

Jaargang 13 | Nummer 2 | Juni 2018

LOUPE

WETENSCHAP EN INNOVATIE IN
HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS

Thema-**issue**
Data

Uit de promovendiclub
**Hypnotherapie bij
prikkelbaredarmsyndroom (PDS)**

Case report
Een fractuur met een twist

Agenda

Cursussen

SPSS cursus

Locatie: Nieuwegein
Startdatum: 11 september (5 avonden)
Tijdstip: 16.00-19.00 uur

Training English Writing for Publishing

Locatie: Nieuwegein
Startdatum: 24 september (8 avonden)
Tijdstip: 17.30-20.30 uur

Training English Presenting

Locatie: Nieuwegein
Startdatum: 20 september (3 avonden)
Tijdstip: 17.30-20.30 uur

Discipline overstijgend onderwijs

Locatie: Maarten Rook Zaal Nieuwegein & conferentieruimte 5B Leidsche Rijn
Data: 17 juli, 21 augustus, 18 september, 16 oktober
Tijdstip: 17.15-18.15 uur

Overige activiteiten

Wetenschapsavond

Locatie: auditorium Nieuwegein
Datum: 19 september

Promovendiclub

Locatie: Maarten Rook Zaal Nieuwegein
Data: woensdag 9 augustus, 26 september, 7 november
Tijdstip: 12.30 tot 13.30 uur, incl. lunch

Inhoud

Agenda

Inhoud

Colofon

Van de redactie

Opinie

Open science en FAIR Data

Nieuw onderzoek

Opinie

Gebruik van data om de zorg te verbeteren

Opinie

Data binnen Santeon

Opinie

Privacy bij hergebruik van zorggegevens

Data-stage

Het trainen van machine learning modellen om ligduur te voorspellen

Opinie

Business Intelligence en Research

2 Data-stage 11

Retrospectief datagebruik tijdens mijn stage voor value-based healthcare

2 Uit de promovendiclub 12/17

Vijf vragen aan:

Marco Stehouwer
Carla Flik
Janneke van Grinsven
Diederik Smeeing
Heleen Crommelin
Reinier Snetselaar

6 Publicaties uitgelicht 18

Lange termijn resultaten S-ICD
Lessen van grote VRE-uitbraak

7 Case report 19

Een fractuur met een twist

9 Fact Check 20

Elk glas alcohol is er één teveel

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

Cover:
Thema: Data



Aanvullend materiaal: www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/uitgaven/2018-2

Colofon

Redactie

Henk Ruven
Okke de Weerd
Miebet Wilhelm
Lea Dijkman
Nynke Kampstra

Hoofdredactie
Hoofdredactie
Hoofdredactie
Innovatie
Impact & publicaties
uitgelicht

Noortje Koppelman
Imre Krabbenbos

Uit de promovendiclub
Impact & publicaties
uitgelicht

Marjje de Lange
Vincent Nijenhuis
Bas Peters
Carla Sloof
Lian Trapman

Evidence-based
Innovatie
Uit de promovendiclub
Bureauredactie
Evidence-based

Fotografie

Geeske Stoker

Vormgeving, druk en verzending

Tadorna Media Bussum, Pieter Schut,
Jacques Seignette

Redactie bureau

Antonius Academie F1 (Medische Opleidingen,
R&D en KIC)
St. Antonius Ziekenhuis
Postbus 2500, 3430 EM NIEUWEGEIN

Voor kopij en correspondentie over artikelen:
Loupe-redactie@antoniusziekenhuis.nl

Aansprakelijkheid

Niets uit dit tijdschrift mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar worden gemaakt, op welke wijze dan ook, zonder toestemming van de redactie.

QR-codes

Alle inhoud die via QR-codes in deze uitgave te benaderen is, vindt u ook via <http://www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/uitgaven/2018-2>

Van de redactie

Miebet Wilhelm



Data zijn hot, FAIR, hip, big, open. Data worden opgeslagen, ge-“mined”, gedeeld, ingevoerd, geanalyseerd, gecommuniceerd, beschermd, gelekt. Data zijn in the cloud, in repositories, libraries, datamanagementsystemen. Data zijn van iedereen, en data zijn van niemand. Data zijn overal, en data zijn nergens. Data zijn ongrijpbaar.

“It is a capital mistake to theorize before one has data. Insensibly one begins to twist facts to suit theories, instead of theories to suit facts.”

Arthur Conan Doyle, Sherlock Holmes

En toch zijn we in de ban van data. Ook dit issue van Loupe staat helemaal in het teken van data. De wetenschap kent natuurlijk al heel lang het grote belang van data, sterker nog, de wetenschap leeft van data.

Wat nieuw is, is dat wij ons nu pas beginnen te realiseren hoe groot de kracht van data is, en daarmee ook wat het gevaar van data kan zijn. We realiseren ons meer en meer hoe belangrijk het is om zorgvuldig met deze data om te gaan.

In dit themanummer proberen we al deze verschillende facetten van data te belichten. Natuurlijk hebben we ons toch een beetje

in moeten perken. We ons richten op data in relatie tot zorg en medische wetenschap. Ook dat levert gelukkig nog meer dan voldoende interessant leesvoer op.

Maar laten we vooral niet vergeten:

“Data is like garbage. You’d better know what you are going to do with it before you collect it.”

Mark Twain

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 maart t/m mei 2018.



[Bron: STAR]

Nieuws

Wetenschapsavond 19 september

De St. Antonius Wetenschapsavond komt eraan! Op woensdag 19 september zullen onderzoekers van diverse disciplines hun onderzoeksresultaten met elkaar delen in het Auditorium in Nieuwegein.

Net als vorige jaren zijn er zowel voordrachten als posterpresentaties. Er worden dit jaar vier prijzen uitgereikt, namelijk voor de beste voordracht, posterpresentatie, verpleegkundige/paramedische posterpresentatie én een posterprijs voor het leukste/origineelste onderzoeksinitiatief.

