de blootstelling aan pijn en stress leiden tot onder andere slapeloosheid en in het ernstige geval fatale bloedingen. Op lange termijn zien we onder andere leerproblemen, concentratiestoornissen, aanpassingsproblemen, veranderingen in de stemming en een groei- en ontwikkelingsachterstand. Deze en andere resultaten blijken uit een literatuuronderzoek dat werd uitgevoerd door Mirella Immerzeel, kinderverpleegkundige, in het kader van haar kwaliteitsonderzoek. Hiervoor interviewde ze ook Marco Wouters, afdelingshoofd van Result laboratorium. De resultaten van literatuuronderzoek en interview lees je hieronder.

In het ASz worden de bloedafnames door de laboratoriummedewerkers, de kinderverpleegkundigen of de arts uitgevoerd. Met literatuuronderzoek heb ik in kaart gebracht welke methodes, materialen en interventies kunnen bijdragen aan het comfort van neonaten tijdens de bloedafname. Daarnaast heb ik gekeken hoe de huidige werkwijze in het ASz geoptimaliseerd kan worden.

## Resultaten literatuuronderzoek

### Sucrose toedienen

Het oraal toedienen van sucrose 24% (met of zonder het zuigen op de fopspeen) is de meest bestudeerde niet-farmacologische interven-

tie voor het reduceren van pijn en het optimaliseren van het comfort bij neonaten tijdens pijnlijke ingrepen. Er is enig bewijs dat het toedienen van sucrose in combinatie met het zuigen op de fopspeen effectiever is, dan wanneer er alleen sucrose wordt toegediend (Stevens, Yamada, Ohlsson, Haliburton, & Shorkey, 2016). Sucrose toedienen is een veilige methode, er zijn geen bijwerkingen bekend en het kan weinig tot geen schade toebrengen bij de neonaat. Het doel van het toedienen van sucrose is het reduceren van pijn en stress tijdens pijnlijke, verpleegkundige en medische kortdurende handelingen. Sucrose heeft geen invloed op de bloedsuiker van de neonaat. Daarnaast mag het bij alle neonaten worden toegediend, inclusief neonaten die niets per os mogen krijgen of neonaten met een minimale enterale voeding. Door sucrose oraal toe te dienen, komen er endorfinen vrij waardoor de pijn wordt gereduceerd. De effecten van het toedienen van sucrose zijn zichtbaar in de vitale parameters, de pijnscore van de neonaat en in het gedrag. De hartfrequentie is relatief lager bij kinderen die voor de bloedafname sucrose 24% krijgen toegediend in vergelijking met kinderen die geen sucrose hebben gekregen. Daarnaast is de duur en de intensiteit van het huilen verminderd en ook de grimas van de neonaat is verminderd (Coenen, 2019). Deze methode wordt op de afdeling neonatologie toegepast. Naast het toedienen van sucrose 24% zijn er in de literatuur nog andere methodes beschreven om het comfort van een neonaat te optimaliseren tijdens een bloedafname.

### Verzorgingsmoment en muziektoepassing

Door een bloedafname te combineren met een verzorgingsmoment, waarbij ouders aanwezig kunnen zijn, kan er worden gebuideld tijdens de afname en kunnen ouders tegen het kind praten. Door het buidelen en het herkennen van de stem van ouders kan het comfort worden geoptimaliseerd. Onderzoek toont aan dat bij neonaten waarbij er gebruik wordt gemaakt van de stem van moeder de pijnscores lager zijn in vergelijking met neonaten, waarbij de stem van ouders niet wordt gebruikt (Azarmnejad, Sarhangi, Javadi, & Rejeh, 2015).



**Mirella Immerzeel**

Mirella Immerzeel is kinderverpleegkundige in het ASz.

Wanneer neonaten tijdens de bloedafname buidelen bij één van de ouders is er naast een lagere pijnscore ook een significant lagere hartslag zichtbaar, huilen de neonaten korter en is de grimas op het gezicht sneller weg in vergelijking met neonaten die in de couveuse worden geprikt (Gao, et al., 2015).

Wanneer ouders niet aanwezig kunnen zijn bij een bloedafname, kan mogelijk de methode met het gebruik van muziek worden toegepast voor het reduceren van pijn. Door het afspelen van rustgevende muziek voor, tijdens en na de bloedafname, kan het comfort van de neonat worden geoptimaliseerd (Marofi, Nikobakht, & Golchin, 2015).

*Transcutane bilirubinometer*

Hyperbilirubinemie is een van de meest voorkomende diagnoses in de neonatale periode. Door de introductie van de transcutane bilirubinometer kan op een non-invasieve wijze het bilirubinegehalte worden bepaald. Hierdoor kan een bloedonderzoek mogelijk worden uitgesteld. Vanuit onderzoek kan worden geconcludeerd dat een transcutane bilirubinemeting betrouwbaar genoeg is om als meting te gebruiken, totdat de waardes dichtbij de fototherapiegrens zitten. Dit vermindert het aantal bloedafnames en is ook kostenbesparend. Wanneer de bilirubine waarde tegen de fototherapiegrens aan zit, is er volgens het huidige beleid een indicatie voor bilirubinemeting in serum. De transcutane bilirubinometer mag niet worden gebruikt tijdens en direct na het toepassen van fototherapie, omdat het licht van de fototherapie de waarde van de transcutane bilirubinometer kan beïnvloeden (Srinivas, Cuff, Ebeling, & Mcelligott, 2015). Deze meter is ondertussen uitgetest op de afdeling en het advies is om deze ook aan te schaffen.

*Microtainer lancet*

Bloedsuiker kan op dit moment alleen via een bloedafname bepaald worden. Op de afdeling neonatologie wordt er gebruik gemaakt van de roze microtainer lancet voor het bepalen van de bloedsuiker. Er bestaat echter ook een parse microtainer lancet die een minder diepe incisie geeft. Het introduceren van deze lancet kan het comfort van de neonat optimaliseren.

**Result Laboratorium en kindvriendelijk prikken**

Door de laboratoriummedewerkers worden verschillende interventies toegepast om kindvriendelijk te prikken. Voorbeelden hiervan zijn de introductie van de babyLance Safety Heelstick-prikker, afstemming op multidisciplinair niveau (i.e. betrekken van zowel kinderverpleegkundigen als laboratoriummedewerkers) en de kinderprikpoli. Daarnaast worden de laboratoriummedewerkers iedere twee jaar geschoold in een kindziekenhuis en hebben zij een NIDCAP-scholing gehad van een verpleegkundige die werkzaam is op de afdeling neonatologie. Deze scholing zorgt ervoor dat laboratoriummedewerkers op de hoogte zijn van de ontwikkelingsgerichte zorg op de afdeling neonatologie.

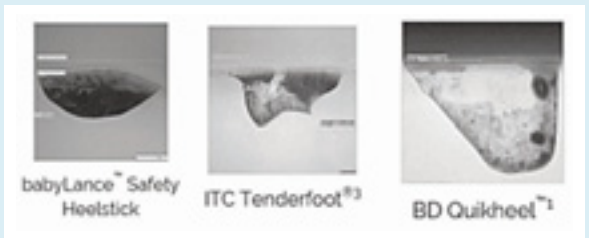
De taken bij deze zorg zijn duidelijk verdeeld, de verpleegkundige ondersteunt de neonat en dient sucrose 24% toe voorafgaand aan de bloedafname. De laboratoriummedewerker is gericht op de bloedafname en stemt met de verpleegkundige af wanneer er mag worden geprikt. Daarnaast zijn de priktijden aangepast. Voorheen kwam de laboratoriummedewerker tussen 7.00 en 9.00 uur prikken. Nu is afgesproken dat zij om 7.45 uur komen, zodat de uitslagen van het bloedonderzoek tijdens de artsensite kunnen worden besproken.

**Prikken en incisies**

Sinds anderhalf jaar wordt er in het ASz geprikt met de babyLance Safety Heelstick. Voorheen werd er een prikker gebruikt waarbij de laboratoriummedewerker druk uitoefent op de hiel van de neonat. Omdat deze prikkers erg kind-onvriendelijk zijn, zijn deze volledig afgeschaft. De babyLance maakt niet in de diepte maar in de lengte een incisie. Hierdoor is de prik minder invasief en is er minder kans op het ontstaan van een infectie bij de prikplaats.

In de onderstaande afbeeldingen worden de incisies weergegeven in de huid. Hierbij wordt de BD Quickheel weergegeven die in de academische ziekenhuizen wordt gebruikt, de ITC Tenderfoot die als beste prikker uit het literatuuronderzoek kwam en de babyLance, die op dit moment op de afdeling neonatologie van het ASz wordt gebruikt.

Op de afbeeldingen is te zien dat vooral de BD Quickheel een erg diepe incisie maakt. Door het gebruik van de babyLance kan een bijdrage geleverd worden aan het kindvriendelijk prikken.



*Figuur 1. Incisies gemaakt door de verschillende beschikbare prikkers.*

Verder is er een werkgroep die gericht is op het kindvriendelijk prikken. Deze werkgroep bestaat nu uit twee laboratoriummedewerkers die het aanspreekpunt zijn voor de bloedafname op de kinderpoli. Hier kan nog een kinderverpleegkundige aan worden toegevoegd voor het optimaliseren van de multidisciplinaire samenwerking.

**Discussie en conclusie**

Dit onderzoek toont aan dat er verschillende methodes en materialen zijn om het comfort van een neonat te kunnen waarborgen. Een deel van deze methodes en materialen wordt al op de afdeling neonatologie van het ASz toegepast, namelijk het toedienen van sucrose, het ondersteunen van de neonat en het gebruik van (kindvriendelijke) prikkers. Uit het literatuuronderzoek komen ook methodes en materialen naar voren die makkelijk toepasbaar zijn op de afdeling, zoals buidelen tijdens een bloedafname en het gebruik van stemherkenning van ouders. Daarnaast zal het definitief aanschaffen van een transcutane bilirubinometer het aantal bloedafnames kunnen reduceren.

Door op multidisciplinair niveau samen te werken en duidelijk te communiceren, kan er mogelijk minder frequent geprikt worden bij een neonat. Dit draagt bij aan een reductie van pijn en stress. Wanneer zich een verpleegkundige aansluit bij de werkgroep over kindvriendelijk prikken kan de werkwijze rond de bloedafname mogelijk verder worden geoptimaliseerd.

# Hoe data uit HiX gebruikt kunnen worden voor wetenschappelijk onderzoek

## De kunst van dataverzameling

**Zonder data geen wetenschappelijk onderzoek. Over dataverzameling moet niet licht gedacht worden. Data kunnen op verschillende momenten en verschillende manieren tijdens je onderzoek verzameld worden. Data die al eerder voor andere doeleinden verzameld zijn, kunnen achteraf in één keer verzameld worden, dit is retrospectief onderzoek. Wanneer een groep patiënten gevolgd wordt om metingen te verrichten, worden ook data verzameld, dat noemen we dan prospectief onderzoek. In dit artikel geven Rosaline van den Berg en Robin van der Vlies je tips voor goede dataverzameling.**

### Goede voorbereiding

Een doordachte strategie vóórdat je dataverzameling start, zorgt voor een goed opgezette database en zal de kwaliteit van de data bevorderen. Dit geldt voor zowel retrospectief als prospectief onderzoek. Zo is het van belang om vooraf goed te bedenken welke data op welk moment nodig zijn, op wat voor manier je deze data wilt verzamelen, vanuit welke bronnen je dit wilt doen en hoe je zo min mogelijk dubbele registratielasten krijgt.

### Het BIC helpt

Het is aan te raden om vóórdat de dataverzameling gaat starten contact op te nemen met het Bedrijfsinformatiecentrum (BIC). Dit kan via [bic@asz.nl](mailto:bic@asz.nl). Het BIC faciliteert en ondersteunt de complete informatievoorziening van het ASz. Het maakt onder andere dashboards, zoals die voor COVID-19, verschaft inzichten voor de afdeling Financiën bijvoorbeeld over alle verrichtingen, maar kan ook ingezet worden voor wetenschappelijke doeleinden. De collega's van het BIC denken graag mee over het datavraagstuk van een onderzoek. In principe kunnen ze (bijna) alles wat in HiX of andere systemen geregistreerd wordt eruit halen.

### Hoe werkt het?

Wat heeft het BIC nodig om data voor wetenschappelijk onderzoek uit HiX te extraheren? Hoe specifieker de vraag, hoe sneller de data

geleverd kunnen worden. Stel dat je op zoek bent naar retrospectieve lab-uitslagen van patiënten met diagnose X en operatie Y, dan is het van belang om het volgende in de aanvraag te specificeren.

- Naar welke lab-uitslagen bent je op zoek? Bijvoorbeeld hemoglobine, hematocriet, glucose enzovoort.
- In welke periode moet het bloed geprikt zijn? Bijvoorbeeld november 2017-november 2018.
- Dient de lab-waarde tussen een bepaalde range te vallen?
- Om welke diagnose-code en bijbehorend specialisme gaat het?
- Gaat het alleen om reguliere (gestarte) trajecten of mogen het ook vervolgetrajecten zijn binnen een bepaalde periode?
- Om welke operatieve verrichting gaat het?
- Wat is de verrichtingscode?
- Dient er nog rekening gehouden te worden met spoedoperaties of bepaalde anesthesietechnieken?

Kortom hoe specifieker de vraag, hoe beter de dataset die geleverd kan worden.

Voor de rest is het natuurlijk belangrijk dat de data enigszins gestructureerd zijn vastgelegd in het systeem waar ze uit gehaald gaan worden (en garbage in is hierbij zeker garbage out).

Vermeld bij een eventuele aanvraag het studienummer, zodat zicht gehouden kan worden op de uitgevraagde data. Wanneer dit nodig is, neemt het BIC contact met je op om de vraag beter te duiden.

### Hoe verder?

Nadat vanuit het BIC duidelijk is wat ze voor je kunnen betekenen, vervolg je de verdere procedure voor het indienen van je wetenschappelijke onderzoek bij een erkende METC en de WOAC (zie voor verder informatie: <http://intranet/inhoud/metc-woac>). Het kan ook zo zijn dat je studie al goedgekeurd was vóórdat je bij het BIC terecht bent gekomen. Nadat er goedkeuring is gegeven voor je onderzoek, kan het BIC de data daadwerkelijk aanleveren. Bij de extractie uit HiX en/of andere bronnen wordt altijd eerst gecheckt of patiënten bezwaar hebben gemaakt tegen het gebruik van hun gegevens voor wetenschappelijke doeleinden. Indien dit het geval is, zullen de data van deze patiënten niet aangeleverd worden.

Uiteraard dien je rekening te houden met de regels die gelden voor dataverzameling met wetenschappelijke doeleinden (WGBO, GCP etc), en het BIC doet dit ook.



**Robin van der Vlies en Rosaline van den Berg**

*Dr. Rosaline van den Berg is Trial Coördinator Wetenschapsbureau in het ASz en Robin van der Vlies is Senior Business Intelligence Specialist bij het Bedrijfsinformatiecentrum van het ASz.*

# De impact van COVID-19 op klinisch onderzoek



**Joke Bosch**

*Joke Bosch is Wetenschapscoördinator in het Albert Schweitzer ziekenhuis.*

## Perspectief vanuit het Wetenschapsbureau

In een crisis als deze ligt de focus vooral op de zorg en daarnaast op wetenschap. Wetenschap is essentieel om grip te krijgen op deze ongekende en onbekende ziekte. Het gaat hierbij dan om fundamenteel en toegepast onderzoek, onderzoek naar de eigenschappen van het virus, de verspreiding, de diagnostiek en de behandeling. Het is ongelooflijk om te zien hoeveel publicaties er dagelijks in PubMed verschijnen over COVID-19. National Science and Technology Advisors riepen de uitgevers op om publicaties en de bijbehorende data toegankelijk te maken voor onderzoekers. De principes van Open Access en GO FAIR (Findable, Accessible, Interoperable and Reusable data) lijken ineens een realiteit. Belangrijke tijdschriften als The Lancet en New England Journal of Medicine, maar ook kleinere tijdschriften, geven er gehoor aan. PubMed Central (PMC) is hierbij het archief waarin de full text-publicaties gevonden kunnen worden.

Ook in Nederland worden versneld onderzoeken opgezet en protocollen geschreven. Ze worden versneld getoetst, gelden worden toegekend (zie de website van ZonMw), data gevraagd, data gedeeld en data geanalyseerd. Ook het publiceren gaat versneld. Toch is het belangrijk om het hoofd koel te houden en de kwaliteit niet over het hoofd te zien. Altijd geldt dat de juiste vragen dienen te worden gesteld, dat de relevante data moeten worden verzameld en dat de vragen beantwoord kunnen worden met de juiste analyses. Daarnaast moet er zorgvuldig met de data worden omgegaan. Hierover moeten ook afspraken worden gemaakt. Ook aspecten als belastbaarheid en haalbaarheid dienen zeer zorgvuldig bekeken te worden. Het belang van de patiënten en de zorgprofessionals staat voorop.

Om het overzicht te houden op de vele initiatieven voor studies van dezelfde patiëntengroep en de onderzoekers hierbij te faciliteren, hebben we met betrokken artsen in het wetenschapsbureau een protocol geschreven. Op basis hiervan willen we een centrale database opzetten van de COVID-19-patiënten die we voor onderzoek kunnen gebruiken.

**Perspectief vanuit de onderzoeker en research medewerker**

Met de drastische maatregelen voor COVID-19 binnen en buiten het ziekenhuis, is er grote impact op lopende en nieuwe klinische studies. Patiënten in klinische studies worden geadviseerd om weg te blijven uit het ziekenhuis. Veel lopende studies zijn daarom waar mogelijk tijdelijk stopgezet. Protocollen kunnen niet altijd worden gevolgd en gegevens kunnen niet altijd worden verzameld. Dit kan leiden tot missing data, waar we momenteel nog niet precies van weten hoe we hiermee om moeten gaan. De METC heeft opgeroepen om deviaties van protocollen zoveel mogelijk vast te leggen en dat hier zeker ruimte in is. Hoe we met deze deviaties zullen omgaan, zal de toekomst leren.

Daarentegen starten er heel veel COVID-19-gerelateerde studies. Deze verschillen van beschrijvende studies tot aan interventiestudies, geïnïtiseerd vanuit verschillende vakgroepen. Nieuwe samenwerkingsver-

banden op zowel nationaal als internationaal niveau komen snel op, gezien de acute noodzaak en de tikkende COVID-klok. Ook in het ASz proberen we aan zoveel mogelijk belangrijke COVID-19-gerelateerde studies deel te nemen. Het is interessant te zien hoe snel hypothesen getoetst worden en hoe snel deze medische kennis via richtsnoeren, behandeladviezen en webinars gedeeld worden.

Door de enorme focus op COVID-19 is de keerzijde dat niet-COVID-gerelateerde studies minder makkelijk gepubliceerd worden. De uitgevers vinden deze stukken momenteel minder nieuwswaardig. Gelukkig is er nog een tijd na het COVID-tijdperk en is het te verwachten dat deze studies alsnog hun verdiende publicatie krijgen.

