

# LOUPE

WETENSCHAP EN INNOVATIE IN  
HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS

Opinie

Het ware, het goede  
en het schone



Impact  
**HIPEC bij uitgezaaide  
eierstokkanker**

Innovatie  
**Nervus Hypoglossus  
stimulatie bij  
obstructieve slaapapneu**

Cursussen

**SPSS cursus**

Locatie: Nieuwegein.  
Data: 20 (facultatief) & 27 maart, 3, 10 & 17 april.  
Tijdstip: 16.00-19.00 uur.

**Training English Writing for Publishing**

Locatie: Nieuwegein.  
Data: 14 & 21 maart, 18 april, 2, 16 & 30 mei, 13 & 27 juni.  
Tijdstip: 17.30-20.30 uur.

**Training English Presenting**

Locatie: Nieuwegein.  
Startdatum: 30 april (3 avonden).  
Tijdstip: 17.30-20.30 uur.

**Zoeken voor een CAT in PubMed**

Locatie: Nieuwegein.  
Datum: 16 april.  
Tijdstip: 17.00-19.00 uur.

Discipline overstijgend onderwijs

Locatie: Maarten Rook Zaal Nieuwegein & conferentieruimte 5B Leidsche Rijn.  
Data: 17 april 2018, 15 mei 2018.  
Tijdstip: 17.15 uur.

Overige activiteiten

**Promovendiclub**

Locatie: Maarten Rook Zaal Nieuwegein.  
Tijdstip: 12.30 tot 13.30 uur, incl. lunch.  
Data: woensdag 28 maart, 9 mei, 20 juni.

Colofon

**Redactie**

Henk Ruven  
Miebet Wilhelm  
Lea Dijkman  
Nynke Kampstra

Noortje Koppelman  
Imre Krabbenbos

Marije de Lange  
Vincent Nijenhuis  
Bas Peters  
Carla Sloof  
Dewi Stalpers  
Marcel Veltkamp

Hoofdredactie  
Hoofdredactie  
Innovatie  
Impact & publicaties  
uitgelicht  
Uit de promovendiclub  
Impact & publicaties  
uitgelicht  
Evidence-based  
Innovatie  
Uit de promovendiclub  
Bureau redactie  
Evidence-based  
Opinie

**Agenda**

**Inhoud**

**Colofon**

**Van de redactie**

**Opinie**

Het ware, het goede en het schone

**Publicaties uitgelicht**

Prednison kan gevaarlijk zijn voor 'mogelijke' IPF-patiënten

NOACs in combinatie met plaatjesremmers bij atriumfibrilleren

**Impact**

HIPEC bij uitgezaaide eierstokkanker

**Nieuws**

Mooie opbrengst ijsjes voor het Onderzoeksfonds

Via BrowZine je favoriete tijdschriften lezen

Researchdata en REDCap

**Eerdere uitgaven van Loupe**

Via deze QR-code gaat u naar een overzicht van alle voorgaande uitgaven van Loupe.



[www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/uitgaven](http://www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/uitgaven)

**Aanvullend materiaal:** [www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/uitgaven/2018-1](http://www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/uitgaven/2018-1)

**In Beeld** 11

Luchtbellen

**Uit de promovendiclub** 12/17

**Vijf vragen aan:**

Veerle Vorselaars  
Richte Schuurman  
Leon Timmerman  
Simone Spoorenberg  
Hannah Künzli

**Nieuw onderzoek** 17

**Evidence-based** 18

CAT – Wondbedekking na sternotomie

**Innovatie** 19

Nervus Hypoglossus stimulatie bij obstructieve slaapapneu

**Fact Check** 20

Mannen stellen zich niet aan, mannengriep bestaat!

Cover:  
Schilderij gemaakt door Lydia Schagen van Leeuwen-Elzendoorn (moeder van Jules Schagen van Leeuwen).



Andere tijden

Tegen de tijd dat u deze Loupe leest, is de griepgolf over z'n hoogtepunt heen, en zijn de eerste tekenen van de komende lente vast zichtbaar. Wat meer mannen dan vrouwen zuchten zich een weg door het staartje van de griep, hetgeen niet te maken heeft met een zwakker immuunsysteem van mannen. Zie hiervoor de Fact check op de achterzijde van dit issue.

Een bijzondere Loupe. Jules Schagen van Leeuwen, onze vaste columnist sinds het allereerste issue in 2006, neemt afscheid van Loupe en dat is een prima aanleiding om hem de volle ruimte te geven. Die neemt hij dan ook op de voor hem kenmerkende wijze met veel humor, zelfspot, eruditie en maatschappelijk engagement over de ontwikkelingen in de gezondheidszorg en het medisch onderzoek die hem opvallen. Daarbij zijn zijn betrokkenheid bij Afrika en zijn filosofische interesse terugkerende thema's.

We hebben hem deze laatste keer gevraagd te schrijven over wat mensen in de zorg en de wetenschap nodig hebben in de komende jaren. Dat hij daarnaast een enorme drive voor wetenschap heeft blijkt maar weer in een

IMPACT artikel met investigator-driven onderzoek over HIPEC bij ovarium kanker waarin hij participeert. Uiteraard grijpt Jules deze kans aan om aandacht aan het mooie werk van de stichting Berekum in het Holy Family Hospital in Ghana te schenken. Wij danken Jules voor al die jaren inspiratie, we zullen hem missen, en wensen hem heel veel succes toe. Rustiger aan doen hoort daar niet bij, zo te lezen. Doorgaan met wat je wilt is het motto. Wat je niet gebruikt, verdwijnt immers langzamerhand.

Gelukkig staan er heel veel jonge onderzoekers klaar om de wetenschap in huis hoog te houden. Dit keer maar liefst vijf promovendi aan het woord. Stuk voor stuk fraai en divers onderzoek waarvan je toch helemaal blij wordt! Nieuwe kennis waarmee de zorg beter

kan worden. Dat is wat we willen, en waar we het voor doen.

Tenslotte kan ik jullie melden dat Okke de Weerd, internist-hematoloog, als hoofdredacteur voor Loupe tot de redactie is toegetreden. Hoe meer zielen, des te meer ideeën en creaties, en dat is wat we van hem verwachten. Nieuw bloed in de redactie.

We wensen u leesplezier!

**Antonius publicaties**

Via onderstaande QR-code gaat u naar een overzicht van alle journal articles gepubliceerd door Antonianen in de periode december 2017 t/m februari 2018.



[Bron: STAR].

# Het ware, het goede en het schone

'Artsen', schreef Voltaire, 'zijn mannen die medicijnen voorschrijven waarvan ze bar weinig weten, om ziekten te genezen waar ze nog minder van weten bij mensen van wie ze niets weten'. Is er wat veranderd? Bij mijn komst in ons ziekenhuis in 1991, waren de vingers van één hand ruim voldoende om het aantal vrouwelijke specialisten te tellen. Maar valt er verder wat op Voltaire af te dingen? Weten we nog steeds niet veel meer niet dan wel?



Jules Schagen van Leeuwen, gynaecoloog en vertrekend columnist Loupe

Tijdens mijn opleiding leerde ik veel feiten, maar weinig over de ruimte tussen de feiten. De overvloed aan feiten verhulde het probleem om kennis (zeker, volmaakt en concreet) harmonisch te verenigen met wat klinisch zinnig is (onzeker, onvolmaakt en abstract). Omgaan met onzekerheid is nog steeds de kern van ons vak. De menselijke maat der dingen zit overal net tussenin. 'Een niets vergeleken bij het oneindige, een al vergeleken bij het niets, houdt een mens het midden tussen niets en alles', zei Pascal.

Terwijl ons dagelijks leven zich afspeelt op een paar vierkante meter, blijft het spectrum van het universum weidser: van het quantumschuim (10-35 m) tot de 93 miljard lichtjaar

van het zichtbare heelal (1025m). En daartussen: veel meer niets dan iets. Tussen de atoomkern en de elektronen die daar omheen bewegen, zit een gigantische afstand. Een waterstofatoom bestaat daardoor voor 99,999999999996 procent uit lege ruimte: niets. Ook tafels, stoelen en mensen bestaan fysiek voor het leeuwendeel uit niets. Toch vallen tafels en ook mensen niet zo maar uit elkaar. Een krachtenspel houdt de bouwsteentjes bij elkaar. Om elkaar dansend en trillend in elektromagnetische velden gooien ze elkaar 'dragerdeeltjes' toe. Er ontstaat textuur en cohesie. Geven en nemen moet in evenwicht zijn. Een samenleving waarin enkelen alles nemen en velen met niets achterlaten, valt uit elkaar. Het niets moet

men vermijden. 'Ik ben niets, ik weet het, maar dat niets laat ik bestaan uit een heel klein stukje alles.'<sup>1</sup> Sinds de oudheid probeert men het 'niets' te temmen met kwaliteitsdomeinen: het ware (kennisleer), het goede (ethiek) en het schone (kunst). Er is een verband tussen deze waarden: het ware is vaak ook mooi en goed. Kwaliteit is dan een directe ervaring, die onafhankelijk is van en eerder komt dan intellectuele abstracties. Een ziekenhuis kan een plek zijn waar dromen uitkomen, maar ook waar ze verschrompelen. Dat laatste gebeurt als men het goede en het schone veronachtzaamt. Als intelligentie en bewustzijn van elkaar worden losgekoppeld.<sup>2</sup> Als nut het altijd wint van zin en doel. Kwantificeren kent een instrumentele rationaliteit: 'Hoe kom ik goedkoop, het snelst en met het minste gezeur aan de overkant?' Als alle neuzen dezelfde kant opstaan kan het werk meetbaar en beheersbaar geordend worden. Louter instrumenteel denken maakt ook dat we in de selectie van studenten geneeskunde vooral de nadruk leggen op meetbare intelligentie<sup>3</sup>. Een kwaliteit die nu juist geen verdienste is. Competentiegericht opleiden pakt dan paradoxaal uit. Een competente arts is geen optelsom van 637 afgevinke gedragsomschrijvingen. Bekwaam verklaard op empathie of op authenticiteit?<sup>4</sup> Als het hart kon denken, stond het stil<sup>5</sup>. Als zingeving verborgen blijft, verschuift vertrouwen van professional naar systeem, lost autonomie op in de organisatie, en is subjectiviteit een hinderlijke vervuiling. Verlies van richting en regie leidt tot burn-out<sup>6</sup>.