Kom dus kijken en luisteren wat voor interessant onderzoek er gedaan wordt in het Antonius!

De wetenschapsavond wordt georganiseerd door St. Antonius R&D en de Antoniaan.

Subsidieaanvraag Onderzoeksfonds

Het St. Antonius Onderzoeksfonds nodigt onderzoekers van het St. Antonius Ziekenhuis uit om onderzoeksprojecten in te zenden voor financiering vanuit het St. Antonius Onderzoeksfonds.

Het fonds is in december 2010 van start gegaan en zal in 2018 voor de 8e keer een uitgifte doen aan financiering van eigen geïnitieerd onderzoek. In 2017 is er meer dan € 400.000,- aan subsidies toegekend.

Om deel te kunnen nemen aan de onderzoeksrunde van 2018, dient het aanvraagformulier en benodigde aanvullende documenten voor 1 oktober 2018 te zijn ingestuurd. Het verdient aanbeveling om vóór indiening advies in te winnen over de methodologie, eventuele statistische analyse en powerberekening bij één van de klinisch epidemiologen.

Heb je vragen, dan kan je contact opnemen met het Onderzoeksfonds via onderzoeksfonds@antoniusziekenhuis.nl

Interview met Jan-Willem Boiten, programmamanager Data4lifesciences

Open Science en FAIR Data



Jan-Willem Boiten,
programmamanager
Data4lifesciences

Jan-Willem Boiten werkt via Lygature als programmamanager bij diverse landelijke programma's rondom research data. Hij heeft als gepromoveerd chemicus altijd gewerkt op het raakvlak van biomedisch onderzoek en ICT.

Wat is het belang van open science en open data voor medisch wetenschappelijk onderzoek?

Allereerst wil ik benadrukken dat open science niet gelijk staat aan open data. Bij de term open data gaan er veel hakken in het zand. Maar het belang van open science is duidelijk. De effectiviteit van biomedisch onderzoek valt namelijk reuze tegen. We doen enorm veel onderzoek, maar het duurt veel te lang voordat dat werkelijk de klinische praktijk verandert. De doorlooptijd is twintig tot dertig jaar, tegelijkertijd is de researchcyclus ingericht rondom promotieonderzoeken met een doorlooptijd van ca. vier jaar, dat past niet op elkaar. Je moet dus in staat zijn om voort te borduren op data die anderen geproduceerd hebben. Data uit één studie is onvoldoende om daadwerkelijk de medische praktijk te veranderen, dus we moeten

studies ook beter kunnen combineren. Kortom, als we werkelijk verschil willen maken voor de patiënt, dan zullen we onze data meer moeten delen. Die noodzaak wordt ook door patiënten erg gezien. De maatschappij verlangt het van ons en die morele druk zouden we zelf ook moeten voelen. Los daarvan is er natuurlijk de urgentie vanuit overheid en subsidieverstrekking, dus je ontkomt er toch niet aan.

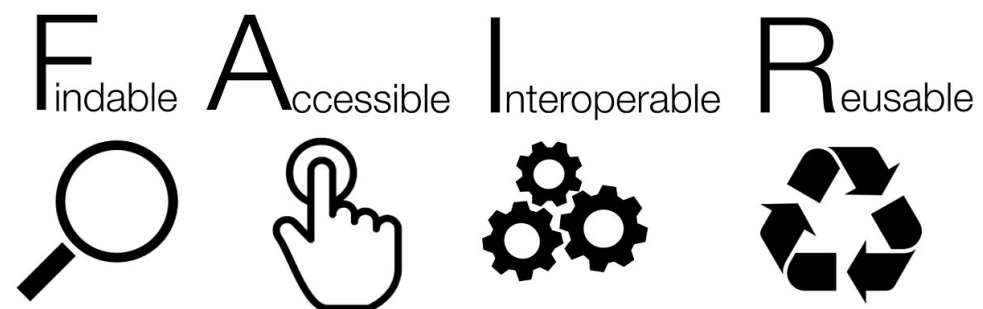
Je zei er net zelf al iets over: er is veel terughoudendheid rondom open data, kan je wat angst hiervoor wegnemen?

De term FAIR data¹ is eigenlijk beter dan de term open data. Het gaat dan met name om

het verschil tussen open en accessible. De bedoeling van open science is niet om alles maar op het internet te gooien, maar om te zorgen dat de data beschikbaar zijn voor relevante toepassingen, onder goed gecontroleerde condities. We hebben met de deelnemers tenslotte ook afspraken gemaakt over die data. Maar als het goed is heb je die afspraken wel zo gemaakt dat de data breder toepasbaar zijn dan die ene studie. Hele nauwe informed consents zijn niet meer van deze tijd. Zet in je IC bijvoorbeeld "deze data worden verzameld voor onderzoek op het gebied van kanker" i.p.v. "voor darmkankerstudie XYZ". Het verder delen van de data moet natuurlijk wel besproken zijn, incl. wat de patiënt wel of niet acceptabel vindt, waardoor bijv. het internationaal delen van data uitgesloten kan zijn. Dan is de patiënt goed geïnformeerd. Een probleem is wel dat dit in het verleden niet altijd gebeurd is.

Je bent programmamanager van Data4lifesciences. Kan je hier iets meer over vertellen?

Data4lifesciences is een samenwerking tussen de UMC's op het gebied van research data infrastructuur. Hoewel de UMC's onderling met elkaar concurreren op onderzoeksgelden, zouden de voorzieningen op het gebied van data precompetitief moeten zijn. Gezamenlijk sta je sterker als je op dit gebied krachten bundelt. Een belangrijk thema waar we aan werken zijn richtlijnen over de omgang met data. Die zijn ook beschreven in HANDS, Handbook for Adequate Natural Data Stewardship². Verder richten we ons op het vindbaar en toegankelijk maken van data-



collecties en biobanken, en denken we na hoe je zorgdata op een veilige en gecontroleerde manier beschikbaar kunt maken voor onderzoek. Een ander belangrijk onderwerp is wat wij een virtual research environment noemen: hoe je op een veilige en traceerbare manier kan samenwerken en zo beter kan verantwoorden hoe je van de ruwe data tot de conclusies gekomen bent.