Lees de kaders om een beeld te krijgen van hoe twee onderzoekers met COVID-19 zijn omgegaan.

**Invloed van bariatrische chirurgie op geneesmiddelen**

Hoe gaat het met onderzoek doen in deze bijzonder tijden? We vroegen het aan Cedric Lau. Hij is AIOS ziekenhuisfarmacie in het Albert Schweitzer ziekenhuis. Cedric doet onderzoek naar de farmacokinetiek van geneesmiddelen na bariatric ('maagverkleinende operatie').

**Kun je kort beschrijven waar jouw onderzoek over gaat?**

"Bariatrische chirurgie neemt steeds meer een vlucht in Nederland, maar ook wereldwijd. Patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan, hebben voorafgaand aan hun ingreep veel medicatie nodig. Na de operatie verandert er veel. Zo vallen patiënten af, waardoor aandoeningen zoals bijvoorbeeld hoge bloeddruk en diabetes verminderen en er minder geneesmiddelen nodig zijn. Maar bariatrische chirurgie heeft ook effect op de geneesmiddelen die nog wel gebruikt worden, het gaat dan om de opname, de omzetting en de uitscheiding van geneesmiddelen: de farmacokinetiek. Daar is momenteel nog niet veel over bekend. In een onderzoeksteam van chirurgen en ziekenhuisapothekers onderzoeken wij wat er nu gebeurt met de farmacokinetiek van geneesmiddelen na bariatric. In het kader van mijn registratieonderzoek bestudeer ik bijvoorbeeld het effect van de Roux-en-Y gastric bypass op bariatrische chirurgie."

**Welke impact heeft COVID-19 op jouw onderzoek gehad?**

"Mijn onderzoek is nu stil komen te liggen. Waar ik begin maart nog mijn eerste patiënten en gezonde vrijwilligers had geïncludeerd en bij hen bloed had afgenomen, moest ik half maart mijn patiënten gaan afbellen. In april zouden de eerste patiënten hun ingreep hebben, waarna ik weer contact met hen zou opnemen. Alle electieve OK's zijn tot nader order uitgesteld (red: de bariatrische ingrepen zullen per juli weer voorzichtig herstarten). Er zijn daarom nu geen mogelijkheden om verder te gaan."

**Wat kun je nu dan wel doen?**

"Momenteel op dit vlak erg weinig. Gelukkig heb ik in de ziekenhuisapothek nu ook andere werkzaamheden (in de nieuwe WASz-rubriek **In the spotlight... de ziekenhuisapothek**, lees je hier meer over, red.). Daarom vind ik het ook niet vervelend om het onderzoek even opzij te leggen. De intakes door de verpleegkundigen blijven



**Cedric Lau**  
Cedric Lau is AIOS ziekenhuisfarmacie in het Albert Schweitzer ziekenhuis.

telefonisch plaatsvinden. Zij kunnen gelukkig mijn studie nog steeds aankondigen bij de patiënt. Informed consentformulieren worden nu per post verstuurd."

**Wanneer kun je weer aan de slag?**

"Daar kan ik nog niks over zeggen. De reguliere zorg start mondjesmaat weer op, maar elke aanvraag moet worden getoetst. Belangrijke vraag is dan of het voor wat betreft personele inzet, hulpmiddelen en geneesmiddelen, persoonlijke beschermingsmaterialen en apparatuur mogelijk is. De bariatrische chirurgie zal waarschijnlijk niet als een van de eerste weer aan de beurt zijn. Nog niet duidelijk is wanneer de OK's weer starten. Een ding is wel zeker: we gaan door met het onderzoek!"

### “We hebben niet stil hoeven te zitten”

“Helaas, we moeten de afspraak verzetten” is het zinnetje dat we de afgelopen twee maanden jammer genoeg vaak moesten uitspreken. COVID-19 legde Nederland plat, ook de onderzoeksactiviteiten. Nieuwe inclusies werden stopgezet. De aandacht ging nu uit naar follow-ups van de studiepatiënten. Een deel heeft een telefonische follow-up, dus dat was geen probleem. Maar als er een ziekenhuisbezoek nodig was, bijvoorbeeld met medicatiestudies, moesten we creatief zijn. Gelukkig is via de telefoon of per post veel mogelijk. Patiënten gingen al zelf aan de slag met hun bloeddrukmeter en weegschaal, vragenlijsten werden per post opgestuurd en onze collega Sandra had er een nieuwe functie bij: bezorger. Zo konden we op een creatieve manier de visites toch zo goed mogelijk uitvoeren. Minder persoonlijk, maar veel patiënten waren al blij met een telefoontje hoe het ging en deden hun uiterste best om ons te helpen.

Een deel van onze hartfalen-studiepatiënten neemt deel aan de MONITOR HF-studie. Onderdeel van de studie is, dat er een sensor (CardioMems) in de longslagader wordt geplaatst. De cardioloog kan op afstand de druk in de longslagader in de gaten houden en indien nodig medicatie aanpassen om klachten of een opname te voorkomen. Voor deze patiënten was het geruststellend dat dr. van Gent hen toch in de gaten kon houden, terwijl de poliklinische afspraak werd geannuleerd. Eind maart waren er drie nieuwe CardioMems-implantaties ingepland, maar helaas moesten we deze annuleren. Maar wat in het vat zit, verzuurt niet!

Ook kwam er al snel de eerste indiening van een COVID-19 studie: CAPACITY. Dit betreft een registry naar cardiale complicaties in COVID-19 patiënten. Door de organisatie van het wetenschapsbureau werd dit in een korte tijd beoordeeld door de WOAC, zodat we snel konden beginnen. Verder hebben Esther en Sandra een opfriscursus gedaan om ingezet te kunnen worden als verpleegkundige. Selina is aan de slag gegaan met de data-analyse waar normaal gesproken minder tijd voor is. We hebben dus niet stil hoeven te



### Selina Vlieger

*Selina Vlieger is research coördinator bij de afdeling cardiologie in het Albert Schweitzer ziekenhuis. Selina beschrijft hieronder hoe ze met de hulp van de patiënten en een beetje creativiteit, onderzoek toch aangepast door kunnen laten gaan.*

zitten. Vanuit de studieorganisaties merken we dat langzamerhand de vraag wordt gesteld wanneer we weer gaan starten. Natuurlijk moeten we een weg gaan vinden om op een juiste manier om te gaan met de COVID-19 maatregelen, maar met een beetje creativiteit en hulp van de patiënten gaat dit zeker lukken!

# Analyse van herhaalde metingen

In veel van het onderzoek dat we doen, maken we vergelijkingen tussen twee of meer groepen. We vragen ons dan bijvoorbeeld af, of bepaalde bloedwaardes hoger zijn bij mannen dan bij vrouwen en of een verschillend opleidingsniveau effect heeft op de kwaliteit van leven. Hierbij is één van de aannames van de meeste toetsen, dat de data onafhankelijk van elkaar zijn.

Deze aanname geldt echter niet voor alle onderzoeken. Er zijn bijvoorbeeld onderzoeksvragen waarbij we willen weten of de bloedwaardes van patiënten na een behandeling lager zijn dan ervoor. En in een ander onderzoek willen we misschien het beloop beschrijven van een groep patiënten, die tijdens een bepaalde vervolgtijd meerdere keren zijn gemeten. Aangezien in zo'n geval dezelfde groep patiënten steeds wordt gemeten, geldt de aanname niet meer dat de groepen onafhankelijk van elkaar zijn. Dit betekent dat de standaard statistische toetsen niet geschikt zijn voor dit type data. Hieronder laat ik zien hoe deze data wel geanalyseerd kunnen worden. Ik begin met een voorbeeld waarbij het gaat om twee metingen.

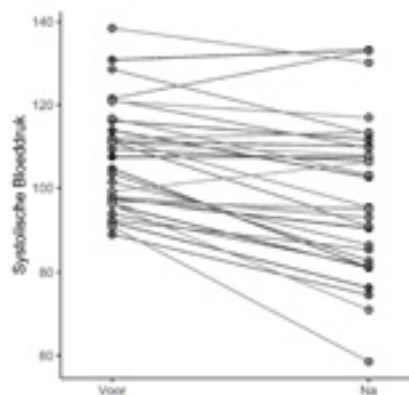


## Sara Baart

Sara Baart is biostatisticus in het Erasmus Medisch Centrum. Zij is - afwisselend met Joost van Rosmalen - op dinsdag in het Albert Schweitzer ziekenhuis aanwezig voor een doorlopend inloopspreekuur en beschikbaar voor deskundig advies over statistiek bij medisch wetenschappelijk onderzoek.

## Twee metingen

In **Figuur 1** is een voorbeeld weergegeven van een fictieve studie van 30 patiënten, waarin iedere patiënt twee keer wordt gemeten. Er wordt gekeken naar bloeddrukken vóór een behandeling en erna. De lijnen geven aan welke metingen bij dezelfde patiënt horen.



**Figuur 1. Bloeddrukken van 30 fictieve patiënten voor en na een behandeling.**

De figuur maakt duidelijk, dat de metingen na de behandeling gemiddeld lager liggen dan de metingen ervoor. De figuur laat ook zien dat patiënten, die voor de behandeling een hogere bloeddruk hadden, na de behandeling gemiddeld ook hoger zitten. Dit geeft aan dat de metingen van een patiënt voor en na de behandeling niet onafhankelijk van elkaar zijn, ze zijn aan elkaar gecorreleerd. Om aan te kunnen tonen of de behandeling effect heeft - en of de bloeddrukken na de behandeling gemiddeld lager zijn - kan gebruik worden gemaakt van een gepaarde t-toets. De toets berekent voor iedere patiënt het verschil in bloeddruk en toetst of deze verschillen gemiddeld afwijken van 0.

In het voorbeeld zijn de bloeddrukken na de behandeling gemiddeld 10.5 lager en dit verschil is statistisch significant ( $p$  waarde  $< 0.0001$ ). Een belangrijke aanname voor de gepaarde t-toets is dat de verschillen een normale verdeling volgen. Indien niet aan deze aanname kan



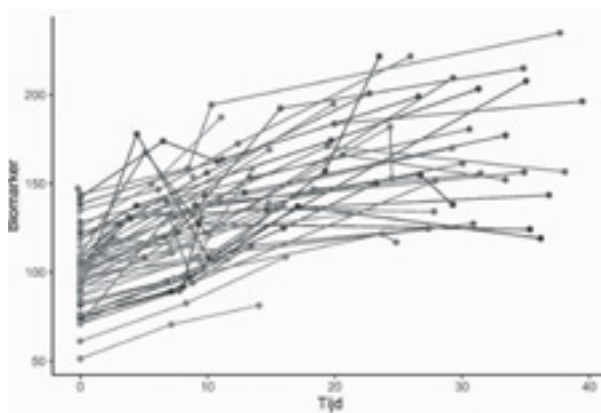
worden voldaan, is een non-parametrische versie van de t-toets beschikbaar (Wilcoxon rangtekentoets). Beide toetsen zijn beschikbaar in statistische software zoals SPSS en R.

**Meer dan twee metingen (met vaste tijdstipmomenten)**

Het kan ook zijn dat onderzoekers niet alleen geïnteresseerd zijn in één meting na de behandeling, maar willen weten of dit effect aanhoudt. De bloeddrukken uit onze voorbeeldstudie kunnen bijvoorbeeld nog een derde keer gemeten zijn, een aantal weken na de behandeling. Om nu de data op alle drie de tijdstipmomenten te analyseren kunnen we gebruik maken van een repeated measures ANOVA-toets. Deze toets is een versie van de ANOVA-toets (analysis of variance), waarbij rekening gehouden wordt met het feit dat de drie metingen van dezelfde groep patiënten komen. Bij deze toets geldt - net als bij de standaard ANOVA-toets - dat de metingen normaal verdeeld zijn en ongeveer eenzelfde variantie hebben.

**Meer dan twee metingen (met variabele tijdstipmomenten)**

Een andere onderzoeksvraag kan zich richten op het beloop van een bepaalde marker over de tijd, zoals gevisualiseerd in Figuur 2. Patiënten worden nu meerdere keren gemeten (op dag 0, en vervolgens rond 7, 14 en 30 dagen). De lijnen geven het beloop van een individuele patiënt weer.



**Figuur 2. Waardes van een biomarker, gemeten op verschillende tijdstippen. Iedere lijn beschrijft het beloop van één fictieve patiënt.**

Het is belangrijk om op te merken, dat patiënten meestal niet op exact hetzelfde moment gemeten zijn en dat er ontbrekende data zijn (niet alle patiënten hebben alle metingen). Een repeated measures-ANOVA is in deze situatie niet geschikt, omdat deze met volledige data werkt. Dit betekent dat alleen patiënten met alle vier de metingen meegenomen kunnen worden in het model. Om de ontwikkeling van de marker over de tijd te modelleren, kunnen we gebruik maken van een gemengde effecten model (mixed-effects model of mixed model). Dit model combineert fixed effects, om het gemiddelde beloop van de marker te schatten, met random effects, die voor elke patiënt een afwijking van dit beloop aangeeft. Hiermee zorgt het model ervoor

dat er rekening gehouden wordt met de correlaties tussen de metingen van één patiënt.

Het mixed model in dit voorbeeld kan aantonen dat de waarde van de marker op dag 0 gemiddeld 105 is en deze per dag gemiddeld 2.4 punten in waarde stijgt (p waarde < 0.001). Bij dit gemengde model geldt de aanname dat de residuen normaal verdeeld moeten zijn, net als bij een standaard lineair regressiemodel. Residuen zijn de verschillen tussen de waargenomen meting en de door het model geschatte waarde. Ontbrekende waardes zijn wel toegestaan. Hierbij is het voor de interpretatie van het model wel essentieel dat het ontbreken van de waardes niet gerelateerd is aan de markerwaarde. Dit betekent dat de markerwaardes die ontbreken, niet gemiddeld hoger of lager zijn dan de waardes die wel gemeten zijn. De repeated measures-ANOVA en het mixed model zijn ook beschikbaar in SPSS en R.

**Multilevel analyse**

Herhaald gemeten data kunnen we beschouwen als een speciaal geval van hiërarchische data. In de bovenstaande voorbeelden zijn de metingen van één patiënt geclusterd in diezelfde patiënt en gaan we ervan uit dat deze metingen aan elkaar gecorreleerd zijn. Data kunnen ook op een andere manier geclusterd zijn, zoals bijvoorbeeld bij een multicenterstudie, waarbij patiënten geclusterd zijn in een bepaald ziekenhuis. In dit geval kunnen we verwachten dat patiënten in een academisch ziekenhuis meer op elkaar lijken, dan patiënten die bij een streekziekenhuis komen. Het mixed model zoals hierboven omschreven is geschikt voor alle vormen van hiërarchische data en kan ook bij multicenter studies worden gebruikt.

**Samenvatting**

In sommige onderzoeken worden patiënten meer dan één keer gemeten. Onderzoekers kunnen geïnteresseerd zijn in de verschillen van een bepaalde marker voor en na een behandeling, of het beloop van zo'n marker over een bepaalde vervolgperiode. Omdat deze metingen telkens op dezelfde groep patiënten zijn gedaan, zijn statistische toetsen nodig die hier rekening mee houden. Dit kan door middel van een gepaarde t toets bij twee metingen en een repeated measures-ANOVA of een mixed model bij meer dan twee metingen.

Wanneer je hulp nodig hebt bij statistische vraagstukken, kun je altijd een statisticus raadplegen. Joost van Rosmalen en Sara Baart zijn afwisselend, iedere dinsdag (van 09.00 – 17.00) beschikbaar voor statistisch advies, tijdens een doorlopend inloopspreekuur in het studielandschap (V02.007) op locatie Dordwijk. Dit inloopspreekuur staat open voor iedereen die vragen heeft met betrekking tot het schrijven van een onderzoeksopzet, statistische methodes en rapportage van de resultaten. Daarnaast kan op de statistici van het Erasmus MC een beroep worden gedaan om analyses uit te voeren.

Telefonisch zijn de statistici op dinsdagen bereikbaar op nummer: 42296.

Per e-mail zijn zij bereikbaar via: [statisticus@asz.nl](mailto:statisticus@asz.nl) of via de persoonlijke mail [j.vanrosmalen@asz.nl](mailto:j.vanrosmalen@asz.nl) of [s.j.baart@asz.nl](mailto:s.j.baart@asz.nl).



**Een herseninfarct, een subarachnoïdale bloeding en traumatisch hersenletsel, zijn acute neurologische ziekten met een variabel beloop. Deze aandoeningen leiden vaak tot ernstige invaliditeit en een verminderde kwaliteit van leven. Het voorspellen van uitkomst van de aandoening is belangrijk om tijdig in te kunnen grijpen. Ook kan het onderzoeken van variatie tussen ziekenhuizen - en de oorzaken die hieraan ten grondslag liggen - een belangrijke rol spelen bij het verbeteren van de uitkomsten van individuele patiënten. Het doel van het promotieonderzoek was het identificeren van patiënten met acute neurologische ziekten met een hoog risico op ernstige invaliditeit, het vergroten van onze kennis ten aanzien van variatie in uitkomsten tussen ziekenhuizen en statistische efficiëntie van nieuwe uitkomstmaten.**

#### **Simone Dijkland**

*Simone Dijkland is arts-assistent neurologie. Ze promoveerde op een onderzoek naar de predictie en de analyse van uitkomsten bij acute neurologische ziekten. In dit artikel beschrijft ze dit onderzoek. Simone is vanaf begin september 2019 t/m maart 2020 werkzaam geweest als arts-assistent neurologie in het Albert Schweitzer ziekenhuis, sinds 1 maart 2020 is zij werkzaam in het Erasmus MC.*

#### **Het onderzoek**

*Het promotieonderzoek van Simone is verricht in het Erasmus MC onder de supervisie van de promotoren prof. dr. E.W. Steyerberg (Maatschappelijke Gezondheidszorg) en prof. dr. D.W.J. Dippel (Neurologie) en de copromotoren dr. H.F. Lingsma (Maatschappelijke Gezondheidszorg) en dr. M. van der Jagt (Intensive Care).*

#### **Introductie**

Een herseninfarct, een subarachnoïdale bloeding en traumatisch hersenletsel zijn veel voorkomende acute neurologische ziekten. Bij een herseninfarct wordt een slagader in de hersenen afgesloten door een bloedstolsel. Daardoor wordt de aanvoer van bloed en zuurstof geblokkeerd, en zal het achterliggende hersenweefsel uitvallen en mogelijk zelfs afsterven. Een subarachnoïdale bloeding is een hersenbloeding vernoemd naar de ruimte tussen de hersenvliezen waar het bloed zich verzamelt. Deze bloeding ontstaat meestal door het barsten van een aneurysma (een zwakke plek in een slagader). Traumatisch hersenletsel houdt in dat de hersenen beschadigd worden als gevolg van een externe kracht tegen het hoofd. Hierdoor kunnen onder andere verschillende soorten hersenbloedingen ontstaan (**Figuur 1**).