## Omgaan met onzekerheid is nog steeds de kern van ons vak

Succesvolle mensen leven vaak in de illusie dat hun succes te danken is aan wie ze zijn. Nooit danken ze hun moederkoek.

De menselijke placenta is een bizar orgaan. Als een bloedzuiger boren uitlopers van de placenta zich in de bloedvaten van de baarmoeder. Om de placenta te vormen moeten celmembranen versmelten. Virussen zijn daar goed in. DNA-onderzoek toont aan dat deze vaatversmelting wordt gekatalyseerd door een eiwit afkomstig van een viraal gen dat zich ooit in ons genoom heeft gevestigd. In de evolutie van zoogdieren is tenminste acht maal zo'n viraal gen gerekruteerd voor de placentavorming zoals de mens nu kent. De perfectie van de natuur is paradoxaal; een stuntelproces als mutatie-selectie leidt tot een orgaan waaraan we alles te danken hebben. Grote hersenen? Dankzij de kleinste virussen! De placenta is ook een doorgeefluik van omgevingsfactoren: epigenetische variatie.

## Bij problemen met Hyperspace: zoek troost bij Epic-urus

Zo zijn kleine mutaties in het FOX2p gen er mede verantwoordelijk voor dat we klanken kunnen produceren. Een overvloed aan klanken op zoek naar werk. Taal ontstond omdat de woorden de mens opzochten, niet omdat ze werden bedacht<sup>7</sup>. In den beginne was het woord. De bouwsteen van ons bewustzijn. Descartes introduceerde het begrip 'res cogitans', het denkende ding. Daarmee bedoelde hij 'bewustzijn', het 'ik', of hoe het beestje dat de hele tijd hinderlijk tegen je aan zit te leutereren, ook moge heten. We zijn gasten in ons eigen brein<sup>8</sup>.

### Woord\*

*Ik kan alleen woorden ontmoeten, u niet meer. Maar hiermee houdt het groeten aan, zozeer, Dat ik wel moet geloven, dat gij luistert; Zoals ik omgekeerd uw stilte in mij hoor.*

Dit is mijn laatste bijdrage voor de Loupe. Er is een tijd van komen en gaan. Ik dank de redactie voor het in mij gestelde vertrouwen, de lezers

voor hun geduld en commentaar. Het is hoog tijd voor een frisse blik. Mijn leesbrilletje, dat aan een koordje om mijn nek hangt, blijkt bij nader inzien steeds meer ook een slabbetje te zijn. De redactie vroeg me te schrijven over wat mensen in de zorg en de wetenschap volgens mij (voor wat het waard is) nodig hebben de komende jaren: meer aandacht voor het evenwicht tussen het ware, goede en schone! Concreet: wees compassievol!<sup>9</sup> Laat je niet overspoelen door reclameregereutel, managementmoden en nieuwsgeneuzel. Neem jezelf en het leven niet te serieus, je overleeft het toch niet. Probeer steeds de zin van iets te vinden en niet alleen het nut, beoefen niet alleen geneeskunde maar ook kunst, wees niet verbeterd ijverig, maar blijf zo soepel en los mogelijk. Leer van het verleden maar denk toekomstgericht; nostalgie is meestal een liefdesaffaire met je eigen fantasie. Geneeskunde is een wetenschap van onzekerheid en een kunst van waarschijnlijkheid<sup>10</sup>. Wees niet cynisch, maar ironisch; verbitterd blijven is als gif drinken en hopen dat het andere sterft. Blijf nieuwsgierig, wees geen boekenwurm, maar realiseer je 'wie leest leeft dubbel'<sup>11</sup>. Bij problemen met Hyperspace; zoek troost bij Epic-urus: 'De ouderdom is het hoogtepunt van ons leven, omdat we dan vrij zijn van streven'. Aan alles komt een einde:

### VROEG BUITEN<sup>12</sup>

*Alles wat echt is, is sloom,  
hoe een woord in ons ontstaat,  
hoe 't zich aandient,  
hoe 't in woorden wordt gehoord.  
Wind waait regen uit de boom,  
regen loopt door blad – een plas  
houdt zich open,  
in het donker draait een pad.*

### Referenties

- 1) Victor Hugo. Le Rhin. Paris: Maison Quantin; 1842.
- 2) Harari YN. Homo Deus. Amsterdam: Thomas Rap; 2017.
- 3) Emanuel EE, Gudbranson E. Does medicine overemphasize IQ? JAMA 2018; Feb 20;319(7):651-652.
- 4) Prof dr Pim Teunissen. Oratie Leren helen, Universiteit Maastricht, 2 februari 2018.
- 5) Fernando Pessoa. Het boek der rusteloosheid. Amsterdam: Arbeiderspers; 2016.
- 6) Wright AA, Katz IT. Beyond burnout — redesigning care to restore meaning and sanity for physicians. NEJM 2018;378:309-311.
- 7) Daniel Dennett. From bacteria to Bach and back: the evolution of minds. London: Norton & Company; 2017.
- 8) Gerrit Achterberg. Verzameld werk. Amsterdam: Querido; 1963.
- 9) Ricard M. Altruïsme: de kracht van compassie. Utrecht: Ten Have; 2016.
- 10) William Osler.
- 11) Jan Eijkelboom.
- 12) Chris van Geel. <http://www.chrisvangeel.nl/>

Een pad dat mij, naar ik hoop, weer wat vaker naar Ghana leidt. Sinds 1980 kom ik in het Holy Family Hospital te Berekum. Als tropenarts was ik daar medisch directeur tot 1985. Met enkele collega's uit Zwolle lukt het om er meerdere keren per jaar onderwijs te geven. We steunen nu de bouw van nieuwe verloskamers. Zie [www.berekum.nl](http://www.berekum.nl). Waar respect is voor het jonge leven, ontstaat een klimaat voor duurzame veranderingen. Steunt u het project? Graag geef ik desgewenst een toelichting.



# Prednison kan gevaarlijk zijn voor mogelijke IPF-patiënten

Wiertz IA, Wuyls WA, van Moorsel CH, Vorselaars AD, van Es HW, van Oosterhout MF, Grutters JC.

Unfavourable Outcome of Glucocorticoid Treatment in Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*. 2018 Mar;23(3):311-317



Ivo Wiertz, arts-onderzoeker longgeneeskunde

Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF) is een vorm van longfibrose waarbij progressieve bindweefselvorming de longfunctie sterk vermindert. De ziekte heeft een zeer slechte prognose met een gemiddelde overleving van 3 tot 4 jaar. Sinds 2014 zijn er anti-fibrotische middelen beschikbaar om de ziekte af te remmen. Voorheen schreven longartsen onder meer prednison voor.

In een groep longfibrose patiënten bij wie de diagnose nog niet definitief gesteld kon worden, 'mogelijke IPF-patiënten', is onbekend hoe zij behandeld dienen te worden. Hun biopsieresultaten passen bij IPF, maar de HRCT-scans zijn atypisch.

Door deze tegenstrijdige uitslagen konden ze niet worden geclassificeerd met een definitieve IPF diagnose, met als gevolg dat ze niet in aanmerking kwamen voor anti-fibrotische middelen.

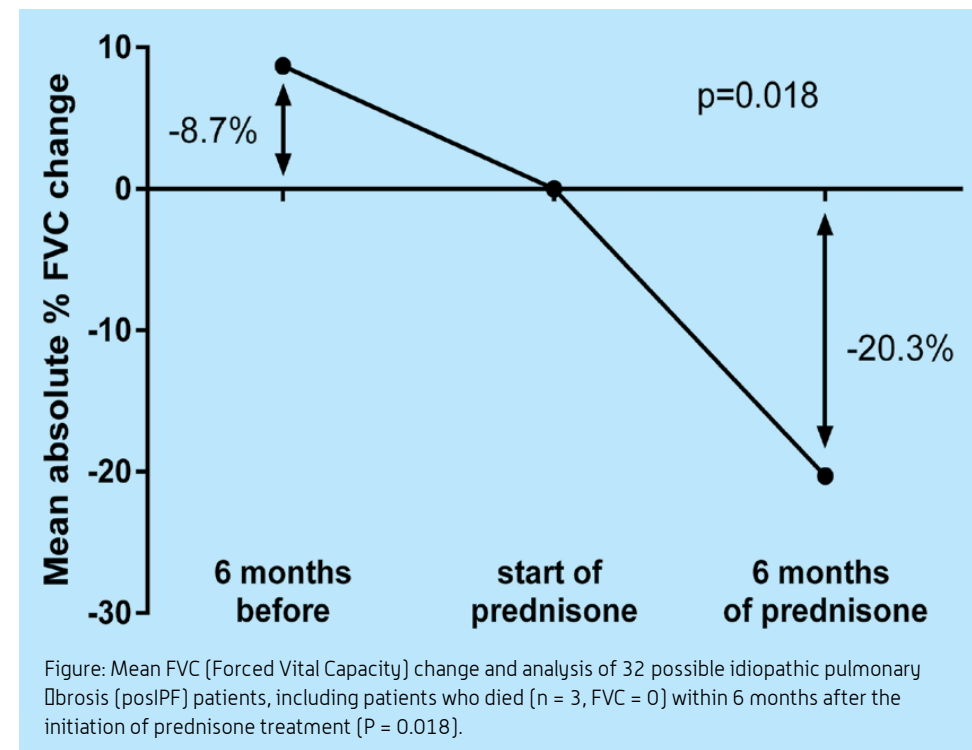
## Voor een groot deel van deze groep bleek een prednisonbehandeling een verkeerde keuze

### Versnelde achteruitgang

In een retrospectief onderzoek in samenwerking met het UZ Leuven werd onderzocht wat het effect van een prednisonbehandeling was in deze mogelijke IPF-patiënten. Voor

een groot deel van deze groep bleek dat echter een verkeerde keuze. In plaats van de gehoopte remmende werking bleek prednison juist te leiden tot een gemiddeld versnelde achteruitgang van de vitaliteit van de longen. Bovendien deden zich in de eerste maanden van het gebruik -de periode van de hoogste prednisondoseringen - nogal wat complicaties voor, veelal ook een fatale afloop.