Ik zou iedereen aanraden om een Data Management Plan te maken

Kunnen andere ziekenhuizen bij Data4lifesciences aansluiten?

Het is een project dat door de UMC's en de NFU getrokken wordt. Ik zou er zelf wel voorstander van zijn om dat te verbreden, omdat er natuurlijk ook veel buiten de UMC's gebeurt. Zeker als je het over data hebt, de meeste patiënten vind je toch buiten de UMC's. Uiteindelijk zal je breder moeten samenwerken, het is alleen de vraag of Data4lifesciences daarvoor het juiste vehikel is. We zijn met een overkoepelend nationaal "paraplu programma" bezig: Health-RI (Health Research Infrastructure), waarin naast Data4lifesciences ook partners als BBMRI-NL en Elixir-NL participeren met ondersteuning van meer dan 70 andere stakeholders. Hierin wordt uitdrukkelijk ook de samenwerking met andere ziekenhuizen gezocht. Ik zou het echt heel leuk vinden als er meer samenwerking komt in de datawereld met ziekenhuizen als het St. Antonius, ik kom jullie op dit moment nog weinig tegen.

Heb je nog tips voor een topklinisch ziekenhuis zoals het Antonius en onze onderzoekers?

Wat ik iedereen zou aanraden is om een Data Management Plan te maken. Dat wordt nog te veel gezien als een verplichting, maar het helpt je echt om zaken op een rij te krijgen en om de juiste hulp te zoeken aan de start van je onderzoek. Je maakt zo'n DMP echt voor jezelf en het gaat je tijd besparen in een later stadium.

1) FAIR: Findable Accessible Interoperable Reusable
2) Beschikbaar via <http://data4lifesciences.nl/hands>

Tekst: Carla Sloof

Onderstaande eigen geïnitieerde onderzoeken zijn in de periode 1 maart t/m 31 mei 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.

WMO-plichtig onderzoek

Cardiologie

Implementing Self management using eHealth for monitoring and management after Catheter ablation in the treatment of Atrial fibrillationN.
Monocenter onderzoek
Hoofdonderzoeker: dr. L.V.A. Boersma

Intensive Care

Imaging Microcirculation And Gross hemodynamic assessment of the Heart during Elective Cardiac Surgery.
Monocenter onderzoek
Hoofdonderzoeker: drs. A.F.J. de Bruin

Longziekten

Danzol for the Treatment of Pulmonary Fibrosis.
Monocenter onderzoek
Hoofdonderzoeker: prof. dr. J.C. Grutters

Overig onderzoek

Heelkunde

Validatie van de Constant Murley Score.
Monocenter onderzoek
Hoofdonderzoeker: dr. N. Wolterbeek

Intensive Care

A comparison of three continuous blood gas monitors during cardiopulmonary bypass.
Monocenter onderzoek
Hoofdonderzoeker: K.R. Legg

Kindergeneeskunde

Follow up of Advanced Glycation End products in Children and Adolescents with Type I Diabetes Mellitus.
Monocenter onderzoek
Hoofdonderzoeker: dr. M.M.J. van der Vorst

Orthopedie

Content validity of the KOOS-PS.
Monocenter onderzoek
Hoofdonderzoeker: dr. N. Wolterbeek



Content validity of the HOOS-PS.
Monocenter onderzoek
Hoofdonderzoeker: dr. N. Wolterbeek

Hallux valgus surgery: hospitalization or outpatient care. What do patients want?
Monocenter onderzoek
Hoofdonderzoeker: dr. N. Wolterbeek

Value-based healthcare
Prediction of lymph node metastasis and extraprostatic extension in prostate cancer patients: PREDICT study.
Multicenter onderzoek
Hoofdonderzoeker: dr. L. Dijkstra



www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/uitgaven/2018-2

Gebruik van data om de zorg te verbeteren

Een paar jaar geleden had ik een gesprek met een collega-onderzoeker die datamanager was geworden bij een landelijk VBHC-project. Ik vond het, als epidemioloog, lastig te begrijpen waarom je data zou verzamelen om ziekenhuizen onderling te vergelijken. Hoe kan je deze verschillen nu duiden? Hoe weet je nu dat de uitkomsten verbeterd zijn door een verbeterinitiatief wat ingevoerd is? En hoe ga je om met niet-significante verschillen als je wilt verbeteren? Ze wist me te overtuigen dat je bij verbetertrajecten net iets anders naar data kijkt dan bij wetenschappelijk onderzoek, maar dat er ook wel echt een overlap is.

Praktijk

Op dit moment houd ik mezelf alweer 2,5 jaar bezig met value-based healthcare (VBHC) en zie ik goed wat we allemaal uit patiëntgegevens kunnen halen. Door goed te kijken naar de klinische uitkomsten van patiënten met een bepaalde aandoening kunnen we uitvinden waar we kunnen verbeteren. Als blijkt dat er tussen ziekenhuizen (die we vergelijken) verschillen in uitkomsten zijn, gaan we op zoek naar de verschillen in de zorg voor de patiënt. Zo kunnen we van elkaar leren en samen de kwaliteit van zorg verbeteren. Daar is ook het raakvlak met wetenschappelijk onderzoek te vinden: een goede, praktische verbetering. Bovendien kan de meting van de verbetering in zorguitkomsten ook goed worden opgeschreven als wetenschappelijke publicatie.

Op dit moment zijn er verschillende promovendi in het St. Antonius ziekenhuis die zich bezighouden met onderzoek over VBHC. Zo is een promovendus bij patiënten met darmkanker aan het onderzoeken welke verbeteracties de afgelopen jaren ervoor hebben gezorgd dat er minder complicaties voorkomen bij deze patiënten. En als we goed kunnen achterhalen welke initiatieven de grootste verbeteringen hebben gegeven, kunnen deze verbeteringen ook bij andere aandoeningen of in andere ziekenhuizen toegepast worden. Een andere promovendus vergelijkt voor een zeldzame aandoening onze gegevens met andere (internationale) ziekenhuizen.