Patiënten met deze acute neurologische ziekten zijn vaak ernstig aangedaan. De helft van de patiënten met een herseninfarct heeft na een half jaar nog neurologische uitvalsverschijnselen en/of cognitieve



**Figuur 1. Acute neurologische ziekten.** Van links naar rechts een herseninfarct met acute afsluiting van een slagader in de hersenen, een subarachnoidale bloeding (hersenvliesbloeding) ten gevolge van een aneurysma van een slagader en tenslotte traumatisch hersenletsel met een contusiehaard, een subdurale en epidurale bloeding.

problemen.<sup>1</sup> Bij een subarachnoidale bloeding overlijdt ongeveer 30% van de patiënten binnen een maand.<sup>2,3</sup> Ook patiënten met traumatisch hersenletsel hebben vaak op de lange termijn nog problemen op lichamelijk, cognitief, psychisch en emotioneel vlak.<sup>4</sup> Daarnaast kunnen twee patiënten met exact dezelfde achtergrond en ziekte-ernst een heel verschillend ziektebeloop hebben.

Dit onderstreept het belang van onderzoek naar uitkomsten bij patiënten met een herseninfarct, subarachnoidale bloeding of traumatisch hersenletsel. Het voorspellen ervan vroeg in de klinische fase, bijvoorbeeld bij opname in het ziekenhuis, kan leiden tot meer gepersonaliseerde zorg. Ook het identificeren van verschillen in uitkomsten tussen ziekenhuizen kan een aangrijpingspunt zijn voor verbetering van behandelingen en daarmee de uitkomsten van patiënten. Daarnaast is er steeds meer belangstelling voor het ontwikkelen van nieuwe uitkomstmaten, waarbij niet alleen het niveau van functioneren volgens de arts, maar ook het perspectief van de patiënt zelf op de ziekte en het herstel wordt meegenomen.

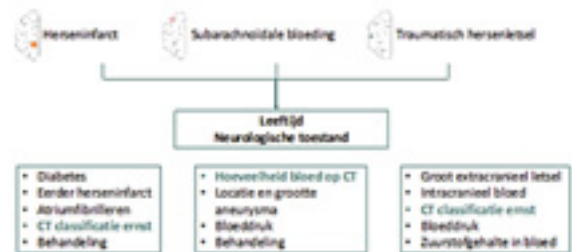
Het doel van dit promotieonderzoek was (1) patiënten identificeren met acute neurologische ziekten met een hoog risico op ernstige invaliditeit en (2) de kennis vergroten ten aanzien van de variatie in uitkomsten en statistische efficiëntie van nieuwe uitkomstmaten.

**Predictie**

Voor het identificeren van patiënten met acute neurologische ziekten met een hoog risico op ernstige invaliditeit, hebben we verschillende studies verricht, waarin gebruik werd gemaakt van de gegevens van 300 tot 2100 patiënten met acute neurologische ziekten, zowel in Nederland als binnen Europa.<sup>5-7</sup> Ook werd een systematische review verricht voor een overzicht van bestaande prognostische modellen in patiënten met traumatisch hersenletsel.<sup>8</sup>

Een prognostische factor is een kenmerk dat verband houdt met het risico op een bepaalde uitkomst.<sup>9</sup> Leeftijd heeft bijvoorbeeld bij zowel zieke als gezonde mensen invloed op de uitkomst: oudere mensen zullen over het algemeen een hogere kans hebben op ernstige invaliditeit. Voor patiënten met acute neurologische ziekten geldt dat er twee factoren zijn die een belangrijke invloed hebben op de uitkomst: leeftijd en neurologische toestand (de ernst van de bewustzijnsdaling

**(A) Prognostische factoren in acute neurologische ziekten**



**(B) Prognostisch model**

CRASH model voor traumatisch hersenletsel	
Leeftijd in jaren	≤ 40
GCS score (bewustzijn)	9
Pupillen reagerend op licht	1
Groot extracraaneel letsel	Ja
<b>Voorspelling</b>	
Risico op overlijden binnen 14 dagen	13%
Risico op ernstige invaliditeit na 6 maanden	48%

**Figuur 2. (A) Overzicht van factoren (gemeten bij ziekenhuisopname) die onafhankelijk geassocieerd zijn met ernstige invaliditeit bij patiënten met acute neurologische ziekten en (B) het CRASH prognostisch model voor patiënten met traumatisch hersenletsel.**

of neurologische uitval) bij opname in het ziekenhuis. Daarnaast zijn er voor ieder ziektebeeld nog afzonderlijke factoren die de uitkomst van patiënten beïnvloeden, waaronder bijvoorbeeld de hoeveelheid hersenschade die zichtbaar is op een CT-scan van de hersenen (**Figuur 2A**).

Een prognostisch model bestaat uit een combinatie van voorspellende factoren. Deze factoren krijgen een bepaald gewicht, waardoor een formule ontstaat. Op basis daarvan kan de uitkomst van individuele patiënten berekend worden. Een voorbeeld is het CRASH-model voor patiënten met traumatisch hersenletsel (**Figuur 2B**).<sup>10</sup> Dit model bestaat uit vier verschillende factoren: leeftijd, Glasgow Coma Score (een score voor het bewustzijn van de patiënt), de reactie van de pupillen op licht, en of er sprake is van lichamelijk letsel buiten de hersenen. Het invullen van de gegevens van een patiënt laat vervolgens de individuele kans zien op bijvoorbeeld ernstige invaliditeit na zes maanden (**Figuur 2B**).

Een prognostisch model moet onderscheid kunnen maken tussen patiënten met en zonder een bepaalde uitkomst (bijvoorbeeld patiënten met en zonder ernstige invaliditeit). Daarnaast moet een prognostisch model in staat zijn om de exacte kans op een uitkomst betrouwbaar te voorspellen voor individuele patiënten.

In dit proefschrift komen verschillende prognostische modellen aan de orde: de Dutch Stroke Score voor het voorspellen van ernstige invaliditeit bij patiënten met een herseninfarct, het ISAT-model voor het voorspellen van overlijden van patiënten met een subarachnoidale bloeding, en de IMPACT en CRASH-modellen voor het voorspellen van ernstige invaliditeit bij patiënten met traumatisch hersenletsel.<sup>5-8</sup> De kwaliteit van deze prognostische modellen werd beoordeeld aan de hand van de twee bovengenoemde eigenschappen. Voor alle onderzochte modellen geldt, dat deze goed onderscheid kunnen maken

tussen patiënten met en zonder ernstige invaliditeit. Het is echter vaak lastig om een exacte kans op een bepaalde uitkomst te geven voor een individuele patiënt.<sup>5-8</sup>

### Uitkomstanalyses

#### Variatie in uitkomsten tussen ziekenhuizen

Bij veel ziektebeelden is voor wat betreft de uitkomsten van patiënten, variatie te zien tussen ziekenhuizen. Deze variatie is echter ongewenst als deze veroorzaakt wordt door beïnvloedbare verschillen in bijvoorbeeld behandeling. Bij onderzoek naar deze verschillen moet rekening gehouden worden met verschillende factoren. Er moet bijvoorbeeld gecorrigeerd worden voor kleine aantallen patiënten per ziekenhuis. Daarnaast moet rekening gehouden worden met verschillen in patiëntenpopulatie tussen de ziekenhuizen. Dit kan middels zogenaamde random effects-modellen.<sup>11</sup>

De variatie tussen ziekenhuizen werd onderzocht bij ongeveer 6000 patiënten met een subarachnoïdale bloeding vanuit de SAHIT-database. Hierin zijn verschillende klinische studies naar deze groep patiënten samengevoegd.<sup>12</sup> Bij de uitkomsten van patiënten met een subarachnoïdale bloeding, zijn er verschillen tussen ziekenhuizen waarneembaar. Deze variatie kan niet worden verklaard door verschillen in patiëntenpopulatie of timing van de behandeling van het aneurysma.<sup>13</sup> Verder onderzoek naar een verklaring voor deze verschillen in uitkomsten tussen ziekenhuizen is noodzakelijk.

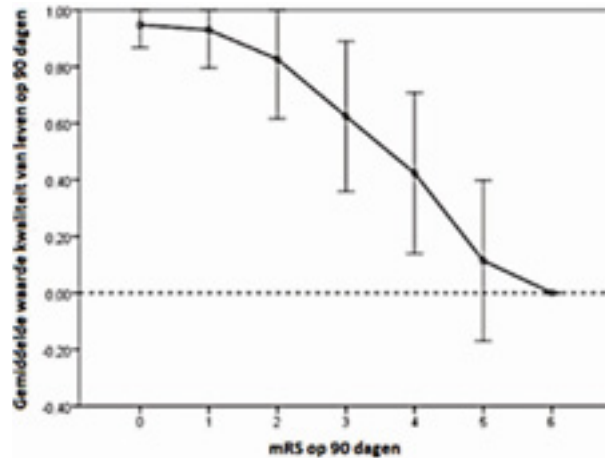
#### Onderzoek naar nieuwe uitkomstmaten

In studies naar de effectiviteit van nieuwe behandelingen voor acute neurologische ziekten, wordt meestal gebruik gemaakt van functionele uitkomstmaten. Een voorbeeld van een dergelijke uitkomstmaat is de de modified Rankin Scale (mRS). Deze schaal loopt van 0 (geen restverschijnselen) tot 6 (overlijden), met oplopende niveaus van invaliditeit.<sup>14</sup>

Kritiek op functionele uitkomstmaten is, dat de perceptie van de patiënt op de ziekte en het herstel niet meegenomen wordt. Daarom is er een trend richting het ontwikkelen van patiëntgerichte uitkomstmaten, waarbij zowel de functionele uitkomst als de kwaliteit van leven (gescoord door de patiënt) worden gecombineerd. Een recent ontwikkelde patiëntgerichte uitkomstmaat voor patiënten met een herseninfarct is de utility-gewogen modified Rankin Scale (UW-mRS). Hierbij wordt aan iedere categorie van de mRS de gemiddelde utiliteits-waarde (de kwaliteit van leven op een schaal van 0 tot 1) van alle patiënten binnen die categorie toegekend (**Figuur 3**).

Een interessante vraag is, of we de UW-mRS ook kunnen gebruiken als primaire uitkomstmaat in klinische studies. Dit is onderzocht met behulp van de MR CLEAN-trial, een gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van intra-arteriële behandeling bij 500 patiënten met een herseninfarct.<sup>15</sup> Om de efficiëntie van de UW-mRS als primaire uitkomstmaat te kunnen onderzoeken, hebben we de MR CLEAN-studie gesimuleerd met zowel de mRS, als de UW-mRS als uitkomstmaat.

Uit dit onderzoek is gebleken dat de UW-mRS minder efficiënt is in het detecteren van behandel-effecten dan de mRS.<sup>16</sup> Omdat aan iedere categorie van de mRS de gemiddelde utiliteits-waarde wordt gekoppeld, blijft het een uitkomstmaat met zeven categorieën en wordt de



variatie in utiliteits-waarden tussen individuele patiënten genegeerd (**Figuur 3**). Dit zou kunnen leiden tot onnodige inclusies in klinische studies en dus eventueel tot vertraging in het beschikbaar komen van nieuwe behandelingen.

**Figuur 3. Variatie in kwaliteit van leven binnen iedere categorie van de utility-gewogen modified Rankin Scale.**

### Conclusies en aanbevelingen

#### Predictie

Leeftijd en neurologische toestand bij opname in het ziekenhuis, zijn de belangrijkste factoren die geassocieerd worden met ernstige invaliditeit bij patiënten met acute neurologische ziekten. Prognostische modellen kunnen nuttig zijn voor het identificeren van patiënten met een hoog risico op ernstige invaliditeit. De voorspellingen voor individuele patiënten zijn echter meestal niet betrouwbaar, waardoor de toepassing van prognostische modellen in de klinische praktijk verhinderd wordt. Beschikbare prognostische modellen dienen continu te worden aangepast om voorspellingen voor individuele patiënten te verbeteren.

#### Uitkomstanalyses

Er is variatie tussen ziekenhuizen in uitkomsten van patiënten met een subarachnoïdale bloeding. Deze verschillen kunnen niet verklaard worden door patiëntkenmerken of timing van de behandeling van het aneurysma. Om aanbevelingen te kunnen doen voor de klinische praktijk, dient deze variatie gerelateerd te worden aan verschillen in behandelingen. Daarnaast is de UW-mRS vooralsnog niet geschikt als primaire uitkomstmaat in klinische studies. Het wordt aanbevolen om behandel-effecten primair te evalueren met functionele uitkomstmaten, en kwaliteit van leven apart te meten.

Als je het hele proefschrift wilt lezen, kijk dan bij <https://repub.eur.nl/pub/123975>.

## Referenties

1. Mellon L, Brewer L, Hall P, Horgan F, Williams D, Hickey A, et al. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: A profile from the ASPIRE-S study. *BMC Neurol.* 2015;15:31
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2007;369:306-318
3. Rinkel GJE, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2011;10:349-356
4. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16:987-1048
5. van Donkelaar CE, Dijkland SA, van den Bergh WM, Bakker J, Dippel DWJ, Nijsten MWM, et al. Early circulating lactate and glucose levels after aneurysmal subarachnoid hemorrhage correlate with poor outcome and delayed cerebral ischemia: A two-center cohort study. *Crit Care Med.* 2016;44(5): 966-972.
6. Dijkland SA, Roozenbeek B, Brouwer PA, Lingsma HF, Dippel DWJ, Vergouw LJ, et al. Prediction of 60-day case fatality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: External validation of a prediction model. *Crit Care Med.* 2016;44(8): 1523-1529.
7. de Ridder IR, Dijkland SA, Scheele M, den Hertog HM, Dirks M, Westendorp WF, et al. Development and validation of the Dutch Stroke Score for predicting disability and functional outcome after ischemic stroke: A tool to support efficient discharge planning. *Eur Stroke J.* 2018; 3(2), 165-173.
8. Dijkland SA, Foks KA, Polinder S, Dippel DWJ, Maas AIR, Lingsma HF, et al. Prognosis in moderate and severe traumatic brain injury: A systematic review of contemporary models and validation studies. *J Neurotrauma.* 2019; Epub ahead of print.
9. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KGM, Abrams K, Kyzas PA, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 2: Prognostic factor research. *PLoS Med.* 2013;10:e1001380-e1001380.
10. Perel PA, Ollidashi F, Muzha I, Filipi N, Lede R, Copertari P, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ.* 2008;336:425-429.
11. Merlo J, Chaix B, Ohlsson H, Beckman A, Johnell K, Hjerpe P, et al. A brief conceptual tutorial of multi level analysis in social epidemiology: Using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Community Health.* 2006;60:290-297.
12. Jaja BN, Attalla D, Macdonald RL, Schweizer TA, Cusimano MD, Etminan N, et al. The subarachnoid hemorrhage international trialists (SAHIT) repository: Advancing clinical research in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014;21:551-559
13. Dijkland SA, Jaja BNR, van der Jagt M, Roozenbeek B, Vergouw MDI, Suarez JI, et al. Between-center and between-country differences in outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the Subarachnoid Hemorrhage International Trialists (SAHIT) repository. *J Neurosurg.* 2019; Epub ahead of print.
14. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19:604-607
15. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:11-20.
16. Dijkland SA, Voormolen DC, Venema E, Roozenbeek B, Polinder S, Haagsma JA, et al. Utility-weighted modified Rankin Scale as primary outcome in stroke trials: A simulation study. *Stroke.* 2018;49(4): 965-971.

# THUISWERKEN

## DAG 35

Het gaat - naar omstandigheden - goed. Het voelt als een eeuwigheid geleden dat alles nog normaal was, maar we houden de moed erin! Ik denk dat iedere thuiswerker een aantal fases doorloopt. In de 1e fase kom je nergens aan toe. Overvallen door de situatie, non-stop afgeleid door onheilspellende en verontrustende berichten, en dat thuiswerken ben je eigenlijk helemaal niet gewend. Dit duurt ongeveer een week, dan volgt de 2e fase: berusting en gewenning.

Aangezien het waarschijnlijk langer gaat duren, maak je er maar het beste van. Want, dat thuiswerken heeft ook zijn voordelen! Geen reistijd, geen file, betere koffie (Sodexo niet meegerekend), geen afleiding van collega's. Kortom: alle tijd en rust om lekker door te werken.

Ik heb ook een heel overzichtelijke en strikte planning tegenwoordig, in mijn agenda staan koffieafspraken via skype, lunchmeetings via zoom, dus ik weet precies wat ik aan mijn dag heb. Die digitale meetings hebben ook nadelen. Zo heb ik al twee keer kruipend in de woonkamer met mijn slipper moeten hengelen naar mijn laptopoplader terwijl mijn huisgenoot in een belangrijke meeting zat. En dan moet ik ook nog eens mijn mond houden. Ik zing namelijk af en toe per ongeluk mee met mijn 'thuiswerk-playlist', dus ik heb inmiddels ontelbare keren een vriendelijk doch dringend meezingverbod opgelegd gekregen. Ik citeer: "Doe je dat op je werk ook?!" en "Het is zo slecht, ik hoor niet eens wat je meezingt!".

“

*“Geen reistijd, geen file,  
betere koffie”*

Maar, er gebeuren ook nog mooie dingen. Zo zwaai ik af en toe naar de nieuwe kitten van de overburen, en heb ik welgeteld 11 planten gered van de GFT-bak. Inmiddels minus 1 (plant, geen kat), want ik ben met mijn niet-zo-groene-vingers een keer uitgeschoten met het flesje plantenvoeding. Ik weet niet of het kwam door deze gebeurtenis, maar sinds kort zit ik in de 3e fase: gemis. Ik mis werk, mijn collega's, samen taart eten (er is altijd wel iemand jarig) of uit eten om je eerste publicatie te vieren.

Maar mijn thuiswerkperikelen vallen natuurlijk in het niet bij al het leed in ziekenhuizen en verpleeghuizen, dus mij zul je verder niet horen klagen. Deze periode van 'even niet samen zijn' doen we wel degelijk samen, met zijn allen, voor elkaar! Ondanks de afstand ben ik onwijs trots op alle helden van het ASz!

Zo, dat gezegd hebbende sluit ik af. Op naar de vrijdagmiddagborrel samen met mijn collega's. Digitaal natuurlijk, net zo gezellig!

**Martijne Duvokot**



**Martijne Duvokot**

*Martijne Duvokot 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.*

# Drie wetenschappelijke stages

In het ASz verwelkomen we elk jaar veel stagiaires. In dit nummer vertellen Janine Snoep (moleculaire biologie, Result laboratorium), Mathieu Maessen (hematologie, Result laboratorium) en Youri Hoppema (KV&I) over hun onderzoeksprojecten. De projecten bevinden zich in verschillende stadia van uitvoering, waardoor we nog niet van alle projecten resultaten kunnen presenteren.