Ondanks het feit dat de huidige literatuur geen uitsluitend biedt over de juiste behandeling, tonen onze resultaten aan dat we zeer terughoudend moeten zijn met het voorschrijven van prednison. Het St. Antonius Ziekenhuis behandelt de betreffende patiëntengroep inmiddels met anti-fibrotische middelen.



# NOACs in combinatie met plaatjesremmers bij atriumfibrilleren

Bennaghmouch N, de Veer AJWM, Bode K, Mahmoodi BK, Dewilde WJM, Lip GYH, Brueckmann M, Kleine E, Ten Berg JM. The Efficacy and Safety of the Use of Non-Vitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and Concomitant Aspirin Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation*. 2018 Mar 13;137(11):1117-1129

Atriumfibrilleren is de meest voorkomende hartritmestoornis en de incidentie en prevalentie blijven stijgen. Patiënten met atriumfibrilleren (AF) hebben een verhoogd risico op het krijgen van een beroerte of TIA.

De huidige richtlijnen bevelen medicamenteuze therapie met orale anticoagulantia, met als eerste keus non-vitamine K antagonisten (NOACs) [dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban], aan ter preventie van beroertes.<sup>1</sup> Zo'n 30% van de AF patiënten heeft tevens coronairlijden en loopt risico op het krijgen van een acuut coronair syndroom (ACS) en moet vervolgens een percutane coronair interventie (PCI) ondergaan.<sup>2</sup> In deze groep patiënten bestaat er een indicatie voor behandeling met plaatjesremmers [aspirine, clopidogrel, ticagrelor]. Een gecombineerde behandeling met orale anticoagulantia en plaatjesremmers leidt tot een verhoogd bloedingsrisico.<sup>3</sup> Er is nog weinig ervaring met en wetenschappelijk bewijs voor de combinatie van NOACs en plaatjesremmers bij AF patiënten met coronairlijden. Het doel van onze studie was om te onderzoeken of de effectiviteit en veiligheid van NOACs ten opzichte van vitamine K antagonisten (VKA) [acenocoumarol, fenprocoumon] blijft bestaan indien deze worden gecombineerd met plaatjesremmers.

## NOACs hebben vele voordelen t.o.v. vitamine K antagonisten

Wij verrichtten een systematische review en meta-analyse van de 4 RCT's die NOACs met VKAs vergeleken bij AF patiënten en selecteerden de subgroep van patiënten met gelijktijdige antiplaatjestherapie.<sup>4-7</sup> De belangrijkste bevindingen zijn als volgt;

NOACs t.o.v. VKA zijn effectiever in de preventie van beroerte en systemische embolie (HR 0.78 [95% CI, 0.67-0.91]) en vasculaire dood (HR 0.85 [95% CI, 0.76-0.93]), net zo veilig wat betreft majeure bloedingen (HR 0.83 [95% CI, 0.69-1.01]) en veiliger wat betreft het optreden van intracranieële bloedingen (HR 0.38 [0.26-0.56]).

Deze studie verstrekt aanvullend bewijs dat het gebruik van NOACs in combinatie met plaatjesremmers bij patiënten met atriumfibrilleren en coronairlijden veilig en effectief is. In de praktijk betekent dit dat deze middelen meer en meer zullen worden gebruikt in de beschreven groep patiënten.

### Referenties

- Kirchhof, Benussi Kotecha, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
- Lip, Windecker, Huber, et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary or Valve Interventions: A joint Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association [EHRA], European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [EAPCI] and European Association of Acute Cardiac Care [ACCA]. Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society [APHRS]. *Eur Heart J* 2014
- Zhao, Zheng, Wang, et al. "Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest*. 2011;139:260-270.
- Dans, Connolly, Wallentin, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127:634-640.
- Alexander, Lopes, Thomas, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35:224-232.
- Shah, Hellkamp, Lokhnygina, et al. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Findings from the ROCKET AF trial. *American Heart Journal*. 2016;179:77-86.
- Xu, Ruff, Giugliano, et al. Concomitant Use of Single Antiplatelet Therapy With Edoxaban or Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: Analysis From the Engage AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002587.
- Gibson, Mehran, Bode, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-2434.
- Cannon, Bhatt, Oldgren, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 377:1513-1524.
- Vranckx, Lewalter, Valgimigli, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *American Heart Journal*. 2018; 196: 105-112.
- An Open-label, 2 x 2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention (AUGUSTUS trial). NCT02415400.



Anne de Veer, arts-onderzoeker cardiologie

RCTs naar het gebruik van NOACs bij AF patiënten die een PCI ondergaan zijn positief en een deel is nog lopende.<sup>8-11</sup> NOACs hebben vele voordelen t.o.v. vitamine K antagonisten, zoals een betere veiligheid, maar ook meer gebruiksgemak. Wij hebben tevens de kosteneffectiviteit van NOACs versus VKA in deze groep patiënten onderzocht. Deze studie is recent afgerond en publicatie volgt. Dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door een subsidie verleend door het St. Antonius Onderzoeksfonds.

# Hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) bij uitgezaaide eierstokkanker

van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:230-240



Jules Schagen van Leeuwen, gynaecoloog

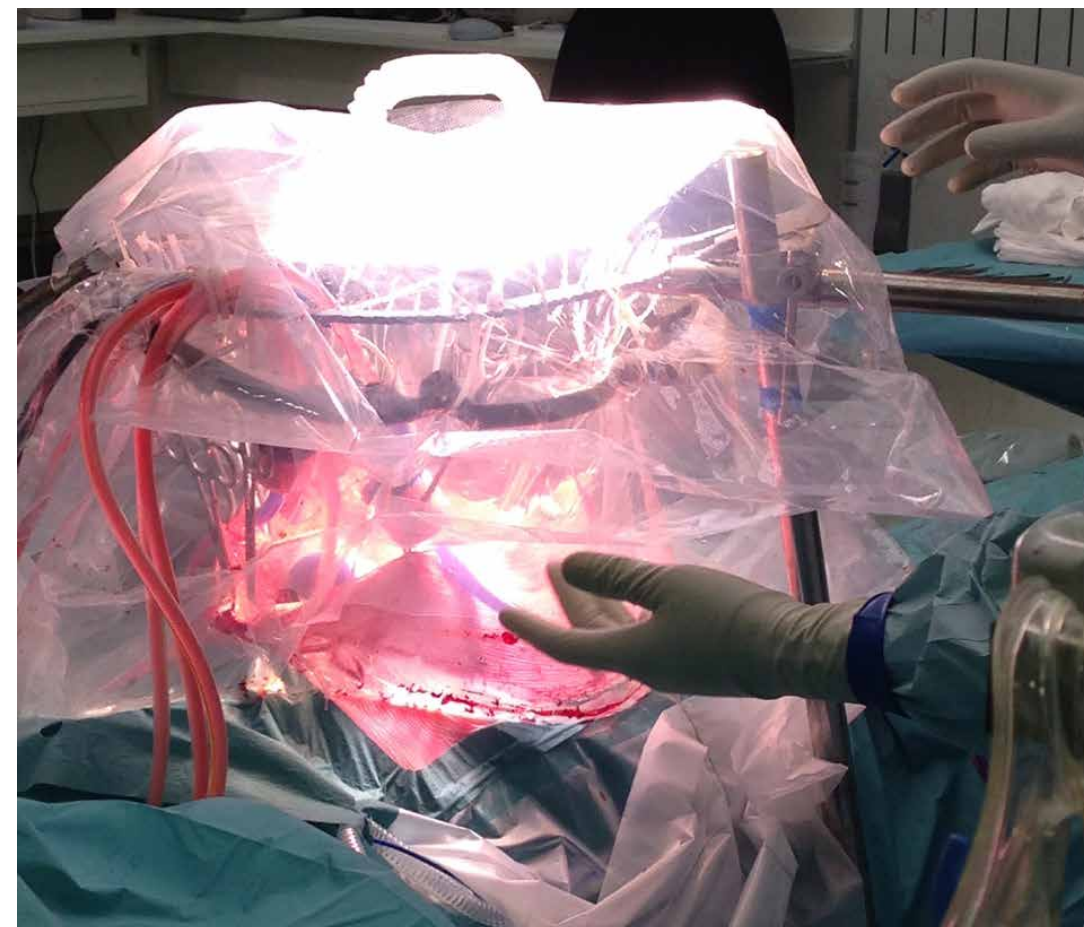
In Nederland krijgen ongeveer 1300 vrouwen per jaar de diagnose eierstokkanker. Bij 75% van hen is er dan al sprake van een hoog stadium (stadium 3 of hoger). Uitgezaaide eierstokkanker blijft meestal beperkt tot de buikholte.