Lea Dijkman,
senior onderzoeker /
adviseur RvB

Misschien een mooie start voor wetenschappelijk onderzoek voor verpleegkundigen met ambitie?

Zo kan je met een relatief kleine patiëntengroep toch op zoek gaan naar verbanden tussen zorg, patiëntkenmerken en uitkomsten.

Verschil retrospectief onderzoek en value-based healthcare onderzoek

De vraag die ik regelmatig krijg is "wat is eigenlijk het verschil tussen value-based healthcare onderzoek en retrospectief wetenschappelijk onderzoek?" Deze vraag is heel logisch, want er is weinig verschil. Het type onderzoek dat we binnen VBHC doen is vaak retrospectief en/of observationeel opgezet. Het verschil met onze aanpak is de positionering van ons onderzoek als waardevol onderdeel van de verbetercultuur. De data die hierbij verzameld wordt, wordt ook wel 'real life evidence' genoemd, als tegenhanger van onderzoek waarin alleen een geselecteerde patiëntengroep onderzocht wordt. We kijken dus in principe naar alle patiënten met een bepaalde aandoening, hoewel soms wel opgesplitst in groepen. En het is belangrijk om de verkregen inzichten een plaats te geven in het verbetertraject. Dus als blijkt dat een ander ziekenhuis betere uitkomsten heeft dan wij, kijken we wat ze daar anders doen en gebruiken die kennis om te verbeteren.

De opzet van dit soort onderzoek is relatief eenvoudig en op alle niveaus in het ziekenhuis mogelijk. Misschien ook een mooie start voor wetenschappelijk onderzoek voor verpleegkundigen met ambitie?

De opzet van dit soort onderzoek is relatief eenvoudig en op alle niveaus in het ziekenhuis mogelijk. Misschien ook een mooie start voor wetenschappelijk onderzoek voor verpleegkundigen met ambitie?

Toekomst

In de toekomst zou ik graag zien dat bij ieder verbetertraject, waar mogelijk, wetenschappelijk onderzoek wordt opgezet (zowel prospectief als retrospectief) om niet alleen op grote lijnen te kijken waar er nog verbeterd kan worden, maar ook de diepte in te gaan en tot in detail bij verschillende patiëntengroepen te kijken waar er verbeterpotentieel zit. Deze kennis kan weer worden gebruikt om te verbeteren, en deze verbetering kan gemeten worden.

Interview met Maurice van den Bosch

Data binnen Santeon



Maurice van den Bosch

Prof. dr. Maurice van den Bosch is per 1 april 2018 voorzitter van de raad van bestuur van OLVG. Binnen Santeon is hij portefeuillehouder wetenschap. Voor deze Loupe spraken we met hem over de rol van data binnen Santeon.

Hoe werken de Santeon-ziekenhuizen samen in wetenschappelijk onderzoek en wat is de meerwaarde van gezamenlijk onderzoek doen?

Eén van de strategische doelen van Santeon, die zijn vastgelegd in het handvest 2025, is wetenschap. Dat is in principe niet nieuw, want de afgelopen tien jaar hebben we ook al samengewerkt aan zeven value-based healthcare (VBHC) verbetercycli. Als je het hebt over de meerwaarde, dan zie ik drie kanten:

1. Samen hebben we informatie over heel veel patiënten, dat is uniek in Nederland. In UMC's worden nieuwe behandelmethoden ontdekt, die vervolgens moeten worden uitgerold in grote klinische ziekenhuizen om te zien wat het effect is van deze behandelingen. Dat noem ik klinische implementatiestudies en dat zijn typisch onderzoeken waarin Santeon landelijk het verschil maakt door de aantallen patiënten.
2. In 2017 hebben we een centraal onderzoeksbureau opgericht voor VBHC-onderzoek in de Santeon ziekenhuizen. We denken dat we met kennis en infrastructuur het doen van onderzoek makkelijker kunnen maken in de ziekenhuizen. De kwaliteit van het onderzoek dat we doen verbetert daarmee ook.
3. Als we de eerste twee punten op orde hebben, kunnen we gezamenlijk grotere subsidies bemachtigen. Een voorbeeld is de

subsidie van 4,5 miljoen die we nu hebben ontvangen van VWS. Hiermee gaan we voor drie ziektebeelden de uitkomsten transparant maken en deze inzetten om patiënten te helpen in de keuze tussen behandelopties. Zo kunnen we de wetenschappelijke uitkomsten echt ten gunste laten komen van de patiënt en de maatschappij.

Wat is de Santeon database? Hou verhoudt deze zich tot de Santeon Farmadatabase?

We zetten met Santeon in op value-based healthcare verbetercycli. Als je daarmee aan de gang gaat, genereer je data. Inmiddels kunnen we die data van zeven ziekenhuizen bij elkaar centraliseren in een database. Dus voor grote ziektebeelden zijn van heel veel patiënten gegevens over diagnostiek, behandeling en uitkomsten bekend. Dat is interessant materiaal om onderzoek mee te doen. Voor borstkanker kan bijvoorbeeld gekeken worden welke diagnostiek gedaan is en hoe de uitkomsten van operaties vervolgens waren, hoeveel complicaties er optraden. Zo kunnen we best practices identificeren en van elkaar leren. De Farmadatabase richt zich op geneesmiddelen, met name op de dure. We kijken naar het gebruik hiervan en de uitkomsten. Voor gemetastaseerd longkanker is bijvoorbeeld gebleken dat de uitkomsten voor een aantal dure medicijnen in de praktijk minder gunstig zijn dan voorspeld was in de literatuur. Deze informatie is heel relevant voor de patiënt bij de keuzes rondom zijn behandeling. Kortom: de Santeon database richt zich op de data uit value-based healthcare verbetercycli.