## Janine Snoep

### Farmacogenetische test CYP2C19

In Nederland leven naar schatting ongeveer 1,6 miljoen mensen met een hart- en vaataandoening. Jaarlijks ondergaan meer dan 41.000 patiënten een percutane coronaire interventie (PCI). Hierna kan door de arts clopidogrel, een antistollingsmiddel worden voorgeschreven. Ook bij andere ziektebeelden kan clopidogrel worden voorgeschreven. Het aantal patiënten dat gebruik maakt van clopidogrel is volgens het Nederlands Zorginstituut ongeveer 315.800. (Nederlands Zorginstituut). Een klein gedeelte van deze groep kan ernstige bijwerkingen ondervinden.



Clopidogrel is een pro drug en wordt in de lever omgezet tot het actief metaboliet. Het cytochroom P450 (CYP) enzymstelsel met het enzym CYP2C19 is hierbij betrokken. In het gen dat codeert voor het CYP2C19-enzym kunnen op DNA-niveau varianten voorkomen. Een variant in het DNA kan zorgen voor een verlaagde of juist verhoogde metabole capaciteit. In de westerse bevolking komt bij 21% van hen in heterozygote vorm een genetische variant van CYP2C19 voor, die voor een verlaagde capaciteit kan zorgen. Een andere heterozygote variant die kan zorgen voor een verhoogde capaciteit, komt bij 24-36% van de bevolking voor (KNMP 2019). Bij het voordoen van een variant in het CYP2C19-gen bestaat er een risico op bijwerkingen bij de patiënt.

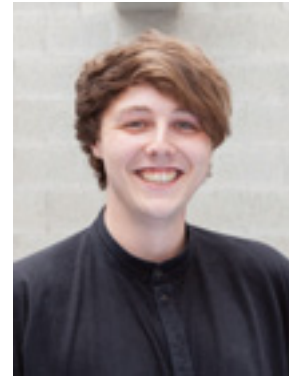
Het doel van het onderzoek is om op het Result Laboratorium een genetische test voor CYP2C19 te verifiëren en implementeren. Er wordt op drie voorkomende varianten van CYP2C19-gen gescreend, door middel van een DNA-onderzoeksmethode met real-time PCR en de analyse van de DNA-sequentie. Voor de medicatiestart met clopidogrel kan de CYP2C19-genotypering worden uitgevoerd. Met het individuele genetisch profiel kan de arts de juiste dosering clopidogrel, of een ander geneesmiddel, voor de patiënt voorschrijven. Wanneer deze farmacogenetische test is opgezet, kan de uitslag binnen een dag bekend zijn.

## Mathieu Maessen

### Geautomatiseerde herkenning hematologische maligniteit

Voor mijn afstuderen loop ik tien maanden stage bij het Result Laboratorium. Mijn begeleider is dr. Jürgen Riedl. Samen met Sysmex (een bedrijf dat machines produceert voor laboratoria in de medische sector), doen wij onderzoek naar de optimalisatie voor de detectie van hematologische maligniteiten in beenmerg.

We hebben een database gemaakt met daarin gegevens van 350 patiënten. Bij deze patiënten was een bloeddifferentiatie aangevraagd naar aanleiding van een vermoeden op een hematologische maligniteit.



De rapporten die standaard bij deze vraagstelling door de klinische chemici van Result worden opgesteld, hebben we als gouden standaard gesteld. Vervolgens zijn data afkomstig uit de XN-9000 (Sysmex, Duitsland) vergeleken met deze gouden standaard. De XN-9000, ook wel celteller genoemd, is in staat de verschillende cellen in het bloed te detecteren. Daarnaast kan de XN-9000 ook een onderscheid maken tussen de verschillende klassen van witte bloedcellen (onder andere neutrofielen en basofielen). Het apparaat is ook in staat om blasten te herkennen, die worden gezien bij hematologische maligniteiten.

De vraag van mijn onderzoek is of we de XN-9000 zo kunnen instellen, dat het apparaat niet alleen afwijkende cellen telt, maar ook een suggestie kan geven over een mogelijke hematologische maligniteit. Als de waardes die gegenereerd worden door de machine, vergelijkbaar zijn met de gouden standaard hebben wij een geslaagd project. Op dit moment zijn we bezig deze vergelijking uit te voeren. Helaas hebben wij hinder van de coronacrisis, waardoor de communicatie tussen de betrokken partijen niet optimaal is. Desalniettemin zijn alle betrokkenen nog steeds voornemens om het project op een goede manier af te ronden.

**Youri Hoppema****Het SIS: systeemwerking en gebruikerservaringen**

Het proces van tijdige herkenning en behandeling van vitaal bedreigde patiënten leidt regelmatig tot suboptimale zorg, zo blijkt uit een analyse van verschillende systeembronnen zoals calamiteitenonderzoek, SAVE-meldingen en uitkomstindicatoren. Tijdige herkenning en behandeling van klinische achteruitgang is cruciaal bij het voorkomen van zorgschade en het kunnen garanderen van een zo hoog mogelijke kwaliteit van zorg voor deze vitaal bedreigde patiënten.



Om hierop te anticiperen is het ASz in 2004 gestart met een zakkaartje met vitale grenswaarden en te ondernemen acties. In 2008 zijn deze ontwikkelingen gevolgd door de implementatie van een spoed interventie systeem (SIS). Inzicht in de systeemoorzaken van de activatie van dit SIS, dragen bij aan het evalueren en doorontwikkelen van het SIS en daarmee aan het verbeteren van de patiëntveiligheid van het ziekenhuis.

Het hoofddoel van het onderzoek is het verkrijgen van nieuwe inzichten in de systeemoorzaken en de gebruikerservaring van het SIS. Wanneer het tijdsfad van het onderzoek dit toelaat is het subdoel, het verkrijgen van inzicht in best practices, kwaliteitswinst en de kosten en opbrengsten van een systeemdoorontwikkeling ten aanzien van kwaliteitsverbetering.

Voor het onderzoek is de mixed methods-aanpak gekozen. Er wordt literatuuronderzoek gedaan, kwantitatief onderzoek van 10 jaar SIS (beschrijvende statistiek) en kwalitatief onderzoek door middel van semigestructureerde interviews met zorgprofessionals.

Onderzoeksresultaten uit de literatuur lieten al zien dat er vier categorieën systeemoorzaken onderscheiden kunnen worden:

1. Een falende zorgplanning.
2. Het niet herkennen van een verslechterende conditie van de patiënt.
3. Een falende communicatie (zowel tussen zorgprofessionals en patiënt als tussen zorgprofessionals onderling).
4. Overige systeemoorzaken zoals medicatiefouten en aan menselijk gedrag (cultuur) gerelateerde fouten.

Om de praktische relevantie van deze categorieën voor het ASz te toetsen, worden interviews afgenomen bij verschillende zorgprofessionals in de periode maart/april 2020. De resultaten van het onderzoek staan gepland voor mei/juni 2020, en zouden op 25 juni gepresenteerd worden tijdens de Wetenschapsdag in het ASz. Dit gaat helaas niet door vanwege de situatie rond het coronavirus.





# Obstructive sleep apnea in bariatric surgery

Uit het promotieonderzoek van Christel komen aanbevelingen naar voren voor de perioperatieve zorg van bariatrische patiënten met obstructief slaap apneu (OSA). Deze aanbevelingen zijn direct toepasbaar in de dagelijkse praktijk. Daarnaast wordt er geconcludeerd dat afvallen na een bariatrische operatie leidt tot een sterke verbetering of zelfs genezing van OSA. Binnen negen maanden na de operatie was bij 75% van de patiënten de situatie zo verbeterd dat behandeling met een slaapmasker niet meer nodig was. Omdat verder gewichtsverlies tot circa twee jaar na een operatie optreedt, zal het aantal behandelingen voor OSA naar verwachting nog verder afnemen.

## Christel de Raaff

Christel de Raaff is AIOS chirurgie. Ze promoveerde op een onderzoek naar 'Obstructive sleep apnea in bariatric surgery'. In dit artikel beschrijft ze haar onderzoek.

## Het onderzoek

Het proefschrift van Christel heeft als titel *Obstructive sleep apnea in bariatric surgery*. Het onderzoek dat eraan ten grondslag ligt is verricht onder begeleiding van de promotoren prof. dr. H.J. Bonjer en prof. dr. N. de Vries. Copromotor was dr. B.A. van Wagenveld. In september vorig jaar verdedigde Christel haar proefschrift aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Als je haar proefschrift wil lezen, mail Christel dan voor een exemplaar: [calderaaff@gmail.com](mailto:calderaaff@gmail.com).

## Introductie

Obesitas ofwel ernstige zwaarlijvigheid, heeft een negatief effect op alle organen en een risico op vroegtijdig overlijden. Zo'n 14% van de Nederlandse bevolking heeft deze aandoening. Patiënten met ernstig obesitas komen in aanmerking voor bariatric, een aanduiding voor verschillende typen operaties die allemaal dezelfde doelen hebben: afvallen, gezonder worden en langer leven. Eén van de meest voorkomende en relevante comorbiditeiten bij mensen die bariatrische chirurgie ondergaan, betreft obstructieve slaap apneu ofwel OSA: het komt voor bij 60-70% van deze populatie, ten opzichte van 2-4% in de algemene populatie<sup>1</sup>.

OSA is een aandoening waarbij de bovenste luchtweg herhaaldelijk collabeert tijdens de slaap en er kortdurende ademstops optreden.

Indien deze ademstops meer dan 10 seconden duren en dit meer dan 5 keer per uur gebeurt, spreken we van OSA. Door de ademstops is er onvoldoende oxygenatie en ventilatie, dit resulteert in klinische symptomen zoals ernstige vermoeidheid overdag, een verhoogd risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire en metabole comorbiditeiten en het optreden van desaturaties en OSA-gerelateerde complicaties perioperatief. Daarnaast leidt ernstige vermoeidheid tot meer ongevallen in huis, op het werk en in het verkeer.

### Literatuuronderzoek

In een systematische review ten aanzien van de zorg rondom de operatie, werden dertien studies (en daarmee 98.935 patiënten) geïncludeerd<sup>2</sup>. Hieruit bleek geen duidelijke associatie tussen OSA en cardiopulmonale complicaties, opnames op Intensive Care, mortaliteit of opnameduur na bariatrische chirurgie. Een belangrijke aantekening hierbij is de onderdiagnostiek van OSA, waarbij slechts bij 37% OSA werd gedocumenteerd. Verder is ook belangrijk het hoge risico op bias door geoptimaliseerde condities, zoals het gebruik van een slaapmasker waarbij er continu positieve druk wordt gegeven (CPAP), de continue monitoring van vitale parameters en de zuurstofsuppletie.

### Internationale consensusrichtlijn

Bij gebrek aan goede studies is in 2016 een internationale consensusmeeting georganiseerd, waarvoor zes onderzoekers meer dan 7300 artikelen kritisch hebben bestudeerd. De conclusies zijn vertaald naar aanbevelingen in een consensusrichtlijn door 15 internationale experts van zeven verschillende landen en vijf verschillende disciplines, te weten Somnologie, Keel-Neus-Oorheelkunde, Longziekten, Klinische Neurofysiologie en Bariatrische Chirurgie<sup>3</sup>.

De aanbevelingen die hieruit voortkwamen konden worden onderverdeeld in vijf onderwerpen: preoperatieve screening, behandeling, postoperatieve monitoring, anesthesiologische maatregelen, en follow-up. In totaal bevat de consensusrichtlijn 58 aanbevelingen, waarbij er met uitzondering van drie aanbevelingen consensus werd bereikt. Dit wil zeggen dat  $\geq 70\%$  van de experts het eens was met de aanbeveling.

#### 1. Preoperatieve screening

De gouden standaard om OSA te diagnosticeren blijft een polysomnografie (PSG). Studies hebben echter laten zien dat een type 3 slaapstudie (thuis polygrafie) bij deze hoogrisico-groep voldoende betrouwbaar is. De betrouwbaarheid wordt groter indien er ernstige OSA wordt verwacht. Naast het aantal ademstops, ook wel aangegeven als de apneu-hypopneu-index (AHI), is de 'oxygen desaturation index' (ODI) een accurate maat om OSA te diagnosticeren.

Als er voor wordt gekozen om een vragenlijst te gebruiken, wordt de 'STOP-Bang' of 'Berlin'-vragenlijst geadviseerd. De Epworth Sleepiness Scale (ESS) wordt afgeraden, omdat deze vragenlijst niet betrouwbaar is in de bariatrische populatie. In de bariatrische populatie blijkt 20% van de OSA-patiënten ook het obesitas hypoventilatie syndroom

(OHS) te hebben. Daarom wordt geadviseerd een veneuze HCO<sub>3</sub>-bepaling mee te nemen bij de standaardscreening. Een waarde van  $> 27$  mmol/l heeft een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 86% en 90% in de diagnostiek van OHS.

#### 2. Behandeling

Het advies is om perioperatief CPAP te gebruiken bij patiënten met een matige- of ernstige vorm van OSA (AHI  $\geq 15$ /uur). De benodigde periode om te wennen aan CPAP varieert per persoon van één dag tot enkele weken. Hoewel gedacht wordt dat CPAP de intraluminale druk verhoogd van de oesofagus en zo een verhoogd risico geeft op naadlekage is dit wetenschappelijk niet aangetoond<sup>4</sup>.

#### 3. Postoperatieve monitoring

Het is aan te raden OSA-patiënten in de vroege postoperatieve periode continu te monitoren tot er geen risico meer bestaat op respiratoire depressie. De minimum monitoring is een pulsoximeter. Deze kan op een reguliere verpleegafdeling worden georganiseerd. Het belang van monitoring staat los van CPAP-gebruik, aangezien therapietrouw niet gegarandeerd is. Routinematige opname van OSA-patiënten op de Intensive Care is niet nodig. De postoperatieve OSA-zorg is gelijk voor alle typen bariatrische ingrepen.

#### 4. Anesthesiologische maatregelen

De voorkeurshouding tijdens inductie en intubatie is de 'ramped positie', waarbij oor-sternum op gelijke hoogte zijn. Volledig platliggen op de rug wordt afgeraden. Bij te verwachten lastige intubaties dient een videolaryngoscopie aanwezig te zijn. CPAP en hoge flow-oxygenatie tijdens inductie zijn simpele methodes om de longcapaciteit te behouden en tijd tot desaturatie te winnen. Het wordt aangeraden gebruik van opioïden te minimaliseren. Alternatieven hiervoor zijn onder andere paracetamol, ketamine, magnesium, lidocaine en lokale incisie-infiltratie. Detubatie is veilig wanneer patiënten nagenoeg volledig wakker zijn, dit wil zeggen ogen openen, goed ophoesten en opgeheven neuromusculaire blokkade.

#### 5. Follow-up

Het is bekend dat gewichtsverlies na bariatrische chirurgie zorgt voor een verbetering of zelfs genezing van OSA. Voor meting van residuele ziekte is een PSG of PG nodig. Helaas bestaat er nog geen goede screeningstest om residuele ziekte vast te stellen in de postoperatieve periode. Timing is afhankelijk van gewichtsverlies en verbetering van OSA-symptomen en kan worden gedaan vanaf 8-9 maanden postoperatief.

De consensusrichtlijn bevat aanbevelingen die direct toepasbaar zijn in de dagelijkse praktijk. Het is het eerste document dat verschenen is over deze specifieke patiëntenpopulatie, die jaarlijks wereldwijd circa 400.000 mensen betreft.

Opvallend is dat het wetenschappelijk bewijs voor 75% van de aanbevelingen laag was. Dit illustreert het belang van de ervaringen van experts en de potentie om kwalitatief goede studies op te zetten. Door het bundelen van de meningen van experts - op basis van hun kennis en ervaring - kon tweederde van de aanbevelingen met een lage kwaliteit van bewijs, toch worden afgegeven als een sterke aanbeveling.

#### Verbetering van OSA na bariatrische chirurgie

Van alle patiënten die voor de operatie een CPAP-masker hebben, is 74% van hun masker af na negen maanden<sup>5</sup>. Aangezien verder gewichtsverlies kan optreden tot circa twee jaar na de operatie is te verwachten dat dit percentage uiteindelijk nog hoger is. Voorspellende factoren voor persisterende CPAP-behoefte zijn leeftijd  $\geq 50$  jaar,  $< 60\%$  verlies van het overtollige gewicht en een preoperatieve AHI van  $\geq 30$ /uur. Desondanks is een bariatrische ingreep wel aan te bevelen voor patiënten met deze risicofactoren, omdat een AHI-reductie van 70 naar 35/uur aanzienlijk kan schelen in de symptomatologie.

#### Referenties

1. de Raaff CA, Pierik AS, Coblijn UK, de Vries N, Bonjer HJ, van Wagenveld BA. Value of routine polysomnography in bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2017 Jan;31(1):245-248.
2. de Raaff CA, Coblijn UK, de Vries N, van Wagenveld BA. Is fear for postoperative cardiopulmonary complications after bariatric surgery in patients with obstructive sleep apnea justified? A systematic review. *Am J Surg.* 2016 Apr;211(4):793-801.
3. de Raaff CAL, Gorter-Stam MAW, de Vries N, Sinha AC, Jaap Bonjer H, Chung F, Coblijn UK, Dahan A, van den Helder RS, Hilgevoord AAJ, Hillman DR, Margaron MP, Mattar SG, Mulier JP, Ravesloot MJL, Reiber BMM, van Rijswijk AS, Singh PM, Steenhuis R, Tenhagen M, Vanderveken OM, Verbraecken J, White DP, van der Wielen N, van Wagenveld BA. Perioperative management of obstructive sleep apnea in bariatric surgery: a consensus guideline. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 Jul;13(7):1095-1109.
4. de Raaff CAL, Kalff MC, Coblijn UK, de Vries CEE, de Vries N, Bonjer HJ, van Wagenveld BA. Influence of continuous positive airway pressure on postoperative leakage in bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2018 Feb;14(2):186-190.
5. de Raaff CA, Coblijn UK, Ravesloot MJ, de Vries N, de Lange-de Klerk ES, van Wagenveld BA. Persistent moderate or severe obstructive sleep apnea after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: which patients? *Surg Obes Relat Dis.* 2016 Dec;12(10):1866-1872.

## In 250 woorden

In deze rubriek wordt een belangrijk boek op ons vakgebied besproken. Dit keer recenseert Joke Bosch (wetenschapscoördinator) een boek over de digitalisering in de zorg. Het is bedoeld voor zorgprofessionals, beleidmakers en patiënten. Joke was verrast tijdens het lezen. Lees hieronder waarom.