De behandeling voor vrouwen met eierstokkanker bestaat uit het zoveel mogelijk operatief weghalen van alle zichtbare tumorweefsel (debulking), gevolgd door 6 chemokuren. Wanneer alle zichtbare tumorweefsel verwijderd is spreekt men van een complete debulking. Soms is het al voor de operatie duidelijk dat uitgebreide tumorgroei het weghalen van al het tumordragende weefsel niet mogelijk maakt. Dan wordt begonnen met 3 chemokuren, na 2 chemokuren wordt gekeken of er tenminste geen groei, maar liefst afname van de tumorgroei, is bewerkstelligd. Als dat het geval is wordt een interval debulking gedaan, interval omdat nadien nog eens 3 chemokuren worden gegeven. Onze studie gaat over vrouwen die in aanmerking kwamen voor interval debulking. In de studie zijn 245 vrouwen met uitgezaaide eierstokkanker gerandomiseerd om óf alleen intervaldebulking chirurgie óf interval-

debulking chirurgie in combinatie met hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) tijdens de operatie te ondergaan. Hyperthermie versterkt het cytotoxisch effect van cisplatin, maakt dat de chemotherapie dieper in de weefsels doordringt, het bewerkstelligt apoptos en DNA cross linking en belemmert DNA herstel. HIPEC wordt al voor een aantal kwaadaardige aandoeningen toegepast. Omdat de HIPEC resultaten bij met name darmkanker zoveel beter waren dan bij de oorspronkelijke behandeling, is het er nooit van gekomen om een gerandomiseerd onderzoek te doen. Dat gold niet voor eierstokkanker; de behandelresultaten daarvan waren altijd al beter dan die voor darmkanker. Ons ziekenhuis is van meet af aan betrokken geweest bij het opstellen van het protocol – ruim tien jaar geleden alweer – en de uitvoering van de OvHIPEC studie. Een investigator-driven onderzoek, waaraan geen sponsoring te pas is gekomen. In deze studie vond randomisatie plaats tijdens de operatie. Dit was nodig om te kunnen stratificeren voor uitgebreidheid van de ziekte in de buikholte. De studie is verricht in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/UMC Utrecht, UMC Groningen, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, AMC en het Radboudumc. Na het AvL kenden wij de meeste inclusies. Vermeldenswaardig is ook dat de patiënten die hier behandeld werden, een hoger percentage complete debulking hadden dan gemiddeld in de studie. Het bleek dat, ten opzichte van de conventionele therapie, HIPEC de overlevingskans na 5 jaar met 10% verbetert. Bovendien geeft deze behandeling vrijwel geen extra bijwerkingen. De mediane 'overall survival' bij HIPEC verbeterde met bijna een jaar: [45.7 vs. 33.9 maanden; hazard ratio for death, 0.67; 95% CI, 0.48 to 0.94; stratified P = 0.02]. Het editorial in de NEJM concludeert: "The results of the randomized trial... represent the most convincing information to date that a single

administration of HIPEC delivered at the end of a surgical resection of ovarian cancer may provide a meaningful advantage for a defined group of patients with cancer".

Door de studie is de richtlijn ovariumcarcinoom aangepast en wordt het oordeel van het Zorginstituut afgewacht (DBC) voordat vrouwen met eierstokkanker stadium III de HIPEC behandeling kunnen ondergaan. In iedere regio in Nederland staat dan een ziekenhuis klaar om deze zorg – hopelijk op korte termijn – aan te bieden, in geval van een interval debulking. In de regio Utrecht wordt voor eierstokkanker de HIPEC in de toekomst in



het UMCU gedaan. Een vervolgonderzoek moet daarnaast aantonen of HIPEC ook zo goed werkt in geval van een primaire debulking.

De studie is mogelijk geweest door intensieve en belangeloze medewerking van zeer velen: met name de GE-HIPEC chirurgen, de HIPEC casemanagers van de GE chirurgie, de oncologen, de perfusionisten, de anesthesisten, de afdeling intensive-care, de OK-assistenten, de apotheek, de radiologen, de research-verpleegkundigen van de gynaecologie, en vele anderen. Na de opstartfase van het onderzoek participeerden ook de gynaecologisch oncologen van het UMCU. Regionale samenwerking kreeg hierdoor meer inhoud. Deze studie laat zien tot welke hoogte eendrachtige samenwerking in ons ziekenhuis kan leiden. Dat mijn naam bij de auteurs staat, geeft aan het eind van mijn carrière veel voldoening, maar moet vooral gezien worden als een symbool voor iedereen die in ons fantastische ziekenhuis een bijdrage heeft geleverd.

## Mooie opbrengst ijsjes voor het Onderzoeksfonds

IJssalon Roberto Gelato vierde de opening van het ijsseizoen op 1 maart – één van de koudste dagen van de afgelopen maanden – met een bijzondere actie: de volledige opbrengst van die dag ging naar het St. Antonius Onderzoeksfonds! En dat heeft het prachtige bedrag van € 2601,79 opgeleverd.

De ijssalon steunt in het bijzonder het onderzoek naar Danazol bij de genezing van idiopathische pulmonale fibrose, een agressieve vorm van longfibrose. Het Onderzoeksfonds bedankt Roberto Gelato, zijn medewerkers en natuurlijk alle ijskopers van die dag voor deze mooie donatie.



## Columnist (m/v) gezocht!

Jules Schagen van Leeuwen stopt na 12 jaar met zijn columns in de Loupe.

De redactie is naarstig op zoek naar een nieuwe columnist. Dus houd je van schrijven, deel je graag je mening of interessante

ontwikkelingen en heb je affiniteit met wetenschap en innovatie, neem dan contact met ons op om de mogelijkheden te verkennen. Ken je iemand anders die aan deze omschrijving voldoet, tip hem of haar dan!

**SAVE THE DATE****Woensdag 19 september  
Wetenschapsavond  
2018**

Dit jaar zal de St. Antonius wetenschapsavond plaatsvinden op woensdag 19 september, vanaf 17.00 uur. Reserveer de datum vast in je agenda!

**Maandag 14 mei  
Informatieavond AVG  
en wetenschap**

Op 14 mei zal er een informatieavond plaatsvinden over de gevolgen van de nieuwe privacywetgeving (AVG, Algemene Verordening Gegevensbescherming) voor wetenschappelijk onderzoek. Meer informatie hierover volgt binnenkort, noteer de datum vast in uw agenda.

**Via BrowZine altijd en overal de meest recente nummers van je favoriete tijdschriften lezen**

BrowZine is een app waarmee je artikelen uit tijdschriften (die in de collectie van het KIC zitten) overal en altijd kunt lezen. Het is daarnaast ook op PC en laptop te raadplegen via [www.browzine.com](http://www.browzine.com)

Het Kennis- en Informatiecentrum (KIC) biedt haar elektronische tijdschriften nu via deze app aan. Het enige dat nodig is om daar gebruik van te kunnen maken is een Antonius account.



- De BrowZine app is te downloaden in de Apple Store en Play Store
- Kies voor de collectie van het St Antonius Ziekenhuis
- Log in met je Antonius account
- Zoek naar de tijdschriften die je via BrowZine wil lezen.
- Om de tijdschriften op je Bookshelf te kunnen plaatsen, heb je een persoonlijk account bij BrowZine nodig.
- Door een bolletje op het app-icoon wordt je geattendeerd op ongelezen artikelen.

**Researchdata en REDCap**

In 2016 heeft de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) naar aanleiding van een inspectiebezoek in haar rapportage melding gemaakt van het gebruik van ongevalideerde databases voor onderzoeksdata, hetgeen van invloed kan zijn op de integriteit van deze data.

Dat was al aanleiding om op zoek te gaan naar een applicatie die het mogelijk maakt om op een gevalideerde wijze researchdata op te slaan. Gevalideerd betekent in deze context dat het systeem voldoet aan een aantal eisen die vanuit de Good Clinical Practice (GCP) richtlijnen geformuleerd zijn. Naast een voldoende beveiliging van het systeem en de data daarin is de aanwezigheid van een audit trail een belangrijke eis daarbij.

In 2015 is het gevalideerde datamanagementsysteem REDCap aangeschaft en geïmplementeerd in ons ziekenhuis in het kader van het Experiment Topzorg. Meer specifiek is REDCap vanaf dat moment ingezet om de data van de

Biobank van het ILD Expertisecentrum te beheren. REDCap is een open source systeem, gestart vanuit de Vanderbilt University, met sinds 2006 een stevige gebruikersgroep, samengebracht in het REDCap consortium. Binnen het consortium wordt de software verder ontwikkeld en worden scholingsactiviteiten georganiseerd. REDCap wordt inmiddels in meer dan 100 landen gebruikt, door meer dan 2.500 organisaties. Recent is besloten dat het beheer van REDCap wordt overgedragen aan de St. Antonius R&D. Daarmee is REDCap beschikbaar voor alle onderzoekers in huis.

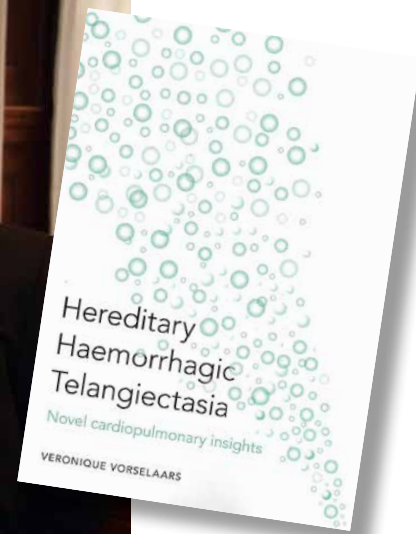
Bijkomend voordeel is dat we met REDCap de basis hebben gelegd om ten aanzien van opslag en beheer van de researchdata te voldoen aan de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) die in mei 2018 van kracht wordt. Meer over de consequenties van deze nieuwe verordening voor research gaat u lezen in het volgende issue van Loupe dat u vlak voor de zomer kunt verwachten. Dat thema issue zal geheel in het teken van "Data" staan. U kunt dan onder andere lezen over datamanagement, open data, data libraries en alle andere spannende ontwikkelingen die op dit moment in het veld van de onderzoeksdata spelen!

**Luchtballen**

Deze luchtballen zijn weggevangen door een filter dat de instroom van de hart-longmachine bewaakt. Door het design van het filter gaat het stromende bloed (ongeveer 4.5 L/min) draaien. Hierdoor ontstaan centrifugaalkrachten waardoor de luchtballen worden gecentreerd en opstijgen in het filter. Deze ballen kunnen geëvacueerd worden, voordat ze door de verschillende componenten van het hart-longmachinesysteem worden gefractioneerd en uiteindelijk als microballen in de circulatie van de patiënt schade kunnen veroorzaken.