Dat zijn vooral data over diagnostiek en uitkomsten. De Santeon Farmadatabase richt zich op medicijngebruik en uitkomsten.

Wie beheert de gegevens in deze databases en hoe kan je er als onderzoeker gebruik van maken?

Ziekenhuizen beheren zelf de gegevens van hun eigen patiënten. Als je onderzoek met dit soort data wil doen, kan je dat vragen aan de betrokken specialist(en) of via de wetenschapscoördinator van het ziekenhuis (de Academie R&D, red.). Als er Santeonbreed een vraag uitgezet wordt, leveren de ziekenhuizen die data centraal aan. Als je geïnteresseerd bent om onderzoek te doen met die data, dan doe je daarvoor een aanvraag bij de Santeon Database beheercommissie. Die commissie bepaalt, mede op basis van het onderzoeksvoorstel, welke geanonimiseerde data voor de onderzoeker toegankelijk zijn en op welke manier. Als je een Santeon-onderzoek op wilt zetten, is het belangrijk om aan te sluiten bij één van de elf strategisch gekozen ziekthema's. Deze zijn te vinden op de Santeon-website. Uiteindelijk willen we dit uitbreiden naar twintig thema's. Je kan de wetenschapscoördinator vragen of je de data mag gebruiken voor bijvoorbeeld een wetenschappelijke stage, scriptie of promotie-onderzoek. We hopen dat dat gaat gebeuren! We hebben die kracht van onderaf nodig, van geïnteresseerde mensen die ermee aan de slag willen.

Wilt u nog iets anders kwijt?

Jazeker. Als eerste wil ik graag iets zeggen over verpleegkundigen. Onderzoek gebeurt traditioneel door artsen en arts-assistenten. We zien steeds meer dat er echt ook een rol is voor verpleegkundigen, met name verpleegkundig specialisten en physician assistants. Juist bij die klinische implementatiestudies blijken zij van grote waarde. Het kan voor hen ook heel interessant zijn om daarin zelf onderzoek te doen. Daarnaast wil ik benadrukken dat ook innovatie belangrijk is. Als je echt wil vernieuwen, kan dat via partnerships. Door de data die we hebben worden we ook aantrekkelijker voor partners, zowel uit de industrie als uit de academie. Zo vragen andere partijen ons bijvoorbeeld om samen een nieuwe techniek te evalueren. Ook dat is een kans die ontstaat door samenwerking binnen Santeon.

Tekst: Carla Sloof

Privacy bij hergebruik van zorggegevens voor medisch wetenschappelijk onderzoek

Een aanzienlijk deel van de wetenschappelijke output van het St. Antonius Ziekenhuis is gebaseerd op klinisch gegenereerde data. Het hergebruiken van deze klinische gegevens, beter bekend als retrospectief onderzoek, is een efficiënte manier om wetenschap te bedrijven, maar is gebonden aan een aantal belangrijke privacyvoorwaarden.



Peter Noordzij,
Anesthesioloog
en medisch manager
Academie R&D

In de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) wordt de term privacy by design geïntroduceerd. Voor wetenschappelijk onderzoek houdt dit in dat de bescherming van persoonsgegevens onderdeel is van het ontwerp van de studie. Zo mogen alleen de gegevens die noodzakelijk zijn voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag opgeslagen worden in de onderzoeksdatabase. Dit klinkt voor de hand liggend, maar met name bij retrospectief onderzoek is het risico aanwezig dat meer dan de noodzakelijke hoeveelheid data worden vastgelegd, omdat de gegevens eenvoudigweg beschikbaar zijn.

Dit risico is ook aanwezig bij prospectieve studies, zij het in mindere mate omdat de data nog gegenereerd moeten worden. Daarom is het van belang dat er bij het ontwerp van elk type onderzoek aandacht is voor dataminimalisatie. Met de komst van de AVG wordt een nauwkeurig uitgewerkt datamanagementplan, met daarin de variabelen die in het kader van de studie geregistreerd worden, een belangrijk onderdeel van het studieprotocol en de lokale toetsing.

Een ander belangrijk aspect van privacy by design is ervoor zorgdragen dat persoonsgegevens die in het kader van de studie worden opgeslagen, niet direct herleidbaar zijn tot de persoon. Dit kan op een aantal manieren. Allereerst door direct identificeerbare gegevens, zoals naam en burgerservicenummer, te verwijderen uit de dataset en te vervangen door een studienummer zonder betekenis. Het sleutelbestand dat het studienummer en de identificeerbare gegevens van de patiënt bevat, wordt gescheiden van de database opgeslagen. In de gecodeerde



studiedatabase kunnen vervolgens persoonlijke gegevens vervangen worden door een groepsaanduiding. Het noteren van leeftijd (of leeftijdscategorie) in plaats van geboortedatum, of kwartaal en jaar van opname in plaats van opnamedatum, zorgt ervoor dat de herleidbaarheid van de gegevens sterk afneemt en de privacy van de patiënt beschermd blijft. Een onderzoeker kan de herleidbaarheid van een eigen dataset controleren. Door middel van steekproeven kan nagegaan worden of op basis van de opgeslagen gegevens een studiepatiënt alsnog geïdentificeerd kan worden. Dit risico is met name aanwezig bij patiënten met een zeldzame aandoening, waarbij een combinatie van leeftijd en opnamegegevens al snel tot identificatie kan leiden.

Tenslotte is het belangrijk dat gegevens voor medisch wetenschappelijk onderzoek opgeslagen worden in een datamanagementsysteem dat voldoet aan GCP-normen. Dit is goed beveiligde software die specifiek ontworpen is voor opslag van wetenschappelijke data en die betrouwbare registratie van studiegegevens (en wijzigingen) mogelijk maakt. Om professioneel datamanagement te faciliteren is REDCap (www.project-redcap.org) voor onderzoekers van het St. Antonius Ziekenhuis beschikbaar. Het beheer van REDCap is belegd bij de Academie R&D. Voor vragen over het gebruik van REDCap en het aanmaken van een account kun je terecht bij het Kennis & Informatiecentrum (redcap-beheer@antoniuziekenhuis.nl).