### **De dokter en digitalisering**

Onder redactie van Felix Kreier en Iris Verberk-Jonkers. Een uitgave van Bohn Stafleu van Loghum, 2019

### **Waar gaat het over?**

Dit boek geeft een overzicht van de ontwikkelingen van de digitalisering in de zorg, in de brede zin van het woord. Het is opgebouwd uit zeven delen, waarbij de hoofdstukken in elk deel zijn geschreven door verschillende auteurs. Het boek is veelomvattend, het gaat van de digitalisering in bepaalde zorgberoepen, naar apps voor patiënten, registraties aan de bron, tot aan kunstmatige intelligentie, big data en ethische dilemma's. Zo worden in deel 2 de digitale mogelijkheden beschreven voor de patiënten. Hierbij gaat het voor de patiënt vaak niet snel genoeg, bijvoorbeeld met betrekking tot informatie uit bepaalde apps (die dagelijks gegevens verzamelen) en die in de spreekkamer van de dokter aan de orde gaan komen. Verder komt in deel 3 'interoperabiliteit' aan de orde. Dit is het vermogen van organisaties (en hun personen, processen, en systemen) om effectief en efficiënt samen te werken door het delen van informatie met hun omgeving en de patiënt. Zoals we allemaal weten is dit een complex gebeuren, onder andere omdat we niet op dezelfde manier meten en registreren, denk hierbij bijvoorbeeld aan bloeddruk. De informatiecomplexiteit is in de zorg veel groter dan bijvoorbeeld in de banksector of reissector. Desalniettemin wordt in het boek een model gepresenteerd dat hierbij helpt. Ook wordt kort ingegaan op ontwikkelde standaarden zoals zorginformatiebouwbstenen (zibs) en de Basisgegevensset Zorg (BgZ). In het boek wordt ook ingegaan op eHealth-opties voor thuis, value based health care, kunstmatige intelligentie en big data. Eigenlijk alle onderwerpen die met digitalisering te maken hebben worden behandeld.

### **Waarom zou je het lezen?**

Ik was getriggerd door de titel, de ontwikkelingen in de zorg gaan zeer snel en zijn veelomvattend. Ik wilde lezen waar 'de dokter' zoal mee bezig is en tegenaan loopt. Ik was verrast tijdens het lezen, omdat het boek veel meer biedt dan de titel aangeeft en beslist actuele informatie geeft. Raadzaam voor iedere zorgprofessional die wil weten wat de huidige en toekomstige digitale ontwikkelingen zijn in de zorg. Al met al een waardevol boek. Het is te leen in de bibliotheek ([bibliotheek@asz.nl](mailto:bibliotheek@asz.nl)).

### **Joke Bosch**

Wetenschapscoördinator

# Berichten uit de bibliotheek

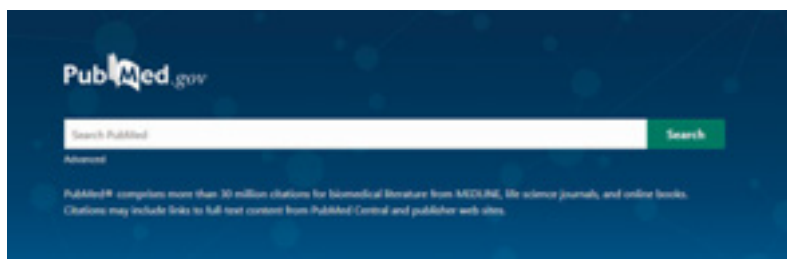
Dit keer vestigen we graag de aandacht op twee databanken, namelijk NARCIS en INVERT. We leggen je kort uit wat de kenmerken van de databank zijn en wat je ermee kunt. Beide zijn toegankelijk via de bibliotheekpagina onder het kopje Databanken.



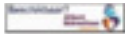
**Rianne van Hof**

*Rianne van Hof is medisch informatiespecialisten in het Albert Schweitzer ziekenhuis.*

## De nieuwe PubMed!



Sinds februari 2020 is de nieuwe PubMed in gebruik. De oude is nog te vinden onder PubMed Legacy. Het is niet verstandig de oude PubMed nog te gebruiken, omdat de nieuwste literatuur hier niet meer gekoppeld is aan de fulltext, die beschikbaar is in het ziekenhuis. Andere veranderingen sommen we kort voor je op.

- Het icoontje Fulltext Asz is weggefallen door nieuw beleid bij PubMed. Wel is via het beschikbaar-icoontje nog steeds een artikel aan te vragen dat niet fulltext beschikbaar is. 
- De link van PubMed die onze abonnementen koppelt vind je op de bibliotheekpagina.
- De resultaten van PubMed worden nu automatisch gerangschikt volgens Best Match. Je kunt dit veranderen in Most Recent (zo was dit eerder in PubMed) of volgens een bepaalde aangegeven datum.
- Het uiterlijk van PubMed is wat moderner geworden, wat meer Google-like.
- PubMed past nu automatische (onbepaalde) truncatie toe en zoekt naar verwante termen en eventueel een Britse spelling, waardoor een eenvoudige zoekopdracht, sneller tot een gericht resultaat leidt.
- Om de search-details te bekijken moet je nu naar de Advanced search pagina terwijl die in plaats van het eerste zoekscherm.
- Er kunnen nu meer dan 200 referenties tegelijk in EndNote worden geïmporteerd (dat gaat voordelen opleveren als het Albert Schweitzer ziekenhuis, EndNote gaat gebruiken).
- De APA-citeerstijl is toegevoegd.
- We raden nog steeds aan om alleen de Limits te gebruiken: Taal (English) en Publication date. Gebruik je wel andere filters dan ben je de artikelen die het meest recent zijn en nog geen Mesh-terms hebben, kwijt (limits zijn namelijk Mesh-terms).
- De Mesh-databank is nog niet aangepast. Let op dat je vanuit de Mesh-databank niet in PubMed-legacy komt. Dit voorkom je door de Mesh-terminen vanuit de Mesh-databanken in de nieuwe PubMed te plakken.
- Dit laatste geldt ook voor het gebruik van de Clinical-queries (voorgeprogrammeerde PubMed-vragen).

Meer uitleg over de nieuwe PubMed vind je in de userguide:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/help/>

Als je aan de rechterkant in PubMed een search doet, vind je onder de zoekbalk ook een userguide.

Wil je graag uitleg over het gebruik van PubMed, wil je hulp bij een search, of wil je een attendering aanmaken voor de meest recente literatuur over een bepaald onderwerp vanuit PubMed, dan kun je een afspraak maken met Rianne van Hof. Mail dan even naar [r.van.hof@asz.nl](mailto:r.van.hof@asz.nl).

In the spotlight...

## De ziekenhuisapotheek

**In dit nummer van WASz starten we met een nieuwe rubriek, die we de titel 'In the spotlight' hebben gegeven. We zetten de schijnwerper telkens op één van de vele afdelingen van het ASz. We belichten de mensen die er werken en het werk dat ze doen, met de nadruk op het wetenschappelijke onderzoek. We openen de rubriek met de ziekhuisapotheek.**

De ziekenhuisapotheek is niet weg te denken uit het ASz. De apotheek bestaat uit verschillende afdelingen die nauw met elkaar samenwerken. Zo zijn er collega's die zich bezig houden met distributie van geneesmiddelen. Er werken mensen in de bereidingsapotheek en in het laboratorium, en laten we vooral ook niet de collega's van inkoop, kwaliteit, automatisering, onderzoek en onderwijs vergeten.

### De bereidingsapotheek

Deze apotheek is een samenwerkingsverband tussen het Amphia ziekenhuis en het ASz. Dit onderdeel van de ziekenhuisapotheek beschikt over de benodigde vergunningen om op grote schaal geneesmiddelen te produceren. Dit zijn geneesmiddelen die voor grote farmaceutische bedrijven niet interessant zijn, maar waar Nederlandse ziekenhuizen wel behoefte aan hebben. Er worden hier dus niet alleen geneesmiddelen gemaakt voor het ASz en het Amphia, maar ook voor andere ziekenhuizen in Nederland. Ook worden er geneesmiddelen klaargemaakt voor individuele patiënten, denk hierbij aan chemokuren, maar ook bijvoorbeeld aan een crème op maat.

### Het laboratorium

Bij een grote bereidingsafdeling hoort ook een laboratorium. Immers, alles wat op grote schaal gemaakt wordt, moet eerst gecontroleerd en vervolgens vrijgegeven worden, voordat het afgeleverd mag worden aan onze interne én externe klanten. Dit geldt ook voor alle grondstoffen en verpakkingsmaterialen die gebruikt worden om geneesmiddelen te maken. Daarnaast is het laboratorium verantwoordelijk voor metingen in bloed en urine van lichaamsvreemde stoffen, daar waar het Result Laboratorium lichaamseigen stoffen, zoals krea-

tinine, natrium en glucose meet. Deze analyses kunnen uitgevoerd worden in het kader van toxicologische vraagstukken (bewuste of onbewuste overdoseringen met bijvoorbeeld paracetamol, GHB, cocaïne, enzovoorts). Maar de analyses kunnen ook bedoeld zijn om na te gaan of de ingezette therapie adequaat is of dat de bloedspiegels binnen de juiste range zijn, bijvoorbeeld van een antibioticum of een antipsychoticum.

### Distributie van medicatie

De ziekenhuisapotheek is verantwoordelijk voor alle medicatie die in het ziekenhuis ligt, van de verpleegafdelingen en poliklinieken tot en met de OK's, IC's en SEH. De ziekenhuisapotheek waarborgt de kwaliteit van alle medicatie, maar moet ook garant staan voor beschikbaarheid en voldoende voorraad. Daarnaast is de apotheek betrokken bij het voorschrijfbeleid, toedienen en verantwoorden van medicatie in het elektronisch patiëntendossier. Doelmatige zorg en het veilige gebruik van geneesmiddelen staan hoog in het vaandel. De ziekenhuisapotheek is ook verantwoordelijk voor de distributie van geneesmiddelen en farmaceutische patiëntenzorg aan externen, zoals de ambulancedienst en de GGZ-instelling Yulius.

### Onderzoek naar medicatieveiligheid

De ziekenhuisapotheek heeft inmiddels een rijke historie als het om onderzoek gaat. Medicatieveiligheid, in de breedste zin van het woord, is al een tiental jaar de onderzoekslijn. In de kaders bij dit artikel lees je over twee voorbeelden van dergelijk onderzoek.

Op dit moment heeft de ziekenhuisapotheek verschillende multidisciplinaire studies geïnitieerd in samenwerking met Yulius en de

vakgroepen chirurgie en allergologie van het ASz. Sinds een groot aantal jaar is er ook goede samenwerking met GGZ Yulius op het gebied van patiëntenzorg en onderzoek. Hieruit zijn meerdere publicaties en ook een promotietraject voortgekomen. Ook vanuit de bereidingsapotheek wordt bijgedragen aan wetenschappelijk onderzoek.

Daarnaast is de ziekenhuisapotheek via de opslag, de uitgifte en de verantwoording van studiemedicatie, betrokken bij alle geneesmiddelenstudies die in het ASz lopen. De ziekenhuisapotheek is ook vertegenwoordigd in de WOAC.

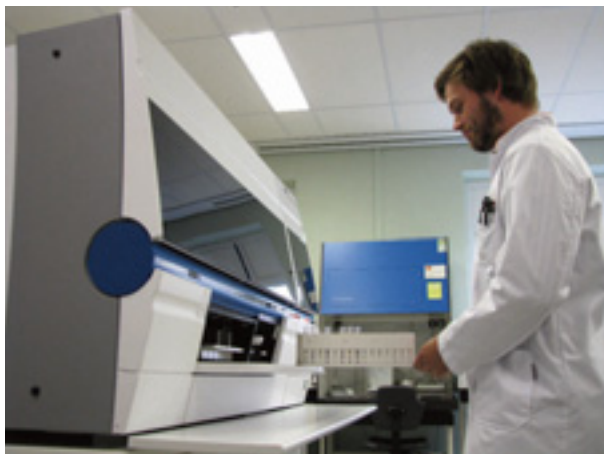
**Ziekenhuisapotheek en COVID-19**

Het werk van de ziekenhuisapotheek is ook in dit COVID-tijdperk belangrijk. Zo wordt op medicatiegebied overzicht gehouden en wordt ons ziekenhuis in allerlei opzichten ondersteund. De ondersteuning was zelfs op nationaal vlak! Zo heeft de ziekenhuisapotheek voor het ASz, maar ook voor heel Nederland bijvoorbeeld midazolam-injectievloeistof geproduceerd. Dit is één van de essentiële geneesmidde-

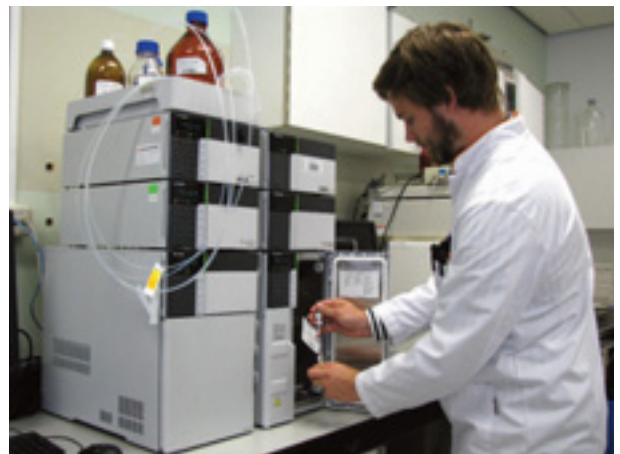
**Hoe langer, hoe slechter**

Cisplatin is een belangrijk cytostaticum, maar heeft nefrotoxiciteit als dosisbeperkende bijwerking. Goed hydreren van patiënten bij toediening van cisplatin is daarom belangrijk. Dat elk ziekenhuis hiervoor zijn eigen protocollen erop nahoudt, weten we al langer. Maar dat geen enkel ziekenhuis in Nederland hetzelfde hydratieschema van cisplatin aanhoudt, is wel een verrassende bevinding.

*Kelly Niggebrugge-Mentink* deed tijdens haar opleiding tot ziekenhuisapotheker onderzoek (HYCIS-XL) naar de effectiviteit van de toepassingsduur van de verschillende hydratatieschema's. Gedacht werd dat lang hydreren beter is, maar uit Kelly's registratieonderzoek blijkt juist dat korter hydreren betere uitkomsten laat zien. In het gehele land, dus ook in het ASz, bekijken we nu hoe we de resultaten van dit onderzoek kunnen toepassen in de dagelijkse praktijk.



*Analist bepaalt antibioticaconcentraties in het bloed*



*Analist keurt een product van de A+ apotheek*



*Apothekersassistent controleert medicatieopdrachten en zet medicatie uit voor de juiste patient*



*Apothekersassistenten maken infusen en spuiten klaar voor de afdelingen*

len die patiënten op de IC krijgen om in slaap te blijven en waar wereldwijd een nijpend tekort aan was, toen de COVID-golf over ons land spoelde. Daarnaast heeft de ziekenhuisapotheek ook direct handenalkohol gemaakt, toen hier tekorten van dreigden.

Al met al zorgt de ziekenhuisapotheek ervoor dat genoeg kritische geneesmiddelen beschikbaar zijn voor de COVID-patiënten. Hierbij moet de logistiek van geneesmiddelstromen op COVID-afdelingen geregeld worden en moet de medicatieverificatie anders uitgevoerd worden bij COVID-patiënten, zodat de apothekersassistent het minst risico op besmetting loopt. Verder wordt er zelf bereid, wordt er slim ingekocht en worden therapeutische alternatieven met medisch specialisten besproken. Daarnaast moeten er voldoende geneesmiddelen beschikbaar zijn voor de reguliere zorg, ondersteunt de apotheek ook het voor toediening gereedmaken van middelen voor de IC's en worden er vanuit schaarse grondstoffen zoveel mogelijk producten gemaakt voor andere Nederlandse ziekenhuizen. Tot slot is de ziekenhuisapotheek ook betrokken bij geneesmiddelonderzoek bij COVID-patiënten, bij medische behandelprotocollen, bij keuzes van middelen en bij het zo veilig mogelijk gebruiken van geneesmiddelen die worden toegepast bij COVID-19, maar niet hiervoor geregistreerd zijn.

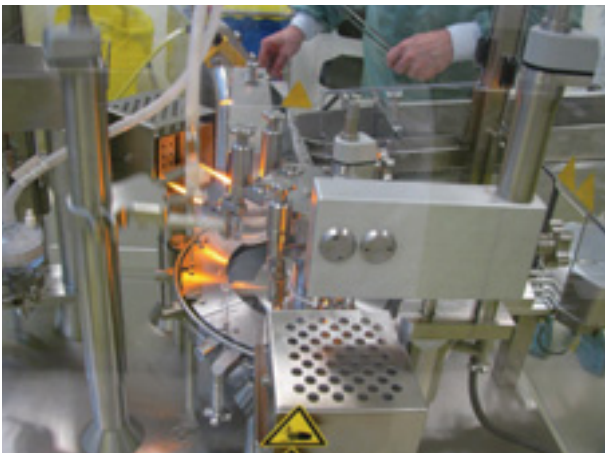
En net als elders in het ziekenhuis werden apotheekmedewerkers op andere taken ingezet om het ASz door de COVID-crisis te loodsen.

### ASz initieert landelijke kwaliteitstest medicatiebewaking

Laboratoria doen al jaren mee aan onderlinge onderzoeken om zichzelf te toetsen en te vergelijken met de Nederlandse standaard. Dat dit niet bestond voor medicatiebewaking, vond *Marieke Beex-Oosterhuis* een gemis. Zij heeft daarom in het kader van haar opleiding tot ziekenhuisapotheker onderzoek gedaan naar de kwaliteit van de medicatiebewakingssystemen in Nederlandse ziekenhuizen. In maar liefst 57 ziekenhuizen volbracht zij een prospectief observationele studie met testpatiënten. Marieke concludeerde dat er ruimte voor verbetering was in de afhandeling van voorschrijffouten. Bovendien bleek uit haar onderzoek dat bepaalde factoren een positieve of negatieve bijdrage hadden aan de afhandeling van voorschrijffouten.

Het onderzoek van Marieke was een groot succes en heeft een vervolg gekregen in de vorm van een periodieke kwaliteitstest: 'Farmacotherapeutische Interventie Test NVZA' (FIT-NVZA). Dit instrument, bedoeld om de kwaliteit van medicatiebewaking te bevorderen, is inmiddels een bekend begrip binnen de Nederlandse ziekenhuisfarmacie.

Aan de FIT-NVZA doen meer dan 55 Nederlandse ziekenhuisapotheken mee. Ziekenhuizen gebruiken hiervoor de periodieke rondzending (vier keer per jaar), die bestaat uit twee klinische casussen. In deze casussen zijn voorschrijffouten verwerkt. Met de casusbesprekingen kan de kwaliteit van medicatiebewaking binnen de eigen organisatie gemonitord en waar nodig geoptimaliseerd worden. Binnen een aantal ziekenhuisapotheken wordt het daarnaast ook als nascholingsmateriaal gebruikt voor apothekersassistenten.