## Vijf vragen aan: Veerle Vorselaars



### Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia

#### Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Rendu-Osler-Weber (ROW), ofwel hereditaire hemorragische teleangiectasieën, is een zeldzame erfelijke ziekte, waarbij patiënten vaatmalformaties hebben in voornamelijk de hersenen, lever en longen. Het eerste deel van het proefschrift gaat over de diagnostiek van pulmonale arterioveneuze malformaties (PAVMs). Met behulp van contrastechocardiografie worden de PAVMs afgebeeld als een pulmonale shunt. Onze resultaten tonen dat contrastechocardiografie goed reproduceerbaar is in deze populatie. Hiernaast hebben we aangetoond dat follow-up van patiënten belangrijk is omdat PAVMs kunnen groeien. Hierbij is een belangrijk nieuw gegeven dat bij patiënten zonder PAVMs, geen behandelbare PAVMs ontstaan in de eerste 5 jaar. Deze patiënten hoeven dus mogelijk niet, of minder frequent, vervolgd te worden. Het tweede deel van het proefschrift gaat over cardiale complicaties van ROW. Een nieuw resultaat betreft het onderzoek naar aortadilatatie binnen een kleine groep ROW-patiënten. In 1-2% van de ROW-patiënten wordt de ziekte veroorzaakt door de SMAD4 mutatie.

Deze subgroep heeft een hoger risico op dilatatie van de thoracale aorta. Hiernaast hebben we beschreven dat pulmonale hypertensie vaker voorkomt bij patiënten met ROW dan bij patiënten zonder ROW.

#### Wat veranderen de resultaten van dit onderzoek aan de zorg in het St. Antonius Ziekenhuis?

De resultaten van de follow-up studie zijn direct verwerkt in onze klinische protocollen. De frequentie van follow-up is nu afhankelijk van de shunt-graad gemeten met de contrast echo. Tevens heeft de studie over aortadilatatie in de SMAD4 subgroep ertoe geleid dat al deze patiënten frequenter hiervoor worden geanalyseerd.

#### Op welk onderdeel van je onderzoek ben je het meest trots en waarom?

Het meest trots ben ik op de studie naar de 5-jaars follow-up van pulmonale shunts bij ROW. Als co-assistent ben ik gestart met dit onderzoek en heb ik bij alle 200 patiënten een contrastecho verricht. Tot op heden is dit het grootse cohort dat in de literatuur is beschreven en het is dan ook gepubliceerd in

het ERJ (European Respiratory Journal). Bovendien heeft deze studie een prijs gewonnen op het internationale ROW congres in Florida.

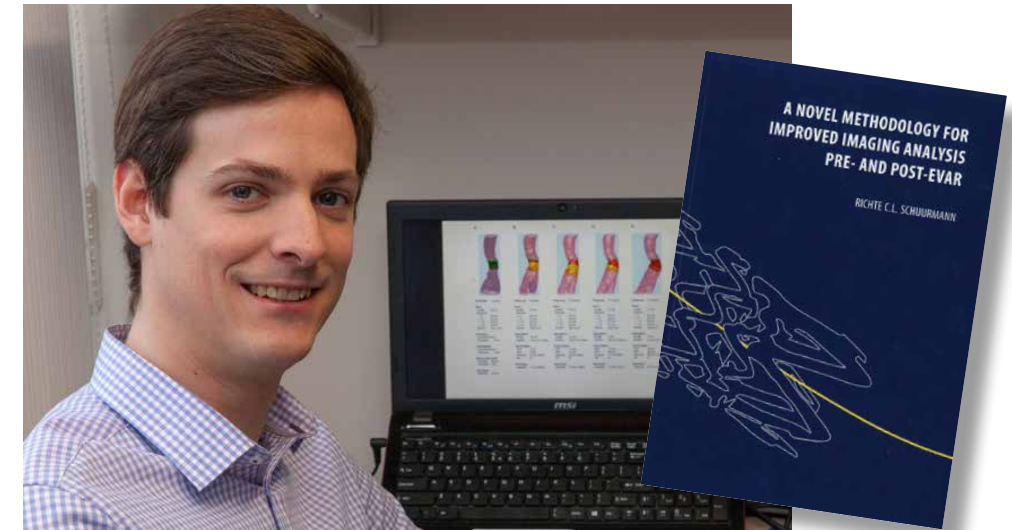
#### Als alles mogelijk was, welk (vervolg) onderzoek zou je dan absoluut nog eens willen doen?

Op dit moment worden ROW-patiënten die behandeld zijn voor de PAVM(s) verder gecontroleerd middels CT-thorax. Dit betreft ook veel jonge patiënten die hierdoor een hoge stralingsbelasting krijgen met mogelijke negatieve effecten op de langere termijn. Derhalve wil ik graag onderzoeken wat de rol is van contrastechocardiografie voor de follow-up van patiënten met behandelde PAVM(s).

#### Tot slot: wat zijn je plannen voor de komende periode?

Op dit moment ben ik bezig met de vooropleiding interne geneeskunde (onderdeel van de opleiding cardiologie) en wil ik mij hierop focussen. Ik hoop dit te blijven combineren met zowel wetenschappelijk onderzoek naar de ziekte van ROW als klinische patiëntenzorg op dit gebied. Ik ben nu bezig met de stage longgeneeskunde dus ik val met mijn neus in de boter!

## Vijf vragen aan: Richte Schuurman



### A novel methodology for improved imaging analysis pre- and post-EVAR

#### Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Vanuit mijn achtergrond als Technisch Geneeskundige heb ik tijdens mijn onderzoek met een technische blik naar de endovasculaire uitschakeling van een abdominaal aorta aneurysma (EVAR) gekeken. Daarbij heb ik twee vragen proberen te beantwoorden: welke anatomische kenmerken van de aorta verhogen het risico op verzakking en lekkage langs de proximale zijde van de endoprothese (type IA endoleak)? En hoe kunnen we deze problemen in een vroeg stadium zien aankomen, zodat we de patiënten optimaal kunnen opvolgen of behandelen?

Om de eerste vraag te beantwoorden heb ik een nieuwe manier uitgewerkt om het traject van de aorta nauwkeuriger en vollediger te beschrijven. Deze methode wordt wiskundig aangeduid als curvatuur, en kan gezien worden als de kromming van een cirkel: hoe kleiner de cirkel, hoe scherper de bocht. Sterke curvatuur van de abdominale aorta bleek sterk geassocieerd met zowel intraoperatief type IA endoleak als met endoleak/migratie die meer dan een jaar na de procedure ontstaat. Daarnaast heb ik software ontwikkeld waarmee het contactoppervlak van de endoprothese met de niet-verwijde aorta, en de positie en expansie van de prothese ten opzichte van de ostia van de nierarteriën kunnen worden gekwantificeerd op reguliere postoperatieve CT scans. Veranderingen van

deze karakteristieke gedurende de follow-up kunnen wijzen op een progressief verloop dat uiteindelijk leidt tot verzakking of lekkage langs de endoprothese. Ook positieve effecten, waardoor het contactoppervlak toeneemt, kunnen met de software worden herkend.

#### Wat veranderen de resultaten van dit onderzoek aan de zorg in het St. Antonius Ziekenhuis?

Ik hoop dat de resultaten van mijn onderzoek inzicht geven in de complexe en vaak veranderlijke wisselwerking tussen stent en aorta. Als een endoprothese op de eerste postoperatieve CT bijvoorbeeld twee millimeter verzakt is, hoeft dit niets ernstigs te betekenen, maar als deze een jaar later nogmaals vijf millimeter verzakt en de appositie met de aorta afneemt, kan dit duiden op problemen. Wanneer dit proces doorzet kan het voordelig zijn om in te grijpen, nog voordat de complicaties urgent worden en herbehandeling lastiger wordt. Aan de andere kant, kun je ook nauwkeuriger bepalen wanneer een patiënt succesvol behandeld is, en veilig met duplex kan worden vervolgd in plaats van CT.

#### Op welk onderdeel van je onderzoek ben je het meest trots en waarom?

De software maakt het heel inzichtelijk wat er met de endoprothese gebeurt over de tijd. Als voorbeeld laat ik wel eens de analyse van een patiënt zien die jaarlijks een CT heeft gehad

vanwege lichte groei van het aneurysma, maar waar op reguliere CT geen problemen te zien zijn. Vier jaar na de initiële EVAR werd deze patiënt echter met spoed behandeld aan een groot type IA endoleak. Met de software zie je dan heel duidelijk hoe de endoprothese telkens iets naar beneden zakt, iets uitzet, en het contactoppervlak gestaag afneemt. Ik krijg dan vaak de reactie: "Deze patiënt had ik na het derde follow-up moment zonder twijfel her-behandeld".

#### Als alles mogelijk was, welk (vervolg) onderzoek zou je dan absoluut nog eens willen doen?

Allereerst zou ik de postoperatieve analyse op een nieuwe, grote groep EVAR patiënten willen toetsen, om te verifiëren of we ook hier complicaties vroegtijdig kunnen zien aankomen. Met deze aanvullende data kunnen we dan grenswaarden bepalen die duiden op een hoog risico op het later ontstaan van complicaties. Daarna wil ik mijn best doen om de software beschikbaar te maken voor reguliere patiëntenzorg.

#### Tot slot: wat zijn je plannen voor de komende periode?

Ik ga als postdoc verder met het ontwikkelen, uitbreiden en valideren van de software. Vanaf augustus zal ik zeer waarschijnlijk in het UMCG aan de slag gaan om daar het technisch-medische onderzoek te coördineren bij de chirurgie. Daar heb ik veel zin in.