Het trainen van machine learning modellen om ligduur te voorspellen

Het voorspellen van verschillende eindpunten van patiënten is in de praktijk lastig. Dit soort voorspellingen zouden echter zowel medisch-inhoudelijk als bedrijfsmatig heel nuttig kunnen zijn. Hedendaagse technieken en de grote hoeveelheid beschikbare data kunnen wellicht uitkomst bieden

Machine learning

Tijdens deze studie is een dataset van 23.646 patiënten onderzocht. In deze dataset zaten gegevens van laboratoriumbepalingen, gegenereerd tijdens het eerste etmaal van het verblijf van een patiënt op de Intensive Care. Deze laboratoriumbepalingen zijn bij vrijwel iedere patiënt op de Intensive Care afgenomen. De dataset werd gebruikt om twee machine learning modellen, te weten een Random forest algoritme en een Feed forward neural network, te trainen op het voorspellen van de ligduur van de patiënt.

Een machine learning model is in staat zichzelf te trainen op historische data en op deze manier patronen te ontdekken. De machine stelt door middel van algoritmes zelf bepaalde regels op, om bepaalde input te koppelen aan een bepaalde output. Het is hierbij van belang dat de machine genoeg data heeft om zichzelf op te trainen.

Variabele	Voorspellend aandeel in %
pH arterieel	20,01
O2 verzadiging arterieel	15,49
Hemoglobine	12,49
Hematocriet	11,38
Natrium	7,60
PT-INR	7,54
pCO2 arterieel	5,93
Kalium	5,36
Glucose	4,87
Trombocyten	4,83
Leeftijd	4,01
Geslacht	0,45



Jasper de Meijer
stagiair klinische chemie

Resultaten

Beide modellen voorspellen de ligduur significant beter dan wanneer het model een willekeurige voorspelling zou doen. De voorspelling met het Random forest algoritme en het neurale netwerk zijn respectievelijk 78% en 70% accuraat voor een ligduur van korter of langer dan twee dagen, bij een willekeurig model zou dit 50% zijn.

Voor het voorspellen van een ligduur van 0,1,2,3 of 4+ dagen zijn het random forest algoritme en het neurale netwerk respectievelijk 51% en 41% accuraat, wanneer het model willekeurig zou zijn zou dit 20% zijn.

Een bijkomstig voordeel van het Random forest algoritme is dat deze ook aangeeft op welke gegevens het de voorspelling baseert. Dit geeft een duidelijk inzicht in welke variabelen nuttige informatie zit en biedt perspectieven om in het vervolg dergelijke modellen accurater te maken. In de onderstaande tabel staan de variabelen die gebruikt zijn om de modellen te trainen en hun aandeel in de voorspelling in percentage.

Conclusie

Met behulp van machine learning is het mogelijk om nauwkeuriger te voorspellen hoe lang een individuele patiënt op de Intensive Care zal verblijven. Klinisch chemische data, indien integer beschikbaar, zijn geschikt om eindpunten te voorspellen die zowel medisch-inhoudelijk als voor de bedrijfsvoering waardevol zijn.

(begeleiders stage: Arend-Jan Meinders en Henk Ruven)

Business Intelligence en Research

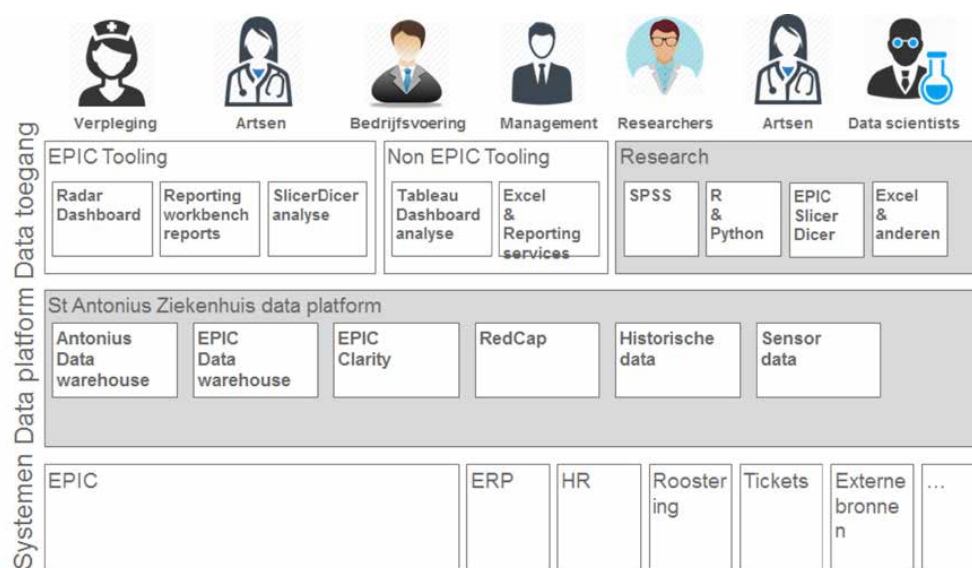


Joost Kimmel,
Hoofd Business Intelligence

Het BICC brengt structuur aan in deze grote hoeveelheden data

Hoe gaan we dat realiseren?

Het St. Antonius ziekenhuis beschikt over grote hoeveelheden data (bijvoorbeeld patiëntgegevens, financiële data, PROM's maar ook sensordata), zowel van interne als externe bronnen (bijv. Santeon). Deze data zijn wisselend van kwaliteit en lang niet altijd uniform gedefinieerd. Het BICC brengt structuur aan in deze grote hoeveelheden data. Dit is niet alleen technisch, maar gaat vaak om het standaardiseren en vereenvoudigen van processen en het uniformeren van de manier waarop we zaken registreren. Zorgpaden zijn hiervan een mooi voorbeeld. Vervolgens is het vergroten van de toegankelijkheid van deze data en de inzichten die daarmee geleverd kunnen worden nodig om waarde te kunnen gaan realiseren. Wij onderzoeken hiervoor hoe een dataplatform moet worden gerealiseerd en op welke manier we met deze data en inzichten kunnen gaan werken. Hierin kunnen we grofweg onderscheid maken tussen 2 vormen:



Schematische weergave van een mogelijke invulling van een dataplatform.