*In de productieapotheek worden ampullen voor ASz en andere Nederlandse ziekenhuizen bereid*



*De productie van flacons voor ASz en rest van Nederland*



# Retroperitoneale fibrose

**Idiopathische retroperitoneale fibrose (RPF) is een zeldzame aandoening, met een incidentie van 1,3 per 100.000 inwoners per jaar. Internist Eric van Bommel heeft inmiddels 30 jaar ervaring opgebouwd rond de diagnostiek en de behandeling van RPF en is oprichter van het expertisecentrum retroperitoneale fibrose. Het expertisecentrum werd in 2011 erkend als STZ-expertisecentrum. In 2015 volgde erkenning door het ministerie van VWS als nationaal expertisecentrum voor dit ziektebeeld. In 2018 werd het centrum opgenomen in het register topklinische zorg van de STZ-ziekenhuizen.**

**Eric beschrijft in dit artikel het intrigerende ziektebeeld retroperitoneale fibrose, de diagnose ervan en de behandelmogelijkheden.**



## **Eric van Bommel**

*Eric van Bommel is internist in het Albert Schweitzer ziekenhuis. Hij is oprichter van het expertisecentrum retroperitoneale fibrose, dat inmiddels grote bekendheid geniet, een ministeriële erkenning heeft en is opgenomen in het register topklinische zorg van de STZ-ziekenhuizen.*

## **Het ziektebeeld**

Retroperitoneale fibrose (RPF) is een zeldzame aandoening, met een incidentie van 1,3 per 100.000 inwoners per jaar.<sup>1,2</sup> De aandoening komt vooral voor bij mannen van middelbare leeftijd. De ziekte wordt gekenmerkt door inflammatie en fibrose van de weke delen, gelegen in het retroperitoneum. Dit kan - indien niet tijdig herkend of behandeld - mechanische problemen veroorzaken door compressie van vooral de ureteren en grote vaten.<sup>1,2</sup>

In 30% van de gevallen ontstaat de aandoening secundair door een specifieke oorzaak, zoals medicatie, maligniteiten, infectie, radiotherapie of chirurgie. In de overige 70% van de gevallen is het ontstaan 'idiopathisch', maar er zijn er in de loop der jaren wel meerdere ontstaanshypothesen opgesteld.<sup>1</sup> Zo wordt idiopathische RPF geassocieerd met atherosclerose, auto-immuun aandoeningen en IgG4-gerelateerde ziekte (zie verderop). Overigens is het soms moeilijk idiopathische RPF te onderscheiden van een maligne lymfoom of van secundaire RPF bij solide maligniteit.<sup>1,3</sup>

Retroperitoneale fibrose presenteert zich typisch met aspecifieke symptomen als malaise, vermoeidheid en soms hevige, continue pijnklachten in buik, rug en/of flank. Vaak is ook sprake van gewichtsverlies en obstipatie. Patiënten hebben vaak langere tijd klachten voordat de diagnose RPF gesteld wordt. In het bloedonderzoek worden vaak een verhoogde bezinking (BSE) en C-reactive protein (CRP) gezien, anemie en verhoogd serum creatinine-gehalte in geval van hydro-ureteronefrose.<sup>1,2</sup>

De diagnose wordt gesteld op basis van klinische en typische bevindingen op CT of (in sommige gevallen) MRI van de buik.<sup>1,2</sup> Op CT of MRI wordt een relatief scherp omschreven weke delen manchete gezien, dat zich typisch bevindt rondom de infrarenale abdominale

aorta met caudale uitbreiding naar de iliacaal vaten.<sup>1,2</sup> Studies binnen het ASz suggereren dat nucleair onderzoek met 67Ga SPECT of 18FDG-PET scan geen meerwaarde hebben in het standaard diagnostisch proces. Deze onderzoeken kunnen van waarde zijn in specifieke gevallen.<sup>4,5</sup>

**Behandeling**

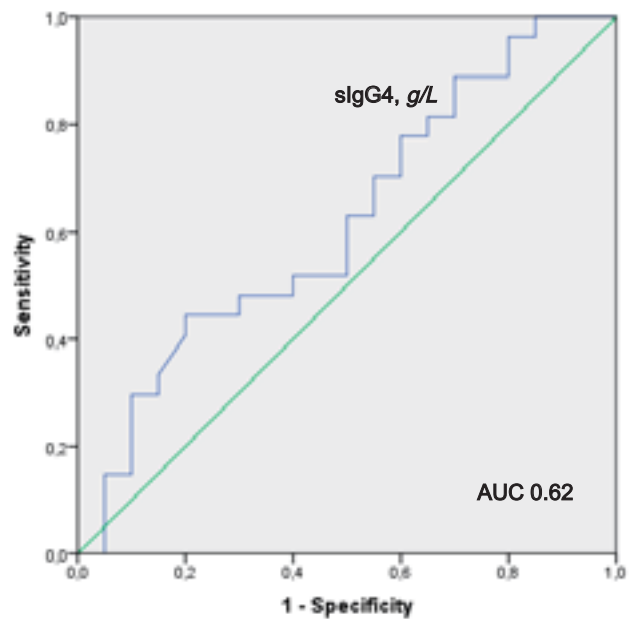
Idiopathische RPF werd op empirische gronden meestal behandeld met initieel hoog gedoseerde corticosteroïden (CS), soms gecombineerd met andere immunosuppressiva. Hiermee werden goede resultaten behaald.<sup>1,6</sup> Vanwege het veel gunstiger bijwerkingenprofiel werd eind negentiger jaren door ons gestart met een prospectieve, open label-studie met tamoxifen (TMX) als alternatieve behandeling voor langdurig CS-gebruik bij patiënten met (re)actieve idiopathische RPF.<sup>7</sup> De eerste korte termijn resultaten bij 19 patiënten waren veelbelovend en lieten bij 15 patiënten zowel afname van klachten als inflammatie kenmerken zien. Bij 14 van de 15 klinische responders werd ook radiologisch afname van de weke delen massa gezien.<sup>7</sup> Een langere termijn follow-up studie bij een grotere groep patiënten (n = 55) bevestigde de waarde van deze alternatieve hormonale therapie (66% behandelingssucces).<sup>8</sup>

In een recente studie vergeleken wij het succes van behandeling met CS met behandeling met TMX bij patiënten met een eerste presentatie van de ziekte.<sup>9</sup> Deze studie liet zien dat TMX minder effectief is dan initieel hoog gedoseerde CS (behandelingssucces TMX 58.3% vs. CS 72.2%; P = 0.15). De studie liet ook zien dat TMX-gebruik in vergelijking met chronisch CS gebruik gepaard gaat met minder bijwerkingen, die ook minder ernstig zijn.<sup>9</sup> Daardoor lijkt TMX vooral geschikt voor patiënten met minder uitgebreide ziekte en bij (relatieve) contra-indicaties voor CS gebruik. Op dit moment zijn > 150 patiënten met (relapsing) idiopathische RPF onder actieve behandeling dan wel eerder behandeld met TMX in ons centrum.

**RPF en systemische IgG4-gerelateerde ziekte**

IgG4-related disease (IgG4-RD) is een redelijk nieuwe ziekte-entiteit en berust ook op een chronisch fibro-inflammatoire ontstekingsreactie.<sup>10</sup> Dit ziektebeeld werd voornamelijk beschreven in het kader van auto-immuun pancreatitis. Inmiddels is bekend dat dit vaak deel uitmaakt van een systemisch proces, waarbij naast de pancreas onder andere de galwegen en lever, speekselklieren, longen, nieren en ook RPF betrokken kunnen zijn.<sup>10</sup>

Dit systemische fibro-inflammatoire proces wordt gekenmerkt door verhoogde IgG4 titers in het serum en infiltratie van IgG4+ plasmacellen in de aangedane weefsels. Initieel hoog gedoseerde CS zijn de primaire therapie voor IgG4-RD.<sup>10</sup> Het is onduidelijk bij welk percentage van patiënten met idiopathische RPF sprake is van IgG4-gerelateerde ziekte, met name wanneer er geen multifocale afwijkingen zijn die dat suggereren. Een belangrijke vraag is, of het monitoren van serum IgG4 (slgG4) titers zinvol is om idiopathische RPF van IgG4-gerelateerde RPF te kunnen onderscheiden. Een belangrijke vraag is dan ook of het vervolgen van slgG4 titers een indicatie kan geven of deze therapie succesvol zal zijn. Ook was onbekend of gebruik van TMX invloed heeft op deze titers.



**Figuur 1** Receiver operating characteristic (ROC) curve analyse van de slgG4 titers op een continue schaal en tamoxifen behandelingssucces. De ROC curve laat geen afkafwaarde van de slgG4 titer zien met een bevredigende sensitiviteit en/of specificiteit

Wij onderzochten dit een prospectieve, inception cohortstudie in een grote groep patiënten met actieve veronderstelde idiopathische RPF (n = 59), waaruit bleek dat 40% een verhoogde slgG4 titer had bij presentatie van de ziekte (> 1.4 g/L).<sup>11</sup> De slgG4 titer correleerde significant met de BSE en het serum creatinine gehalte. De groep met verhoogde slgG4 titers leek zich van de groep met normale slgG4 titers te onderscheiden door een hogere BSE en het vaker aanwezig zijn van hydro-ureteronefrose en locoregionale lymfadenopathie.<sup>11</sup> TMX-behandeling liet een daling van de slgG4 titer zien, met name bij patiënten met behandelingssucces. De odds ratio voor TMX-behandelingssucces, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en creatininegehalte bedroeg 0.78 (95% CI 0.51-1.18)(P = 0.24). Analyse van de receiver operating characteristic (ROC) curve met slgG4 titers op een continue schaal en TMX-behandelingssucces, liet een AUC zien van 0.62.<sup>11</sup>

De resultaten suggereren dat RPF-patiënten met een verhoogde slgG4 titer mogelijk meer actieve, meer uitgebreidere ziekte hebben dan patiënten met een normale slgG4 titer. Verder suggereren de resultaten dat slgG4 titers vooralsnog niet gebruikt kunnen worden als een voorspellende uitkomstparameter bij TMX-behandeling (Figuur 1).

#### RPF en genetische predispositie

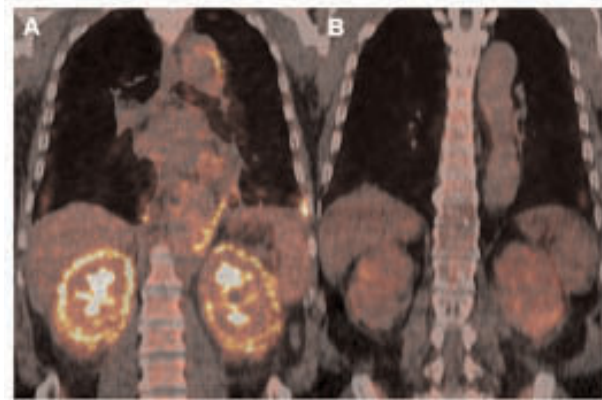
Een vaak gestelde vraag van RPF-patiënten is, of er sprake is van een erfelijke factor bij deze aandoening. Daarover was weinig bekend, maar een kleine studie uit 2006 suggereerde een mogelijke associatie met HLA-antigenen.<sup>12</sup> In een unieke internationale genotyperingsstudie in een grote groep RPF-patiënten (n = 327) en bij 2.443 controlepersonen zonder RPF, werd een mogelijke genetische predispositie onderzocht. RPF-patiënten werden gerekruteerd uit een aantal Italiaanse centra (n = 251) en uit ons centrum (n = 76).<sup>13</sup>

In deze studie werd gebruik gemaakt van de ImmunoChip® array, waarmee een grote dekking wordt bereikt van varianten die met auto-immuun ziekten zijn geassocieerd. Significante genoom-brede associaties werden gevonden met klasse II HLA allelen, zoals HLA-DRB1\*0301 en HLA-DQB1\*0201, maar ook met klasse I allelen. Na conditionering voor HLA-DRB1\*0301 allelen, werden echter geen onafhankelijke associaties meer gevonden. HLA-DRB1\*03 is een marker van auto-immuniteit en is geassocieerd met systemische lupus erythematosus, type 1 diabetes en myasthenia gravis.<sup>1,13</sup>

De associatie met HLA-DRB1\*03 vertaalde zich in de aanwezigheid van Arg74 in de peptide-bindende pocket van HLA-DRb. Ook dit aminozuur is geassocieerd met auto-immuniteit. Deze bevindingen suggereren dat idiopathische RPF een auto-immuun ziekte is en dat er een ziekte veroorzakend auto-antigeen aanwezig is.

#### RPF en Erdheim-Chester disease

Erdheim-Chester disease (ECD) is een uiterst zeldzame chronisch fibro-inflammatoire aandoening met een scala aan symptomen. De ziekte is progressief, multifocaal, vaak levensbedreigend en lastig te behandelen.<sup>14</sup> Een niet onaanzienlijk deel van de patiënten presenteert zich met kenmerken van RPF of ontwikkelt in de loop van de



**Figuur 2**

*<sup>18</sup>F-FDG-PET scan bij een 61-jarige man met Erdheim-Chester-disease bij presentatie. De scan laat pararenaal beiderzijds een intense pathologische uptake zien, ter hoogte van de abdominale en thoracale aorta en pericardiaal (A). Bij herhaling van deze scan na zes maanden behandeling met sirolimus is de pathologische uptake verdwenen (B).*

ziekte ook een beeld wat kan lijken op RPF. ECD heeft echter zowel kenmerken van een inflammatoire aandoening (betrokkenheid van macrofagen), als van een neoplastische aandoening, aangezien er ook verschillende gen-mutaties zijn aangetoond in de macrofagen (BRAF, PIK3CA, KRAS, NRAS).<sup>14</sup>

Mutaties spelen een rol in de pathogenese van ECD, maar kunnen ook een aangrijpingspunt zijn voor targeted therapie. Zo geeft de specifieke mutatie in het BRAF-gen gevoeligheid voor behandeling met de BRAF-remmer vemurafenib. Hoewel deze therapie zeer effectief lijkt, ontstaan vaak ernstige, levensbedreigende bijwerkingen en is deze therapie alleen geschikt bij patiënten met deze BRAF mutatie.<sup>14</sup>

Van mutaties in het PIK3CA-gen is bekend dat deze leiden tot activatie van de zogenaamde mTOR pathway. Dit pathway is betrokken bij regulatie van het immuunsysteem en speelt ook een rol bij fibroblast proliferatie. Een pilotstudie met behandeling van ECD-patiënten (n = 10) met CS in combinatie met sirolimus (SRL), een prototyperekker van de mTOR pathway, liet veelbelovende resultaten zien.<sup>15</sup> Echter, door het synchrone gebruik van CS was de specifieke therapeutische rol van SRL onduidelijk. Tevens suggereren verschillende studies dat CS niet effectief zijn bij ECD, maar wel belangrijke lange termijn bijwerkingen geven. Om die redenen behandelde wij een aantal ECD-patiënten (n = 4) met monotherapie SRL.<sup>16</sup> De resultaten waren zeer bemoedigend met radiologisch-gedocumenteerde stabilisatie en regressie van multifocale afwijkingen in alle vier de patiënten (Figuur 2). Ook werd de behandeling door alle patiënten goed verdragen.<sup>16</sup> In een recente gezamenlijke lange termijn follow-up studie van een grotere groep ECD-patiënten (n = 20) uit een aantal Italiaanse centra (n = 15) en uit ons centrum (n = 5) die met een mTOR remmer werden behandeld, al of niet in combinatie met CS, bleek sprake van persistente radiologische en/of metabole regressie (n = 13) of stabilisatie (n = 3) van de afwijkingen in de meerderheid van patiënten.<sup>17</sup>

De respons rate op monotherapie mTOR-remmer was gelijk aan die met gecombineerde behandeling. Dit ondersteunt de centrale rol van mTOR-remming als therapeutisch aangrijpingspunt.

#### Tot slot

In dit artikel wordt het intrigerende ziektebeeld RPF beschreven en worden de raakvlakken met andere chronisch fibro-inflammatoire aandoeningen belicht, die van groot belang zijn in de diagnostische, therapeutische en prognostische route. Het onderscheid kan moeilijk zijn. 'Hoe meer we weten, hoe minder we begrijpen' is een adagium wat hierbij zeker opgaat. Onderscheid tussen primaire ('idiopathische') en secundaire RPF was en is bij tijden al erg moeilijk. Een belangrijke valkuil is bijvoorbeeld maligne lymfoom.<sup>3</sup> Door toenemende kennis en ervaring, zowel op klinisch, laboratorium-technisch als op pathologisch gebied, konden wij retrospectief atypische vormen van RPF duiden als ECD of als IgG4-RD en zijn we nu beter in staat om dit belangrijke onderscheid te maken bij presentatie van patiënten met een RPF-achtig ziektebeeld. Omdat patiënten vanuit het hele land naar het expertisecentrum worden verwezen voor een second of third opinion, groeit de groep RPF-patiënten gestaag. Dankzij de grote bereidheid van deze patiënten om aan studies deel te nemen, zijn wij steeds in staat om onderzoeksvragen te formuleren en te onderzoeken. Hiervoor zijn we deze patiënten zeer dankbaar.

#### Referenties

1. van Bommel EFH. Retroperitoneal fibrosis. *Neth J Med.* 2002;60:231-242.
2. van Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:193-201.
3. van Bommel EFH, de Mol M, Langerak A, Westenend PJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis mimicking malignant lymphoma. *Path Int.* 2011;61:672-676.
4. van Bommel EFH, Siemes C, van der Veer SJ, Han SH, Huiskes AW, Hendriksz TR. Clinical value of gallium-67 SPECT scintigraphy in the diagnostic and therapeutic evaluation of retroperitoneal fibrosis: a prospective study. *J Intern Med.* 2007 Aug;262(2):224-34.
5. Jansen I, Hendriksz TR, Han SH, Huiskes AW, van Bommel EFH. (18)F-fluorodeoxyglucose position emission tomography (FDG-PET) for monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Intern Med.* 2010;21:216-21.
6. van Bommel EFH, Siemes C, Hak LE, van der Veer SJ, Hendriksz TR. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kidney Dis.* 2007 May;49(5):615-25.
7. van Bommel EFH, Hendriksz TR, Huiskes AW, Zeegers AGM. Tamoxifen therapy for non-malignant retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med.* 2006;144:101-106.
8. van Bommel EF, Pelkmans LG, van Damme H, Hendriksz TR. Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Intern Med.* 2013;24(5):444-450.
9. van der Bilt FE, Hendriksz TR, van der Meijden WAG, Brillman LG, van Bommel EFH. Outcome in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with corticosteroid or tamoxifen monotherapy. *Clin Kidney J.* 2016 Apr;9(2):184-91.
10. Neild GH, Rodriguez-Justo M, et al. Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease. *BMC Med* 2006;4:23.
11. Pelkmans LG, Hendriksz TR, Westenend PJ, Vermeer HJ, van Bommel EF. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis and treatment response in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol.* 2017 Apr;36(4):903-912. doi: 10.1007/s10067-017-3542-8.
12. Martorana D, Vaglio A, Greco P, et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1\*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb 15;55(1):126-30.
13. Martorana D, Márquez A, Carmona FD, et al. A large-scale genetic analysis reveals an autoimmune origin of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Aug 4. pii: S0091-6749(18)31074-1.
14. Papo M, Emile JF, Maciel TT, et al. Erdheim-Chester Disease: a Concise Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2019 Dec 5;21(12):66.
15. Gianfreda D, Nicastro M, Galetti M, et al. Sirolimus plus prednisone for Erdheim-Chester disease: an open-label trial. *Blood.* 2015;126:1163-1171.
16. van Bommel EFH, van der Zijden MA, Smak Gregoor PJH, Hendriksz TR, Ho-Han SH, Westenend PJ. Sirolimus monotherapy for Erdheim-Chester disease. *Acta Oncol.* 2019 Jun;58(6):901-905.
17. Pegoraro F, Maniscalco V, Peyronel F, et al. Long term follow-up of mTOR inhibition for Erdheim-Chester disease. *Blood.* 2020 Apr 16. pii: blood.2019004478. doi: 10.1182/blood.2019004478. [Epub ahead of print]

# Wetenschappelijke publicaties

November 2019 tot en met april 2020

*De publicaties zijn aangeleverd uit de Onderzoeksdatabank en de databank PubMed Publicaties.*

*Het publicatieoverzicht en lopende studies vind je op de Bibliotheekpagina en de Wetenschapspagina. Mist je artikelen dan kun je contact opnemen met de bibliotheek: [bibliotheek@asz.nl](mailto:bibliotheek@asz.nl).*

## Anesthesiologie

### Association of Timing of Plasma Transfusion With Adverse Maternal Outcomes in Women With Persistent Postpartum Hemorrhage.