## Medication adherence in chronic pain patients



### Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Bij patiënten met chronische pijn is de therapietrouw net zo laag als bij andere symptomatische en asymptomatische chronische ziekten. Circa 40% gebruikt de medicatie anders dan voorgeschreven of helemaal niet. In een review hebben we de risicofactoren voor medicatieontrouw in deze patiëntengroep beschreven. De belangrijkste factoren gerelateerd aan medicatieontrouw waren een jonge leeftijd, een slechte arts-patiëntrelatie, bestaande meningen en zorgen over pijnmedicatie en het optreden van bijwerkingen. Deze laatste factor is belangrijk, omdat patiënten in onze studies in de helft van de gevallen bijwerkingen van pijnmedicatie rapporteren.

Om de therapietrouw te verbeteren zijn er drie interventiestudies verricht. De eerste studie toonde aan dat gestandaardiseerde audiovisuele educatie over het voorschrift weliswaar de kennis van patiënten verbetert, maar geen effect heeft op therapietrouw of patiënttevredenheid. De tweede studie liet zien dat intensivering van het follow-up traject (2-wekelijks contact pijnconsulent) of verbeteren van toegankelijkheid van zorg (direct contact pijnconsulent op verzoek) geen verbetering gaf van therapietrouw of

tevredenheid. Zorg op verzoek leidde hierbij niet tot meer ongeplande contacten vergeleken met standaard zorg. Tot slot werd een theoretisch model voor gedragsverandering gebruikt om een interventie te ontwikkelen. De interventie bestond uit herhaalde scholing van betrokken zorgverleners, aanpassingen in het EPD en patiënteducatie. De belangrijkste bevinding is dat vooral aan de kant van de zorgverlener veel winst te halen is. Het voorschrijven van een medicijn zou gepaard moeten gaan met duidelijke uitleg, geïndividualiseerde patiëntvoorlichting en goede afspraken over follow-up.

### Wat veranderen de resultaten van dit onderzoek aan de zorg in het St. Antonius Ziekenhuis?

De medicamenteuze pijnbehandeling moet meer zijn dan het maken van een recept. Als gevolg van mijn studies zal er scholing gaan plaatsvinden van zorgverleners en zal er een nieuwe scholing worden georganiseerd voor patiënten die starten met pijnmedicatie. Verder zal monitoring van het medicatiegebruik gaan plaatsvinden.

### Op welk onderdeel van je onderzoek ben je het meest trots en waarom?

Er is geen specifiek onderdeel waarop ik in het bijzonder trots ben. In het algemeen ben

ik trots op de consistente bevinding uit retrospectief onderzoek, prospectief onderzoek en gedragsmodellen dat medicamenteuze pijnbehandeling meer zou moeten zijn dan alleen het maken van een recept.

### Als alles mogelijk was, welk (vervolg) onderzoek zou je dan absoluut nog eens willen doen?

Tot nu toe is de werkzaamheid van medicamenteuze behandeling van chronische pijn teleurstellend. In goed gecontroleerde medicatiestudies heeft 30% een halvering van de pijnklachten. In de echte wereld is dit slechts een fractie hiervan. Graag zou ik verder onderzoek doen om betere patiëntselectie mogelijk te maken en medicamenteuze behandeling te verbeteren.

### Tot slot: wat zijn je plannen voor de komende periode?

Mijn plan is om het sporten weer op te pakken, dit is er de laatste tijd te veel bij ingeschoten. Wat de wetenschap betreft ga ik met mijn collega's zeker door met onderzoek op het gebied van anesthesiologie en pijngeneeskunde.

## Vijf vragen aan: Simone Spoorenberg

### Guiding therapy and adjunctive treatment in community-acquired pneumonia

#### Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Community-acquired pneumonie (buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking) is een zeer heterogeen ziektebeeld met, ondanks antibiotische therapie, een zeer hoge morbiditeit en mortaliteit. In een poging de behandeling van longontsteking in de toekomst te verbeteren, gaat het eerste deel van mijn proefschrift over de etiologie (verwekkers) van longontstekingen. Uit ons onderzoek blijkt dat in het niet-respiratoire seizoen (van begin mei tot begin oktober) bij patiënten onder de 60 jaar een longontsteking in verhouding veel vaker wordt veroorzaakt door een atypische verwekker. En dat van de atypische verwekkers in Nederland psittacose veel vaker voorkomt dan vooraf gedacht werd.

Verder blijkt uit onze meta-analyse met individuele patiënt-data dat aanvullende corticosteroïd behandeling bij longontsteking de 30-dagen mortaliteit niet significant verlaagt, maar wel de opnameduur verkort. Een trend werd gezien betreft meer effect bij een ernstige longontsteking. Wel was het aantal heropnames in de corticosteroïd groep hoger t.o.v. de placebo groep.

#### Wat veranderen de resultaten van dit onderzoek aan de zorg in het St. Antonius Ziekenhuis?

Op dit moment is er onvoldoende bewijs om corticosteroïd behandeling te starten bij



patiënten die worden opgenomen met een longontsteking. Hopelijk gaat de Santeon-CAP studie, een klinische trial die momenteel onder andere hier in het St. Antonius ziekenhuis loopt, antwoord geven op de vraag of aanvullende corticosteroïd behandeling voor bepaalde patiëntgroepen de uitkomst verbetert.

#### Op welk onderdeel van je onderzoek ben je het meest trots en waarom?

Betreft mijn proefschrift ben ik het meest trots op de meta-analyse met individuele patiëntendata die tot stand is gekomen door samenwerking van onze onderzoeksgroep met Alkmaar, Zwitserland, Spanje, en Italië. Daarnaast ben ik trots op de start van de multicenter Santeon-CAP studie: de eerste Santeon studie.

#### Als alles mogelijk was, welk (vervolg) onderzoek zou je dan absoluut nog eens willen doen?

Ik ben ontzettend benieuwd naar de resultaten van de Santeon-CAP studie. Uiteraard

naar de primaire uitkomst, maar ook naar de subanalyses die we zullen uitvoeren, waaronder de mate van trombocytenuitstroom tijdens een longontsteking. Uit eerder onderzoek dat we gedaan hebben blijkt namelijk dat bij de helft van de patiënten die met een longontsteking opgenomen worden, het troponine T bij opname verhoogd is. En dat een 2x verhoogd troponine T sterk geassocieerd is met overlijden op korte én op lange termijn. Nader onderzoek naar de oorzaak van deze associatie lijkt me interessant en mogelijk klinisch ook zeer relevant.

#### Tot slot: wat zijn je plannen voor de komende periode?

Momenteel werk ik in het UMC Utrecht als AIOS interne en in september zal ik starten met mijn aandachtsgebied, de endocrinologie.



Optimizing endoscopic therapy for early Barrett's neoplasia

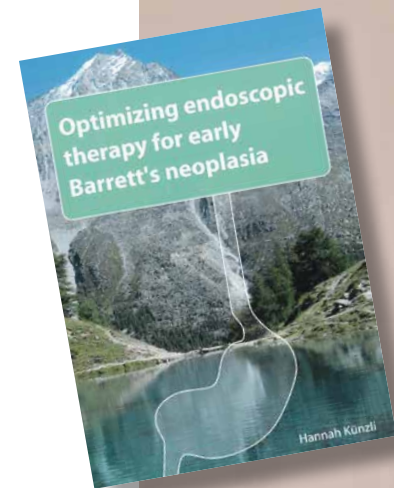
# Vijf vragen aan: Hannah Künzli

**Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?**

Patiënten met een submucosaal (T1b) adenocarcinoom van de slokdarm worden nu behandeld middels een slokdarmresectie met buismaagreconstructie en lymfadenectomie. Dit is een zeer belastende operatie geassocieerd met veel morbiditeit en ook mortaliteit. Het is goed mogelijk om de tumor in de slokdarm endoscopisch te verwijderen, maar patiënten zullen hierna alsnog chirurgisch behandeld moeten worden vanwege een aanzienlijk risico op uitzaaiingen, en dus een indicatie voor een lymfeklierdissectie. Dit hoge risico op uitzaaiingen is echter gebaseerd op gedateerde studies die deels onzorgvuldig zijn uitgevoerd. De resultaten van de studies in mijn proefschrift laten zien dat het risico veel lager ligt dan eerder werd gedacht. Op basis van histopathologische karakteristieken van de tumor is het tevens mogelijk patiënten in te delen in twee groepen. In de laag-risico groep ontwikkelden geen van de patiënten uitzaaiingen na een mediane follow-up van 5 jaar. Deze patiënten kunnen dus curatief endoscopisch behandeld worden. De hoog-risico patiënten ontwikkel-

den wel uitzaaiingen (0-16%), maar het risico was veel minder groot dan eerder werd gerapporteerd (tot wel 78%). Aangezien 16% niet te verwaarlozen is, zal een gedeelte van de patiënten wel een aanvullende lymfeklierdissectie moeten ondergaan. Vervolgens hebben we voor deze hoog-risico patiënten een nieuwe behandeling ontwikkeld die minder belastend is dan de huidige standaard. Deze zal hopelijk leiden tot minder morbiditeit en een betere kwaliteit van leven. Dit nieuwe behandelalgoritme bestaat uit een endoscopische verwijdering van de tumor, gevolgd door een schildwachtklierprocedure met een selectieve verwijdering van lymfeklieren. Hierbij blijft de slokdarm dus intact. Hierna zullen patiënten endoscopisch vervolgd worden om lokale recidieven danwel pathologisch vergrote lymfeklieren in een vroeg stadium te kunnen detecteren. Dit behandelalgoritme is enkel geschikt voor patiënten waarbij de schildwachtklier geen tumorcellen bevat.

De resultaten van ons onderzoek laten zien dat deze procedure technisch uitvoerbaar en veilig is in een preklinische setting, en tevens



technisch uitvoerbaar in een klinische pilot studie. Toekomstig onderzoek zal het gehele behandelalgoritme verder evalueren.