De afdeling Business Intelligence (BI) van het St. Antonius Ziekenhuis ondersteunt allerlei onderzoeken door het aanleveren van data. Deze onderzoeken variëren in onderwerp van HR, farmacie en bijvoorbeeld zorglogistiek tot inzichten in de uitkomsten van de zorg.

Waardecreatie

Data speelt een steeds grotere rol in de onderbouwing van beslissingen. Daarom wordt nu ook de rol en positie van BI in de organisatie anders vormgegeven door de inrichting van een Business Intelligence Competence Center (BICC). In het nieuwe BICC draait alles om waardecreatie voor de organisatie. Waarde kan hierbij uitgedrukt worden in euro's maar bijvoorbeeld ook in kwaliteit of patiëntveiligheid. BICC wil deze waarde creëren door het verbeteren van de organisatie in de breedste zin. Verbeteren van processen, van behandelingen en uiteindelijk van de beleving van iedereen die een rol speelt in het ziekenhuissysteem: patiënt, medewerker, leveranciers, ketenpartners, etc. Dat is behoorlijk ambitieus.

Je moet het dan ook niet als een project zien maar als een continu proces om verbeteringen

te realiseren. De manier waarop het BICC deze verbeteringen helpt te realiseren is door de kwaliteit van besluitvorming te verhogen middels inzichten verkregen uit data (data driven). Deze inzichten worden geleverd in het juiste format aan de juiste mensen op de juiste plek en op het juiste moment. Op deze manier dragen wij bij aan het 'samen zorgen voor kwaliteit van leven'.

1. **Leveren van 'kant en klaar' inzicht, self service rapportages / dashboarding en laagdrempelige analysemogelijkheden**
Je kan hiervoor denken aan de standaard-tooling van EPIC zoals Radar, Slicer Dicer en reporting workbench. Dit is vaak de eerste keuze omdat je de informatie geïntegreerd aan kan bieden op de plek waar medewerkers dagelijks werken en waar ze kunnen doorklikken naar dossiers en het laagste detailniveau van informatie.

Daarnaast kan je denken aan een data-warehouse waar we 'non-EPIC' data (zoals HR, Financiën, HotFlo, Redcap, Roosterdata, etc.) en 'EPIC + non-EPIC' data samenbrengen en in combinatie met elkaar kunnen gebruiken. Er is tooling nodig om deze data te visualiseren en daar op een flexibele manier in te kunnen filteren en inzoomen. Zo kunnen veel vragen beantwoord worden. Middels dit soort tooling kunnen we de organisatie ook in staat stellen om zelf nieuwe informatieproducten zoals rapportages en dashboards te ontwikkelen, zonder tussenkomst van het BICC.

2. **Leveren van ruwe, ongeprepareerde data binnen het dataplatform om research en verbetertrajecten te ondersteunen**
In dit geval willen we de data echt toegankelijk maken en medewerkers de flexibiliteit bieden om met de ruwe data te werken en ze te combineren met data uit andere systemen of zelfs lokale databestanden. Om onderzoekers/analisten flexibel met de data te laten werken, kan software zoals R, Python of SPSS gebruikt worden. De kracht van een dataplatform maakt dat er sneller en met grotere hoeveelheden data gewerkt kan worden.

Zeker zo belangrijk is dat (deel)resultaten van individuele onderzoeken ook onderling gedeeld en hergebruikt kunnen worden. Zo kunnen we echt een versnelling gaan realiseren in de onderzoeksweld. Uitdaging hierbij is het creëren van overzicht en vindbaarheid van (deel)resultaten ten behoeve van hergebruik. Het BICC zet zich in om dit goed in te richten.

Retrospectief datagebruik tijdens mijn stage voor value-based healthcare

Tijdens mijn stage op de afdeling value-based healthcare (VBHC) doe ik onderzoek naar welke patiëntenkenmerken voorspellers zijn voor het maken van hoge kosten in het ziekenhuis bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC) stadium I-IIIa (curatieve longkanker). Een voordeel van retrospectief datagebruik is dat veel data over de patiëntenkenmerken en dus de mogelijke voorspellers al beschikbaar zijn.

Waar loop je tegen aan tijdens het verzamelen van gegevens voor retrospectief onderzoek?

De kwaliteit van leven van de patiënt had ik graag meegenomen als voorspeller voor kosten in mijn analyse. Dit is helaas niet mogelijk door de grote hoeveelheid missende data.

Door deze analyses wordt het mogelijk te zorgen voor een efficiëntere en kwalitatief betere inrichting van de zorg

Het percentage patiënten dat de vragenlijsten invulde was namelijk maar 33%. Daarom hebben we ons beperkt tot de klinische uitkomsten, zoals de comorbiditeit en longfunctie bij diagnose. Een volgende tijdrovende stap was het verzamelen van de kostendata. Voor mijn onderzoek is het van groot belang dat ik alleen de kosten meeneem die in het kader van de behandeling en diagnose van NSCLC zijn gemaakt. Hiervoor heb ik eerst een selectie gemaakt van specialismen waarin deze patiënten kosten maken en de bijbehorende diagnose DBC's, zoals het specialisme longgeneeskunde met hierbij de DBC voor NSCLC. Hieruit volgde een lijst met alle verrichtingen per patiënt, waar uiteindelijk prijzen aan



Iris Gielen
stagiaire VBHC

gekoppeld worden om de kosten te berekenen. Daarnaast is ook het medicatiegebruik van deze patiënten in kaart gebracht.

Wat kan je uiteindelijk met de resultaten?