Henriquez DDCA1,2,3, Caram-Deelder C1,2, le Cessie S2,4, Zwart JJ5, van Roosmalen JJM3,6, Eikenboom JCJ7, So-Osman C8, van de Watering LMG8, Zwaginga JJ1,9, Koopman-van Gemert AWMM10, Bloemenkamp KWM1,11, van der Bom JG1,2; TeMPOH-1 Research Group.  
JAMA Netw Open. 2019 Nov 1;2(11):e1915628. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15628.

### 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. 2020 Jan;23(1):118-125. doi: 10.1111/ner.12940. Epub 2019 Mar 12.

### Peripheral Nerve Field Stimulation for Chronic Back Pain: Therapy outcome predictive factors.

van Gorp EJ1, Eldabe S2, Slavin KV3, Rigoard P4, Goossens S5, Mielke D6, Barolat G7, Declerck C8, Gilmore C9, Gültuna I10, Vissers KCP11, Tinsley J12, Likar R13, Luyet PP12.  
Pain Pract. 2020 Mar 7. doi: 10.1111/papr.12880. [Epub ahead of print]

### Skin-to-skin contact during caesarean delivery: An intriguing interaction between the mother and her child.

Brogly N1, Slegers L, Schyns-van den Berg A, Guasch E.

Eur J Anaesthesiol. 2019 Dec;36(12):973-976. doi: 10.1097/EJA.0000000000001107.

## 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 Nov;27(11):541-549. doi: 10.1007/s12471-019-1293-7.

### 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. 2020 Jan;95(1):89-96. doi: 10.1002/ccd.28193. Epub 2019 Apr 9.

### Correction to: One-year clinical outcomes in patients with renal insufficiency after contemporary PCI: data from a multicenter registry.

Clin Res Cardiol. 2020 Feb 25. doi: 10.1007/s00392-020-01600-5. [Epub ahead of print]

Erratum for: One-year clinical outcomes in patients with renal insufficiency after contemporary PCI: data from a multicenter registry. [Clin Res Cardiol. 2019]

### Details on high frequency blood collection, data analysis, available material and patient characteristics in BIOMARCS.

Boersma E1, Vroegindewey MM1, van den Berg VJ1,2, Asselbergs FW3, van der Harst P4, Kietselaer B5,6, Lenderink T6, Oude Op-

huis AJ7,8, Umans VAWM2, de Winter RJ9, Oemrawsingh RM1,10, Akkerhuis KM1.  
Data Brief. 2019 Nov 5;27:104750. doi: 10.1016/j.dib.2019.104750. eCollection 2019 Dec.

### 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 Dec 1;94(7):966-971. doi: 10.1002/ccd.28192. Epub 2019 Mar 23.

### Exercise and myocardial injury in hypertrophic cardiomyopathy.

Cramer GE1, Gommans DHF2, Dieker HJ2, Michels M3, Verheugt F2, de Boer MJ2, Bakker J4, Fouraux MA5, Timmermans J2, Kofflard M6, Brouwer M2.  
Heart. 2020 Jan 30. pii: heartjnl-2019-315818. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315818. [Epub ahead of print]

### Impact of Machine-Learning CT-derived Fractional Flow Reserve for the Diagnosis and Management of Coronary Artery Disease in the Randomized CRESCENT Trials.

Nous FMA1,2, Budde RPJ1,2, Lubbers MM1,2, Yamasaki Y3, Kardys I1, Bruning TA4, Akkerhuis JM5, Kofflard MJM6, Kietselaer B7, Galema TW1, Nieman K8,9,10.  
Eur Radiol. 2020 Mar 12. doi: 10.1007/s00330-020-06778-w. [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, Dharampal 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 Nov;29(11):6109-6118. doi: 10.1007/s00330-019-06196-7. Epub 2019 Apr 23.

**Implantable cardioverter defibrillator de-activation and advance care planning: a focus group study.**

Stoevelaar R1, Brinkman-Stoppelenburg A2, van Driel AG3,4, van Bruchem-Visser RL5, Theuns DA6, Bhagwandien RE6, Van der Heide A2, Rietjens JA2. *Heart*. 2020 Feb;106(3):190-195. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315721. Epub 2019 Sep 19.

**The influence of implantation techniques on lesion oriented-outcomes in Absorb BVS and Xience EES lesions treated in routine clinical practice at complete three year follow-up: AIDA trial QCA substudy.**

Tijssen RYG1, Kerkmeijer LSM1, Takahashi K1, Kogame N1, Katagiri Y1, Kraak RP1,2, Chichareon P1, Modolo R1, Asano T1, Nassif M1, Kalkman DN1, Sotomi Y1, Collet C1, Hofma SH3, van der Schaaf RJ2, Arkenbout EK4, Weevers APJD5, Piek JJ1, Tijssen JGP1, Henriques JP1, de Winter RJ1, Onuma Y6, Serruys PW7, Wykrzykowska JJ8. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan 2. doi: 10.1007/s10554-019-01756-w. [Epub ahead of print]

**One-year clinical outcomes in patients with renal insufficiency after contemporary PCI: data from a multicenter registry.**

Scholz SS1, Lauder L2, Ewen S2, Saarraaken K2, Marx N3, Sakhov O4, Kauer F5, Witkowski A6, Vaglimigli M7, Wijns W8, Scheller B2, Böhm M2, Mahfoud F2,9. *Clin Res Cardiol*. 2019 Dec 2. doi: 10.1007/s00392-019-01575-y. [Epub ahead of print]

**A paradox in sex-specific clinical outcomes after bioresorbable scaffold implantation: 2-year results from the AIDA trial.**

Kerkmeijer LSM1, Tijssen RYG1, Hofma SH2, Pinxterhuis TH2, Kraak RP3, Kalkman DN1, van der Schaaf RJ4, Arkenbout EK5, Weevers APJD6, Beijik MA1, Baan J Jr1, Vis MM1, Koch KT1, Tijssen JGP1, Piek JJ1, Henriques JPS1, de Winter RJ1, Wykrzykowska JJ7. *Int J Cardiol*. 2020 Feb 1;300:93-98. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.08.045. Epub 2019 Aug 30.

**A randomised comparison of the effect of haemodynamic monitoring with CardioMEMS in addition to standard care on quality of life and hospitalisations in pa-**

**tients with chronic heart failure : Design and rationale of the MONITOR HF multicentre randomised clinical trial.**

Brugts JJ1, Veenis JF2, Radhoe SP2, Linsen GCM3, van Gent M4, Borleffs CJW5, van Ramshorst J6, van Pol P7, Tukkie R8, Spee RF9, Emans ME10, Kok W11, van Halm V12, Handoko L12, Beeres SLMA13, Post MC14, Boersma E2, Lenzen MJ2, Manintveld OC2, Koffijberg H15, van Baal P16, Versteegh M17, Smilde TD18, van Heerebeek L19, Rienstra M20, Mosterd A21, Delnoy PPH22, Asselbergs FW23,24, Brunner-La Rocca HP25, de Boer RA20. *Neth Heart J*. 2020 Jan;28(1):16-26. doi: 10.1007/s12471-019-01341-9.

**Chirurgie**

**Correction to: Intramedullary screw fixation for simple displaced olecranon fractures.**

Bosman WMPF1,2, Emmink BL3,4, Bhashyam AR4,5,6, Houwert RM4, Keizer J3. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019 Nov 25. doi: 10.1007/s00068-019-01269-0. [Epub ahead of print]  
Erratum for: Intramedullary screw fixation for simple displaced olecranon fractures. [Eur J Trauma Emerg Surg. 2019]

**Health care use and remaining needs for support among women with breast cancer in the first 15 months after diagnosis: the role of the GP.**

Lo-Fo-Wong DN1, de Haes HC2, Aaronson NK3, van Abbema DL4, Admiraal JM5, den Boer MD6, Hezewijk MV7, Immink M8, Kaptein AA9, Menke-Pluijmers MB10, Russell NS3, Schriek M11, Sijtsema S12, van Tienhoven G2, Sprangers MA2. *Fam Pract*. 2020 Feb 19;37(1):103-109. doi: 10.1093/fampra/cmz043.

**Hoffa fracture accompanied by dissection of the popliteal artery.**

Goos JAC1, Emmink BL2,3, Nieuwenhuis D4, Bosman WM1,5. *BMJ Case Rep*. 2019 Dec 8;12(12). pii: e232348. doi: 10.1136/bcr-2019-232348.

**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, Molenaar 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 Dec;21(12):1734-1743. doi: 10.1016/j.hpb.2019.05.002. Epub 2019 Jun 21.

**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*. 2020 Feb;46(1):83-89. doi: 10.1007/s00068-019-01114-4. Epub 2019 Mar 16.

**Outcome After Treatment of Distal Radius Fractures in the Elderly Using the Illumi-nOss® System**

Van Oijen GW1, Vegt PA2, Hagens T1, Van Lieshout EMM3, Verhofstad MHJ1. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020 Jan 16. doi: 10.1007/s00068-019-01289-w. [Epub ahead of print]

**A patient- and assessor-blinded randomised controlled trial of axillary reverse mapping (ARM) in patients with early breast cancer.**

Beek MA1, Gobardhan PD2, Klompenhouwer EG3, Menke-Pluijmers MB4, Steenvoorde P5, Merkus JW6, Rutten HJ7, Voogd AC8, Luiten EJ2. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jan;46(1):59-64. doi: 10.1016/j.ejso.2019.08.003. Epub 2019 Aug 5.

**Risk factors of unmet needs among women with breast cancer in the post-treatment phase.**

Lo-Fo-Wong DNN1,2, de Haes HCJM1, Aaronson NK3, van Abbema DL4, den Boer MD5,6, van Hezewijk M7,8, Immink M9, Kaptein AA7, Menke-Pluijmers MBE10, Reyners AKL11, Russell NS3, Schriek M12, Sijtsema S13,14, van Tienhoven G1, Verdam MGE1, Sprangers MAG1. *Psychooncology*. 2019 Nov 29. doi: 10.1002/pon.5299. [Epub ahead of print]

**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 Nov;45(11):2059-2069. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.016. Epub 2019 Jun 17.

**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 Dec;29(4):701-710. doi: 10.1007/s10926-019-09831-8.

**Variation in length of stay after minimally invasive lung resection: a reflection of perioperative care routines?**

von Meyenfeldt EM1, Hoeijmakers F2,3, Marres GMH1, van Thiel ERE4, Marra E3, Marangvan de Mheen PJ5, Schreurs HWH6. Eur J Cardiothorac Surg. 2019 Nov 4. pii: ezz303. doi: 10.1093/ejcts/ezz303. [Epub ahead of print]

**Zinc-Impregnated Mesh for Abdominal Wall Repair Reduces Infection in a Rat Model of Peritonitis.**

Yurtkap Y1, Jairam AP2, Kaufmann R3, Kroese LF4, Clahsen-van Groningen MCS, Mouton JW6, Menon AG7, Kleinrensink GJ8, Jeekel J8, Lange JF9, Belt EJ10. J Surg Res. 2020 Feb;246:560-567. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.046. Epub 2019 Oct 24.

**Gynaecologie**

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

Ramlakhan KP1, Groenendijk FH, Levin MD, Noorduy LA, Kooi SG. Int J Gynecol Pathol. 2020 Mar;39(2):111-114. doi: 10.1097/PGP.0000000000000595.

**Parturition mode recommendation and symptoms of pelvic floor disorders after obstetric anal sphincter injuries.**

van der Vlist M1, Oom D2, van Rosmalen J3, van Ovost A4, Hogewoning C2.

Int Urogynecol J. 2020 Feb 7. doi: 10.1007/s00192-020-04241-4. [Epub ahead of print]

**Treatment effect of oil-based contrast is related to experienced pain at HSG: a post-hoc analysis of the randomised H2Oil study.**

van Welie N1, Dreyer K1, van Rijswijk J1, Verhoeve HR2, Goddijn M3, Nap AW4, Smeenk JMJ5, Traas MAF6, Rijnsaardt-Lukassen HGM7, van Dongen AJCM8, Bourdrez P9, de Bruin JP10, Sluijmer AV11, Gijzen AP12, van de Ven PM13, Lambalk CB1, Mijatovic V1, Mol BWJ14. Hum Reprod. 2019 Dec 1;34(12):2391-2398. doi: 10.1093/humrep/dez206.

**Intensieve geneeskunde**

**Corrigendum to „Quality metrics for the evaluation of Rapid Response Systems: Proceedings from the third international consensus conference on Rapid Response Systems”**

[Resuscitation 141 (2019) 1-12]. 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 Nov 16;145:93-94. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.10.017. [Epub ahead of print]

Erratum for: Quality metrics for the evaluation of Rapid Response Systems: Proceedings from the third international consensus conference on Rapid Response Systems. [Resuscitation. 2019]

**Interne geneeskunde**

**Bortezomib maintenance after R-CHOP, cytarabine and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients with mantle cell lymphoma, results of a randomised phase II HOVON trial.**

Doorduijn JK1, Zijlstra JM2, Lugtenburg PJ3, Kersten MJ4, Böhmer LH5, Minnema MC6, MacKenzie MA7, van Marwijk Kooij R8, de Jongh E9, Snijders TJF10, de Weerd O11, van Gelder M12, Hoogendoorn M13, Leys RBL14, Kibbelaar RE15, de Jong D2, Chitu DA16, Van't Veer MB3, Kluijn-Nelemans HC17. Br J Haematol. 2020 Mar 9. doi: 10.1111/bjh.16567. [Epub ahead of print]

**Diving with hypertension and antihypertensive drugs.**

Westerweel PE1,2,3, Rienks R2,4,5,6, Sakr A7, Taher A7. Diving Hyperb Med. 2020 Mar 31;50(1):49-53. doi: 10.28920/dhm50.1.49-53.

**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. 2020 Jan 21;41(4):509-518. doi: 10.1093/eurheartj/ehz367.

**The effectiveness of ibrutinib in chronic lymphocytic leukaemia: a nationwide, population-based study in the Netherlands.**

van der Straten L1,2, Levin MD2, Visser O3, Blijlevens NMA4, Cornelissen JJ5, Doorduijn JK5, Kater AP6, Dinmohamed AG1,5,7. Br J Haematol. 2020 Jan 28. doi: 10.1111/bjh.16391. [Epub ahead of print]

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

Ramlakhan KP1, Groenendijk FH, Levin MD, Noorduy LA, Kooi SG. Int J Gynecol Pathol. 2020 Mar;39(2):111-114. doi: 10.1097/PGP.0000000000000595.

**Ixazomib-Thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; results from the randomized phase II HOVON-126/NMSG 21.13 trial.**

Zweegman S1, Stege CAM2, Haukas E3, Schjesvold FH4, Levin MD5, Waage A6, Leys RBL7, Klein SK8, Szatkowski D9, Axelsson P10, Hieu Do T11, Knut-Bojanowska D12, van der Spek E13, Svirskaitė A14, Klostergaard A15, Salomo M16, Blimark C17, Ypma PF18, Mellqvist UH19, Poddighe PJ2, Stevens-Kroef M20, van de Donk NWCJ2, Sonneveld P21, Hansson M10, van der Holt B21, Abildgaard N22.  
Haematologica. 2020 Feb 13. pii: haematol.2019.240374. doi: 10.3324/haematol.2019.240374. [Epub ahead of print]

**to standard intensive treatment for older patients with AML and high-risk MDS.**

Ossenkoppele GJ1, Breems DA2, Stuessi G3, van Norden Y4, Bargetzi M5, Biemond BJ6, A von dem Borne P7, Chalandon Y8, Cloos J9, Deeren D10, Fehr M11, Gjertsen B12, Graux C13, Huls G14, Janssen JJJW9, Jaspers A15, Jongen-Lavrencic M16, de Jongh E17, Klein SK18, van der Klift M19, van Marwijk Kooy M20, Maertens J21, Micheaux L22, van der Poel MWM23, van Rhenen A24, Tick L25, Valk P15, Vekemans MC26, van der Velden WJFM27, de Weerd O28, Pabst T29, Manz M30, Löwenberg B15; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Collaborators (55): Breems DA, .... Van Marwijk Kooy M.  
Leukemia. 2020 Feb 4. doi: 10.1038/s41375-020-0725-0. [Epub ahead of print]

**Longitudinal Analysis of the Effect of Radioiodine Therapy on Ovarian Reserve in Females with Differentiated Thyroid Cancer.**

van Velsen EFS1, Visser WE2, van den Berg S3,4, Kam BLR5, van Ginhoven TM6, Massolt ET3,7, Peeters RP8.  
Thyroid. 2020 Jan 13. doi: 10.1089/thy.2019.0504. [Epub ahead of print]

**Longitudinal Analysis of Quality of Life in Patients Treated for Differentiated Thyroid Cancer.**

van Velsen EFS1, Massolt E2, Heersema H3, Kam BLR4, van Ginhoven TM5, Visser WE6, Peeters RP7.  
Eur J Endocrinol. 2019 Dec;181(6):671-679. doi: 10.1530/EJE-19-0550.

**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, Veelen H2, Spaargaren M4, Cleven AH5, Kersten MJ14, Pals ST15.  
Haematologica. 2020 Jan 31;105(2):424-434. doi: 10.3324/haematol.2018.214122. Print 2020.