**Wat veranderen de resultaten van dit onderzoek aan de zorg in het St. Antonius Ziekenhuis?**

Een slokdarmresectie zal niet meer de standaard behandeling zijn voor patiënten met een submucosaal (t1b) slokdarmadenocarcinoom. Bij alle patiënten met verdenking op een submucosaal adenocarcinoom zal eerst de tumor endoscopisch verwijderd worden. Hierna zal er zeer kritisch gekeken worden naar de histopathologische karakteristieken van het verwijderde tumorweefsel om te bepalen of het om een laag-risico of hoog-risico tumor gaat. Vervolgens zal er een behandeling op maat worden ingesteld waarbij er gelet zal worden op leeftijd, co-morbiditeit, tumorkarakteristieken en de wens van de patiënt. Hopelijk kunnen we er met deze aanpak voor zorgen dat een groot deel van de patiënten geen uitgebreide operatie hoeft te ondergaan.

**Op welk onderdeel van je onderzoek ben je het meest trots en waarom?**

Ik ben trots op het feit dat we met ons onderzoeksteam onder leiding van Bas Weusten een nieuw behandelalgoritme hebben ontwikkeld en geëvalueerd voor

patiënten met vroege slokdarmkanker. Een algoritme dat gericht is op het minimaliseren van morbiditeit, mortaliteit en behoud van kwaliteit van leven. Natuurlijk is dit niet voor iedere patiënt met een submucosaal adenocarcinoom geschikt, maar ik denk dat het zeer belangrijk is dat je een behandeling op maat aanbiedt aan patiënten. Ik hoop dat deze behandeling, uiteraard na voldoende data te hebben vergaard over effectiviteit en veiligheid, zal worden toegepast in de klinische praktijk.

**Als alles mogelijk was, welk (vervolg) onderzoek zou je dan absoluut nog eens willen doen?**

Graag zou ik het gehele behandelalgoritme willen evalueren, met een langdurige en intensieve follow-up. Gedurende de follow-up zullen we dan kijken naar het functioneren van maag en slokdarm, kwaliteit van leven, en het optreden van lokale recidieven of uitzaaiingen.

**Tot slot: wat zijn je plannen voor de komende periode?**

De komende periode ga ik mij richten op de vooropleiding Interne Geneeskunde hier in huis. Daarnaast zal ik zijdelings betrokken blijven bij het onderzoek door bijvoorbeeld lezingen te geven op een informatiedag voor patiënten met slokdarmkanker.



Onderstaande eigen geïnitieerde onderzoeken zijn in de periode 1 december 2017 t/m 28 februari 2018 goedgekeurd door de Raad van Bestuur. Een overzicht van al het goedgekeurde onderzoek in het St. Antonius ziekenhuis in deze periode, is te vinden via onderstaande QR-code.

**Anesthesiologie**

Kwaliteit van leven na anesthesiologische geriatrische evaluatie: Een evaluatie van de praktijk.  
Monocenter onderzoek  
Hoofdonderzoeker: dr. P.G. Noordzij

The influence of a corticosteroid containing crystalloid cardioplegia solution on mortality after cardiac surgery.  
Monocenter onderzoek  
Hoofdonderzoeker: dr. P.G. Noordzij

**Cardiologie**

Synergy between PCI with TAXUS and cardiac surgery: SYNTAX extended survival (SYNTAXES).  
Multicenter onderzoek  
Hoofdonderzoeker: dr. M.J. Suttrop

**Heelkunde / vaatchirurgie**

A multi-center, retrospective, observational study to assess endograft position and apposition in the thoracic aorta after thoracic endovascular aneurysm repair.  
Multicenter onderzoek  
Hoofdonderzoeker: M.K. van Noort

**Klinische farmacologie**

The real-world clinical effectiveness of palbociclib in HR-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: An evolution in Dutch clinical practice.  
Monocenter onderzoek  
Hoofdonderzoeker: dr. E.M.W. van de Garde

**Longgeneeskunde / ILD**

Samen zorgen voor kwaliteit van leven.  
Monocenter onderzoek  
Hoofdonderzoeker: L. Trapman

**Urologie**

Real-world data of treatment modalities and clinical outcome in patients with muscle invasive (urothelial cell carcinoma) of the bladder.  
Monocenter onderzoek  
Hoofdonderzoeker: dr. H.H.E. van Melick



www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/uitgaven/2018-1



Ewoudt van de Garde, Klinische farmacologie

# CAT – Wondbedekking na sternotomie

Met 2000 hartoperaties per jaar is het St. Antonius Ziekenhuis een groot cardio-thoracaal centrum. Om tijdens die operaties goed zicht op het hart te hebben, opent de chirurg het borstbeen (het sternum). Door de sternotomie wordt de ruimte tussen de longen, het mediastinum, zichtbaar. Omleidingen, aortachirurgie en hartklep vervangende operaties kunnen op deze manier worden verricht. Als er in dit gebied een infectie optreedt, spreek je van een mediastinitis, een zeldzaam maar potentieel levensbedreigend probleem. Een wondbedekker (pleister) fungeert als barrière tussen de "vieze" buitenwereld en de primair gesloten sternotomie. Heeft die bedekker invloed op het ontwikkelen van een mediastinitis en zo ja, is het van belang hoe lang je deze laat zitten?



Arlette van den Elst  
Intensive Care verpleegkundige

Met als doel duidelijkheid te creëren in het postoperatieve protocol, hebben wij gezocht in de literatuur. Onze onderzoeksvraag volgens de PICO-methode, was:

- P: Postoperatieve patiënten met een sternotomiewond.
- I: De op OK steriel aangebrachte pleister laten zitten.
- C: De pleister binnen 24 uur vervangen door een nieuwe(huidige praktijk)
- O: Postoperatieve infecties aan de sternumwond.

Wij hebben in PubMed gezocht met de zoektermen: Sternotomy, Surgical Wound Infection en Bandages, aangevuld met synoniemen. Dit resulteerde in 115 artikelen. Een selectie op titel en abstract leverde 10 artikelen op waarvan er 5 afvielen vanwege onze exclusiecriteria: VAC therapie, antibacteriële verbanden en externe fixaturen.

In artikel 1 en 4 is wondbedekking een onderdeel van een bundel aan interventies. Een nieuwe verband-techniek biedt de optie om thoracale drains te verwijderen zonder de wondbedekker te herplaatsen. Ze laten het wondverband ten minste 48 uur zitten. Vanwege de vele andere interventies is het onduidelijk of deze nieuwe techniek iets te

maken heeft met het verlagen van de mediastinitis incidentie. In artikel 2 is de onderzoekspopulatie klein (280 patiënten). Toch relevant want ze vergelijken vroege versus late verbandverwijdering. Uitkomst: Er is geen statistisch significant verschil in het ontwikkelen van een postoperatieve wondinfectie binnen 30 dagen tussen vroege en late wondverband verwijdering. In artikel 3 worden verschillende wondbedekkers vergeleken die allen even lang op de wond blijven zitten. Artikel 5 is een review waarin alleen onderzoeken van lage kwaliteit gebruikt worden.

Het lijkt alsof geen van de artikelen helemaal goed aansluit bij onze PICO. Toch schrijven ze allen hetzelfde: Een primair gesloten wond behoeft geen wondbedekker. Kies je toch voor wondbedekking dan moet deze patiëntvriende-

lijk zijn, kostenefficiënt en passen bij de mate van exsudaat. Het wordt aangeraden deze bedekker minimaal 24 tot 48 uur te laten zitten. Binnen dit tijdsbestek zou een primair gesloten wond namelijk gesloten moeten zijn voor micro-organismen.

De Richtlijn Wondzorg (2013) van de Nederlands Vereniging voor Heelkunde geeft vanaf pagina 76 dezelfde boodschap: Het afdekken van een primair gesloten wond is alleen nodig als de situatie een (eenvoudige) wondbedekker nodig maakt zoals bij wondlekkage, ter bescherming tegen schurende kleding of op verzoek van de patiënt.

De steriele eilandpleister die gebruikt wordt in het St. Antonius past goed bij dit advies. Meegenomen dat sternotomiewonden op dag 2 ook nog exsudaat verliezen raden wij aan die pleister 48 uur te laten zitten.

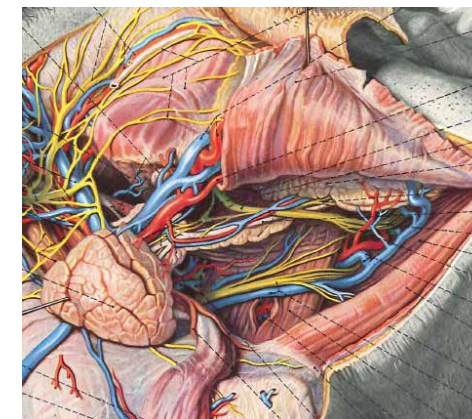
## Referentie

- Haycock C, Laser C, Keuth J, Montefour K, Wilson M, Austin K et al. Implementing evidence-based practice findings to decrease postoperative sternal wound infections following open heart surgery. *J Cardiovasc Nurs.* 2005; 20(5): 299-305.
- Toon CD, Lusuku C, Ramamoorthy R, Davidson BR, Gurusamy KS. Early versus delayed dressing removal after primary closure of clean and clean-contaminated surgical wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; Sep 3;(9):CD010259.
- Dickinson Jennings C, Culver Clark R, Baker JW. A prospective, randomized controlled trial comparing 3 dressing types following sternotomy. *Ostomy Wound Manage.* 2015;61(5): 42-49.
- Graf K, Sohr D, Haverich A, Kühn C, Gastmeier P, Chaberny IF. Decrease of deep sternal surgical site infection rates after cardiac surgery by a comprehensive infection control program. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9:282-286.
- Dumville JC, Walter CJ, Sharp CA, Page T. Dressings for the prevention of surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD003091.
- Richtlijn Wondzorg. Utrecht: Nederlands Vereniging voor Heelkunde; 2013. P. 76-81.