**Ofatumumab maintenance prolongs progression-free survival in relapsed chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the PROLONG study.**

van Oers M1, Smolej L2, Petrini M3, Offner F4, Grosicki S5, Levin MD6, Davis J7, Banerjee H7, Stefanelli T8, Hoever P8, Geisler C9.  
Blood Cancer J. 2019 Dec 4;9(12):98. doi: 10.1038/s41408-019-0260-2.

**Patient, A, With Psychiatric Illness and Multiple Hemorrhages.**

van Baalen E1, Trajkovic M1, Boiten HJ2.  
JAMA. 2019 Dec 6. doi: 10.1001/jama.2019.17173. [Epub ahead of print]

**Periprocedural adverse events after endoscopic resection of t1 colorectal carcinomas.**

van de Ven SEM1, Backes Y2, Hilbink M3, Seerden TCJ4, Kessels K5, de Vos Tot Nederveen Cappel WH6, Groen JN7, Wolfhagen FHJ8, Geesing JMJ9, Borg FT10, van Bergeijk J11, Spanier BWM12, Mundt MW13, Pullens HJM14, Boonstra JJ15, Opsteeg B6, van Lent AUG16, Schrauwen RWM17, Laclé MM18, Moons LMG2, Terhaar Sive Droste JS19; Dutch T1 CRC Working Group.  
Gastrointest Endosc. 2020 Jan;91(1):142-152.e3. doi: 10.1016/j.gie.2019.08.046. Epub 2019 Sep 13.

**Possible hampered effectiveness of second-line treatment with rituximab-containing chemotherapy without signs of rituximab resistance: a population-based study among patients with chronic lymphocytic leukemia.**

van der Straten L1,2, Kater AP3, Doorduijn JK4, van den Broek EC5, Posthuma EFM6,7, Dinmohamed AG8,3,9, Levin MD10.  
Ann Hematol. 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s00277-020-03994-8. [Epub ahead of print]

**Prognostic impact of low muscle mass and low muscle density in patients with diffuse large B-cell lymphoma.**

Rier HN1,2, Kharagjitsing H1,2, van Rosmalen J3, van Vugt J4, Westerweel PE1, de Jongh E1, Kock M5, Levin MD1.  
Leuk Lymphoma. 2020 Mar 13:1-8. doi: 10.1080/10428194.2020.1737686. [Epub ahead of print]

**Radiological complete remission in HER2-positive metastatic breast cancer patients: what to do with trastuzumab?**

Steenbruggen TG1, Bouwer NI2, Smorenburg CH1, Rier HN2, Jager A3, Beelen K4, Ten Tije AJ5, de Jong PC6, Drooger JC7, Holterhues C8, Kitzen JJEM2, Levin M-2, Sonke GS9.  
Breast Cancer Res Treat. 2019 Dec;178(3):597-605. doi: 10.1007/s10549-019-05427-1. Epub 2019 Sep 6.

**Survival Continues to Increase in Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Population-Based Analysis Among 20 468 Patients Diagnosed in the Netherlands Between 1989 and 2016.**

van der Straten L1,2, Levin MD2, Visser O3, Posthuma EFM4,5, Doorduijn JK6, Kater AP7, Dinmohamed AG1,6,8.  
Br J Haematol. 2020 Jan 20. doi: 10.1111/bjh.16397. [Epub ahead of print]

**Treatment of patients with MYC rearrangement positive large B-cell lymphoma with R-CHOP plus lenalidomide: results of a multicenter HOVON phase II trial.**

Chamuleau MED1, Burggraaff CN2, Nijland M3, Bakunina K4, Mous R5, Lugtenburg PJ6, Dierickx D7, van Imhoff GW3, Vermaat JSP8, Marijt EAF8, Visser O9, Mandigers C10, Bilgin



YM11, Beeker A12, Durian MF13, van Rees B14, Bohmer LH15, Tick LW16, Boersma RS17, Snijders TJF18, Schouten HC19, Koene HR20, de Jongh E21, Hijmering N22, Diepstra A23, van den Berg A23, Arens AIJ24, Huijbregts J25, Hoekstra O26, Zijlstra JM2, de Jong D27, Kersten MJ28. *Haematologica*. 2019 Dec 19. pii: haematol.2019.238162. doi: 10.3324/haematol.2019.238162. [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, Gerrits CJH6, van Houten AA7, Schipperus MR8, Strobbe L9, Posthuma EFM10, Klauke K11, Westerweel PE1. *Eur J Haematol*. 2019 Nov;103(5):453-459. doi: 10.1111/ejh.13291. Epub 2019 Sep 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 Dec;29(4):701-710. doi: 10.1007/s10926-019-09831-8. PMID: 30778742

**Validation of the FIRST Simplified Frailty Scale Using the ECOG Performance Status Instead of Patient-Reported Activities.**

Stege CAM1, van der Holt B2, Dinmohamed AG1,3,4, Sonneveld P5, Levin MD6, van de Donk NWCJ1, Mellqvist UH7, Waage A8, Zweegman S9. *Leukemia*. 2020 Jan 22. doi: 10.1038/s41375-020-0713-4. [Epub ahead of print]

**Kindergeneeskunde**

**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, Utens EMWJ2,9,10, Escher JC1.

*Inflamm Bowel Dis*. 2019 Nov 14;25(12):1945-1956. doi: 10.1093/ibd/izz073.

**Lower versus Traditional Treatment Threshold for Neonatal Hypoglycemia.**

van Kempen AAMW1, Eskes PF1, Nuytemans DHGM1, van der Lee JH1, Dijkman LM1, van Veenendaal NR1, van der Hulst FJPCM1, Moonen RMJ1, Zimmermann LJI1, van 't Verlaat EP1, van Dongen-van Baal M1, Semmekrot BA1, Stas HG1, van Beek RHT1, Vlietman JJ1, Dijk PH1, Termote JUM1, de Jonge RCJ1, de Mol AC1, Huysman MWA1, Kok JH1, Offringa M1, Boluyt N1; HypoEXIT Study Group. Collaborators (33): van Kempen AAMW, .... Huysman MWA. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):534-544. doi: 10.1056/NEJMoa1905593.

**Klinische chemie**

**Exercise and myocardial injury in hypertrophic cardiomyopathy.**

Cramer GE1, Gommans DHF2, Dieker HJ2, Michels M3, Verheugt F2, de Boer MJ2, Bakker J4, Fouraux MA5, Timmermans J2, Kofflard M6, Brouwer M2. *Heart*. 2020 Jan 30. pii: heartjnl-2019-315818. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315818. [Epub ahead of print]

**Long-term outcomes in patients newly diagnosed with iron deficiency anaemia in general practice: a retrospective cohort study.**

Schop A1, Stouten K2, Riedl J2, van Houten R3, van Rosmalen J4, Wolfhagen F5, Bindels PJE6, Levin MD7. *BMJ Open*. 2019 Nov 28;9(11):e032930. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032930.

**Longeneeskunde**

**Correction: Clonality analysis of pulmonary tumors by genome-wide copy number profiling.**

Vincenten JPL, van Essen HF, Lissenberg-Witte BI, Bulkman NWJ, Krijgsman O, Sie D, Eijk PP, Smit EF, Ylstra B, Thunnissen E. *PLoS One*. 2019 Nov 19;14(11):e0225733. doi: 10.1371/journal.pone.0225733. eCollection 2019.

Erratum for: Clonality analysis of pulmonary tumors by genome-wide copy number profiling. [PLoS One. 2019] [This corrects the article DOI: 10.1371/journal.pone.0223827].

**Maag-, darm- en levergeneeskunde**

**Diagnostic yield and agreement on fine-needle specimens from solid pancreatic lesions : comparing the smear technique to liquid-based cytology.**

van Riet PA1, Quispel R2, Cahen DL1, Snijders-Kruisbergen MC3, van Loenen P3, Erler NS4, Poley JW1, van Driel LMJW2, Mulder SA2, Veldt BJ2, Leeuwenburgh I5, Anten MGF5, Honkoop P6, Thijssen AY6, Hol L1, Hadithi M7, Fitzpatrick CE8, Schot I8, Bergmann JF9, Bhalla A9, Bruno MJ1, Biermann K3. *Endosc Int Open*. 2020 Feb;8(2):E155-E162. doi: 10.1055/a-1038-4103. Epub 2020 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, Utens EMWJ2,9,10, Escher JC1. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Nov 14;25(12):1945-1956. doi: 10.1093/ibd/izz073.

**Long-term outcomes in patients newly diagnosed with iron deficiency anaemia in general practice: a retrospective cohort study.**

Schop A1, Stouten K2, Riedl J2, van Houten R3, van Rosmalen J4, Wolfhagen F5, Bindels PJE6, Levin MD7. *BMJ Open*. 2019 Nov 28;9(11):e032930. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032930.

**Low value of second-look endoscopy in detecting residual colorectal cancer after endoscopic removal.**

Gijsbers KM1, Post Z2, Schrauwen RWM3, Tang TJ4, Bisseling TM5, Bac DJ6, Veenstra RP7, Schreuder RM8, Epping Stippel LSM9, de Vos Tot Nederveen Cappel WH10, Slan-gen RME11, van Lelyveld N12, Witteman EM13, van Milligen de Wit MAWM14, Honkoop P15, Alderlieste Y16, Ter Borg PJC17, van Roermund R18, Schmittgens S19, Dekker E20, Leeuwenburgh I21, de Ridder RJJ22, Zonneveld AM23, Hadithi M24, van Leerdam ME25, Bruno MJ26, Vleggaar FP27, Moons LMG27, Koch AD26, Ter Borg F28. *Gastrointest Endosc.* 2020 Feb 24. pii: S0016-5107(20)30140-1. doi: 10.1016/j.gie.2020.01.056. [Epub ahead of print]

**Pancreatic cyst surveillance imposes low psychological burden.**

Overbeek KA1, Kamps A2, van Riet PA2, Di Marco M3, Zerboni G4, van Hooft JE5, Carara S6, Ricci C7, Gonda TA8, Schoon E9, Polkowski M10, Beyer G11, Honkoop P12, van der Waaij LA13, Casadei R3, Capurso G14, Erler NS15, Bruno MJ2, Bleiker EMA16, Cahen DL2; PACYFIC study group. *Collabotors (66): Bruno MJ, ....Zonderhuis B. Pancreatology.* 2019 Dec;19(8):1061-1066. doi: 10.1016/j.pan.2019.08.011. Epub 2019 Sep 5.

**Medische microbiologie**

**Electronically Assisted Surveillance Systems of Healthcare-Associated Infections: A Systematic Review.**

Streefkerk HRA1,2, Verkooijen RP3, Bramer WM4, Verbrugh HA2. *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(2). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.2.1900321.

**Product dose considerations for real-world hand sanitiser efficacy.**

Kenters N1, Eikelenboom-Boskamp A2, Hines J3, McGeer A4, Huijskens EGW5, Voss A6. *Am J Infect Control.* 2020 Jan 7. pii: S0196-6553(19)31019-3. doi:

10.1016/j.ajic.2019.12.001. [Epub ahead of print]

**Neurologie**

**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 JLL10, 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 Dec;40(12):2555-2564. doi: 10.1007/s10072-019-03999-w. Epub 2019 Jul 19.

**A Dutch validation study of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire in relapsing remitting multiple sclerosis.**

van Egmond E1,2,3, van Gorp D1,2,3,4, Honan C5, Heerings M1, Jongen P6,7, van der Klink J8, Reneman M9, Beenakker E10, Frequin S11, de Gans K12, Hengstman G13, Hoitsma E14, Mostert J15, Verhagen W16, Zemel D17, Middelkoop H2,18, Visser L3,4, van der Hiele K1,2,3. *Disabil Rehabil.* 2019 Nov 8:1-10. doi: 10.1080/09638288.2019.1686072. [Epub ahead of print]

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

Verboon C1, van den Berg B1, Cornblath DR2, Venema E1,3, Gorson KC4, Lunn MP5, Lingsma H3, Van den Bergh P6, Harbo T7, Bateman K8, Pereon Y9, Sindrup SH10, Kusunoki S11, Miller J12, Islam Z13, Hartung HP14, Chavada G15, Jacobs BC1,16, Hughes RAC17, van Doorn PA18; IGOS Consortium. *Collaborator (117): .... Kuitwaard K, .... J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Feb;91(2):113-121. doi: 10.1136/jnnp-2019-321496. Epub 2019 Oct 5.

**Nucleaire Geneeskunde**

**Towards standardization of absolute SPECT/CT quantification: a multi-center and multi-vendor phantom study.**

Peters SMB1, van der Werf NR2,3, Segbers M2, van Velden FHP4, Wiert R5, Blokland KJAK4, Konijnenberg MW2, Lazarenko SV6, Visser EP7, Gotthardt M7. *EJNMMI Phys.* 2019 Dec 26;6(1):29. doi: 10.1186/s40658-019-0268-5.

**Orthopedie**

**Arthroscopic lift, drill, fill and fix (LDFF) is an effective treatment option for primary talar osteochondral defects.**

Lambers KTA1,2,3,4, Dahmen J1,2,3, Reilingh ML2,3,5, van Bergen CJA2,3,4, Stufkens SAS1,2,3, Kerkhoffs GMMJ6,7,8. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Jan;28(1):141-147. doi: 10.1007/s00167-019-05687-w. Epub 2019 Sep 13.

**Positive Effect of Platelet-Rich Plasma on Pain in Plantar Fasciitis: A Double-Blind Multicenter Randomized Controlled Trial.**

Peerbooms JC1, Lodder P2, den Oudsten BL3, Doorgeest K4, Schuller HM5, Gosens T6. *Am J Sports Med.* 2019 Nov;47(13):3238-3246. doi: 10.1177/0363546519877181. Epub 2019 Oct 11.

**Positive Effect of Platelet-Rich Plasma on Pain in Plantar Fasciitis: Response.**

Peerbooms JC. *Am J Sports Med.* 2020 Feb;48(2):NP28-NP29. doi: 10.1177/0363546519897009.

**Pathologie**

**Ductal carcinoma in situ of the breast: immune cell composition according to subtype.**

Agahozo MC1, van Bockstal MR2, Groenendijk FH2, van den Bosch TPP2, Westenend PJ3, van Deurzen CHM2. *Mod Pathol.* 2020 Feb;33(2):196-205. doi: 10.1038/s41379-019-0331-8. Epub 2019 Aug 2.

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

Ramlakhan KP1, Groenendijk FH, Levin MD, Noorduyt LA, Kooi SG.  
Int J Gynecol Pathol. 2020 Mar;39(2):111-114. doi: 10.1097/PGP.0000000000000595.

**Prediction and clinical utility of a contralateral breast cancer risk model.**

Giardiello D1,2, Steyerberg EW2,3, Hauptmann M4,5, Adank MA6, Akdeniz D7, Blomqvist C8,9, Bojesen SE10,11,12, Bolla MK13, Brinkhuis M14, Chang-Claude J15,16, Czene K17, Devilee P18,19, Dunning AM20, Easton DF13,20, Eccles DM21, Fasching PA22,23, Figueroa J24,25,26, Flyger H27, García-Closas M26,28, Haeberle L23, Haiman CA29, Hall P17,30, Hamann U31, Hopper JL32, Jager A33, Jakubowska A34,35, Jung A15, Keeman R1, Kramer I1, Lambrechts D36,37, Le Marchand L38, Lindblom A39,40, Lubiński J34, Manoochehri M31, Mariani L41, Nevanlinna H42, Oldenburg HSA43, Pelders S7, Pharoah PDP13,20, Shah M20, Siesling S44, Smit VTHBM18, Southey MC45,46, Tapper WJ47, Tollenaar RAEM48, van den Broek AJ1, van Deurzen CHM49, van Leeuwen FE50, van Ongeval C51, Van't Veer LJ1, Wang Q13, Wendt C52, Westenend PJ53, Hooning MJ7, Schmidt MK54,55.  
Breast Cancer Res. 2019 Dec 17;21(1):144. doi: 10.1186/s13058-019-1221-1.

**Radiologie**

**Exercise and myocardial injury in hypertrophic cardiomyopathy.**

Cramer GE1, Gommans DHF2, Dieker HJ2, Michels M3, Verheugt F2, de Boer MJ2, Bakker J4, Fouraux MA5, Timmermans J2, Kofflard M6, Brouwer M2.  
Heart. 2020 Jan 30. pii: heartjnl-2019-315818. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315818. [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 Nov;29(11):6109-6118. doi: 10.1007/s00330-019-06196-7. Epub 2019 Apr 23.

**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 Dec;29(12):6728-6740. doi: 10.1007/s00330-019-06262-0. Epub 2019 May 27.

**Prognostic impact of low muscle mass and low muscle density in patients with diffuse large B-cell lymphoma.**

Rier HN1,2, Kharagjitsing H1,2, van Rosmalen J3, van Vugt J4, Westerweel PE1, de Jongh E1, Kock M5, Levin MD1.  
Leuk Lymphoma. 2020 Mar 13:1-8. doi: 10.1080/10428194.2020.1737686. [Epub ahead of print]

**Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue.**

Bakker MF1, de Lange SV1, Pijnappel RM1, Mann RM1, Peeters PHM1, Monninkhof EM1, Emaus MJ1, Loo CE1, Bisschops RHC1, Lobbes MBI1, de Jong MDF1, Duvivier KM1, Veltman J1, Karssemeijer N1, de Koning HJ1, van Diest PJ1, Mali WPTM1, van den Bosch MAAJ1, Veldhuis WB1, van Gils CH1; DENSE Trial Study Group.  
Comment in: Detecting Breast Cancer in Women with Dense Breasts. [N Engl J Med. 2019] N Engl J Med. 2019 Nov 28;381(22):2091-2102. doi: 10.1056/NEJMoa1903986.

**Reumatologie**

**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 Groenendaal JHLM7, Korswagen LA8, Veris-van Dieren JJ7, Hazes JMW1, Vis M1.

Rheumatology (Oxford). 2019 Dec 1;58(12):2251-2259. doi: 10.1093/rheumatology/kez215.

**Ziekenhuisapotheek**

**A semi-mechanistic model based on glutathione depletion to describe intra-individual reduction in busulfan clearance.**

Langenhorst JB1,2, Boss J3, van Kesteren C4, Lalmohamed A5, Kuball J1,6, Egberts ACG5,7, Boelens JJ8, Huitema ADR5,9, van Maarseveen EM5.  
Br J Clin Pharmacol. 2020 Feb 18. doi: 10.1111/bcp.14256. [Epub ahead of print]

In verband met het coronavirus zijn veel scholingen geannuleerd. De geannuleerde scholingen worden later dit jaar opnieuw gepland. Houd de agenda op intranet en de cursuscatalogus van het ASz Leerplein in de gaten.

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 continue uitgebreid.

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](mailto:leerhuis@asz.nl)

Je kunt ook via het ASz Leerplein online trainingen van GoodHabitz volgen. Word de beste versie van jezelf!