# Nervus Hypoglossus stimulatie bij obstructieve slaapapneu

Voor patiënten met ernstig obstructieve slaapapneu (OSA) is de eerste keus van behandeling continuous positive airway pressure (CPAP). Helaas is het realiteit dat er patiënten zijn die niet met CPAP kunnen slapen ondanks goede educatie en begeleiding. Voor deze patiënten wordt zo nu en dan uitgeweken naar uitgebreide irreversibele operaties, zoals bijvoorbeeld kaakosteotomieën door kaakchirurg en multilevelchirurgie door de KNO-arts., Deze operaties hebben helaas lang niet altijd de gewenste uitkomst en leiden bovendien soms tot complicaties.

Bovenste luchtwegstimulatie, zoals nervus hypoglossusstimulatie, is een relatief nieuwe behandeloptie voor de behandeling van OSA. Na bijna 25 jaar ontwikkeling is in 2014 Inspire op de markt gekomen. Middels een sensor tussen de ribspieren wordt de in- en expiratie gemeten en bij iedere inspiratie wordt door het afgeven van een elektrische puls door een neurostimulator de tongzenuw gestimuleerd. Dit leidt zowel tot het opheffen van obstructies op tongbasisniveau door het aanspannen van de tong naar anterieur als het opheffen van obstructies op velum niveau door tractie aan de musculus styloglossus. Een gerandomiseerde multicenter trial die gepubliceerd werd in het *New England Journal of Medicine* liet een jaar na implantatie een vermindering van apneus zien van ongeveer 70%. Ook was er sprake van een forse verbetering in zuurstofsaturatie

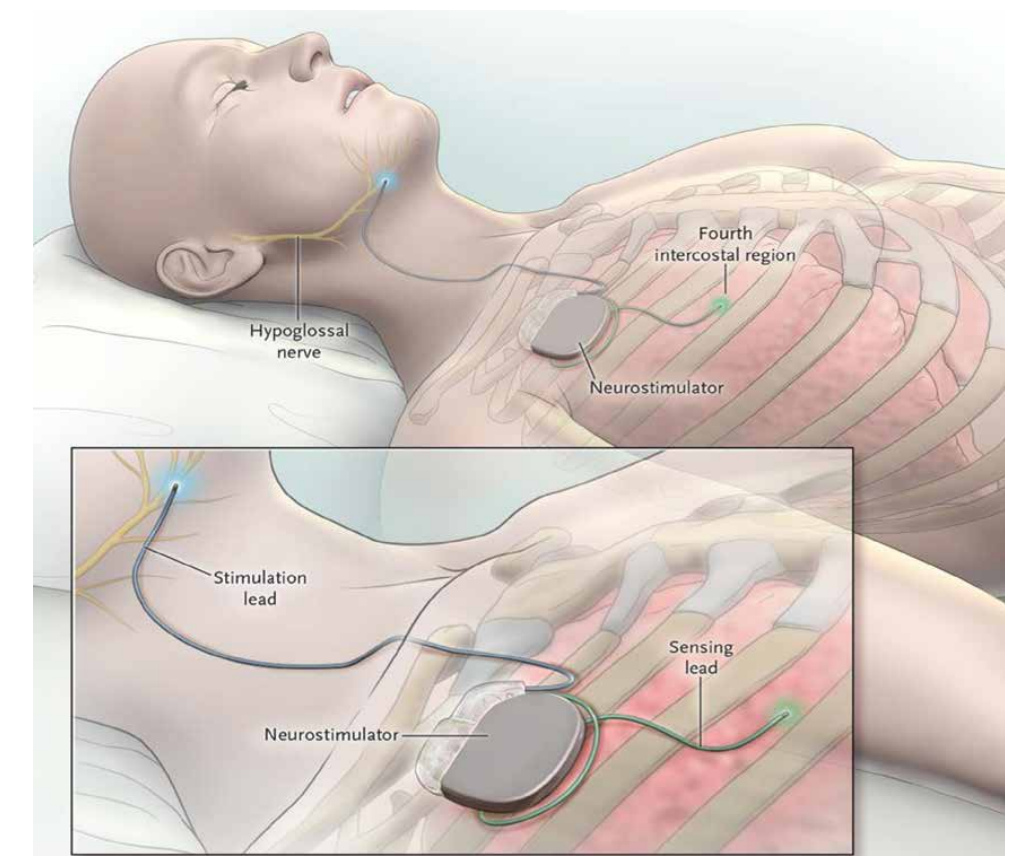


gedurende de nacht. De Epworth Sleepiness Scale, een vragenlijst om moeheid te meten, normaliseerde na behandeling en ook de kwaliteit van leven kwam weer in de normale range<sup>1</sup>. In tegenstelling tot veel andere chirurgische technieken neemt de effectiviteit van nervus hypoglossus stimulatie ook na vier jaar niet af<sup>2</sup>.

De afgelopen drie jaar zijn in het St. Antonius Ziekenhuis 16 patiënten behandeld met deze nieuwe techniek. Door subsidie van het innovatiefonds kon dit gefinancierd worden. Dankzij de ervaring die op deze manier is



opgebouwd is het St. Antonius door het Zorginstituut Nederland verkozen tot een van de twee klinieken waar deze techniek in Nederland mag plaats vinden.



## Referenties

- Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O et al.; STAR Trial Group. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014, 370:139-149.
- Gillespie MB, Soose RJ, Woodson BT, Strohl KP, Maurer JT, de Vries N et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Patient-Reported Outcomes after 48 Months of Follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017, 156(4):765-771.

In deze rubriek worden conclusies van recente onderzoeksresultaten of nieuwsberichten getoetst, onderzocht en in perspectief geplaatst.

## Stelling:

# Mannen stellen zich niet aan, mannengriep bestaat!

## Vraag:

Worden mannen echt zieker van een griep- of verkoudheidsvirus dan vrouwen? Met andere woorden: is het zo dat mannen een zwakkere afweerreactie hebben tegen luchtwegvirussen? Deze vraag houdt de gemoederen al jaren bezig en onlangs kreeg het onderwerp weer volop (media-)aandacht door een publicatie in het BMJ kerstnummer.

## Onderzoek:

Een Canadese huisartsgeneeskundige heeft een literatuuronderzoek<sup>1</sup> gedaan om te kijken of mannen bij griep echt ernstigere symptomen ervaren en of dit een evolutionaire grond heeft. Het artikel bevat echter geen methode- of resultatensectie, waardoor het voor de lezer onduidelijk is hoe het onderzoek is opgezet. Wel haalt de auteur in zijn artikel verschillende studies aan die zijn onderzoeksvraag bevestigend zouden beantwoorden. De auteur schrijft dat uit laboratoriumonderzoek blijkt dat mannelijke cellen die zijn besmet met het griepvirus daar beter van herstellen als je ze besprenkelt met vrouwelijke oestrogenen. Ook zouden mannen met griep vaker in het ziekenhuis belanden, meer complicaties hebben en iets vaker overlijden aan de gevolgen van griep dan vrouwen.

De auteur van het BMJ-artikel concludeert dat mannengriep bestaat, omdat uit de onderzoeken die hij aanhaalt blijkt dat luchtweginfecties harder toeslaan bij de man. Hij vermoedt dat dat komt doordat hun immuunsysteem er minder goed op reageert.

## Commentaar:

Wetenschapsjournalist Hans van Maanen heeft zich verdiept in de literatuur die de auteur aanhaalt en concludeert dat hij op verschillende punten de literatuur onvolledig of zelfs helemaal verkeerd heeft aangehaald of samengevat<sup>2,3</sup>. Na hierop gewezen te zijn, erkent de auteur dat hij hier en daar verkeerd uit de vakliteratuur heeft geciteerd. Helaas hebben velen het flutonderzoek van Sue niet kunnen doorzien; er hebben heel veel (wetenschaps)journalisten serieus over het onderzoek geschreven.

Het artikel werd gepubliceerd in de kerstspecial van de BMJ, waarin elk jaar ruimte is voor vrolijke onderwerpen en een luchtige schrijfstijl. Desondanks zegt de redactie van de BMJ dat aan artikelen voor het kerstnummer dezelfde hoge eisen worden gesteld als aan andere onderzoeksartikelen. In dit geval lijkt dat helaas niet op te gaan. De BMJ geeft desgevraagd aan dat het artikel moet worden gelezen als een opiniestuk en niet als systematische review.

Maar: bestaat mannengriep nu wel of niet? Er is wel wat serieus onderzoek gedaan van waaruit hierover wat zinnigs te zeggen is. Zo is er een Nijmeegs onderzoek waarin men proefpersonen griepachtige verschijnselen gaf<sup>4</sup>. Daarbij viel op dat mannen en vrouwen dezelfde mate van klachten kregen. En al ging het maar om een hele kleine groep, een gecontroleerd experiment bij de mens is hoogwaardiger bewijs dan een paar handig gekozen anekdotes uit de literatuur. Een Zweedse onderzoeker deed hetzelfde experiment en het enige verschil dat hij vond, was dat mannen met griepverschijnselen vaker zuchten; hij concludeert dat mannen een lagere drempel hebben om hun ongemak te uiten<sup>5</sup>.

## Oordeel:

# Onwaar

1. Sue K. The science behind "man flu". BMJ 2017;359:j5560 2. Van Maanen H. De mannengriep blijft aanstelleritis. Kloptdatwel.nl, 9 januari 2018. <https://kloptdatwel.nl/2018/01/09/de-mannengriep-blijft-aanstelleritis/> 3. Keulemans M. 'Best zware mannengriep' verdampt onder experts toch weer tot aanstelleritis. Volkskrant, 24 januari 2018. 4. van Eijk LT1, Dorresteijn MJ, Smits P, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P. Crit Care Med. 2007 Jun;35(6):1464-9. Gender differences in the innate immune response and vascular reactivity following the administration of endotoxin to human volunteers. 5. Lasselijn, J., Lekander, M., Paus-Göranson, S., Olsson, M. J., & Axelsson, J. Communication of health in experimentally sick men and women: A pilot study. Psychoneuroendocrinology 87 (2018):188-195.