Na het in kaart brengen van alle kosten is de volgende stap het analyseren van mogelijke voorspellers op deze kosten. De verwachting is dat slechts een klein deel van de patiënten zeer hoge kosten maakt. Het is belangrijk om te weten welke patiënten bij diagnose meer risico hebben op het maken van deze zeer hoge kosten. En daarnaast waar zij deze kosten dan uiteindelijk zullen maken. Als blijkt dat een verslechterde longfunctie een voorspeller is voor hoge kosten, kunnen we de (kwaliteit van de) zorgverlening inzichtelijk maken en kijken of dit beter kan voor deze patiënten. Wanneer je ziet dat bij patiënten met extreem hoge kosten vooral meer kosten zijn gemaakt op het gebied van beeldvorming, dan is het belangrijk om te kijken of deze extra kosten noodzakelijk waren voor goede zorg voor deze patiënten. Mogelijk is hier sprake van onnodige zorg. Door deze analyses wordt het mogelijk te zorgen voor een efficiëntere en kwalitatief betere inrichting van de zorg.



Vijf vragen aan: Marco Stehouwer

Marco Stehouwer, perfusionist

Gaseous microemboli reduction during cardiopulmonary bypass: Impact of extracorporeal circuit design



Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Tijdens open-hartoperaties kunnen bij het gebruik van de hartlongmachine (HLM) microgasbellen, ook wel gaseous microemboli (GME) genoemd, ontstaan. Deze microgasbellen kunnen in de arteriële bloedbaan van de patiënt terecht komen en zo mogelijk bijdragen aan de negatieve gevolgen van open-hartchirurgie op de patiënt.

De HLM bestaat uit een circuit opgebouwd uit verschillende componenten. In mijn onderzoek hebben we de luchtreducerende eigenschappen van deze componenten bepaald door met een ultrasound bellenteller de hoeveelheid GME voor en achter de componenten te meten. Uit onze resultaten blijkt dat bijna alle lucht wordt geïntroduceerd aan de veneuze instroomzijde van het HLM circuit. Dit komt door interventies van de perfusionist, zoals het geven van medicatie of volume. Vervolgens wordt lucht gereduceerd en gefractioneerd door de verschillende componenten. Wij concluderen dat luchtreducerende eigenschappen van deze systemen kunnen worden verbeterd door het toevoegen van een effectief veneus filter. Hierdoor wordt lucht weggevangen voordat het gefractioneerd wordt. Bovendien kunnen dan oxygenatoren (kunstlongen) ontworpen worden met een dubbele functie van zowel gasoverdracht en luchtreductie, waardoor arteriële uitstroomfilters uit het circuit kunnen worden weggelaten.

Uit een observationele studie blijkt dat GME een kleine rol lijken te spelen in de negatieve

gevolgen van de hedendaagse hartchirurgie met gebruik van de HLM. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de extreem kleine hoeveelheid van GME die tijdens een procedure in de arteriële lijn wordt waargenomen (0.17 L).

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

Binnen onze afdeling gaan we overstappen op een nieuw systeem waarbij de resultaten uit het onderzoek meegewogen zullen worden. Daarnaast passen we nu protocollair een CO2 flush toe naar aanleiding van een onverwachte waarneming tijdens de studies. We zagen dat een oxygenator met geïntegreerde pomp en filter af en toe spontaan een 'wolk' met grote bellen introduceerde. Uit een extra onderzoek bleek dat we dit konden voorkomen door het systeem voor het vullen met vloeistof te doorgassen met CO2. CO2 heeft een grotere oplosbaarheid dan lucht, waardoor eventuele bellen die in het systeem achterblijven goed oplossen.

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

Ten eerste ben ik trots op de samenwerking die we hebben opgebouwd met zowel interne als externe afdelingen om het onderzoek mogelijk te maken. Zo hebben we bijvoorbeeld de bellenteller kunnen valideren in samenwerking met een onderzoeksgroep van de TU Twente. Als tweede ben ik er trots op dat we alle facetten van onderzoek naar microbellen

hebben onderzocht, zoals fundamentele studies naar luchtwegvangende capaciteiten van componenten, validatie van een bellendetector en de klinische effecten van GME.

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

Dit onderzoek is uitgevoerd op twee soorten HLM systemen, 'closed' en 'semi-closed' systemen. Het lijkt erop dat 'open' systemen meer GME produceren. Ik zou dus graag nog een klinische studie doen naar het verschil in GME productie tussen 'open' en 'gesloten' HLM systemen.

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

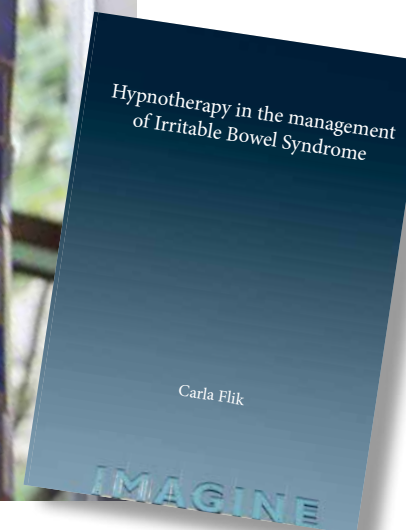
Ik ben 21 maart gepromoveerd en heb daarna best genoten van het zwarte gat! Ik begin nu al weer wat ideeën te krijgen en heb net een eerste versie voor een publicatie naar mijn co-auteurs gestuurd. Ook heb ik plannen om weer een belletjesonderzoek te gaan opstarten. Ik hoop nu iets op te gaan zetten waarbij we gaan kijken of we de aantallen belletjes kunnen reduceren door de bron van deze bellen aan te pakken. Zoals ik eerder beschreef, wordt alle lucht geïntroduceerd door de perfusionist tijdens geven van medicatie of volume. Het lijkt eenvoudig om hier met behulp van eenvoudige aanpassingen de luchtintrodactie te verminderen.



Vijf vragen aan: Carla Flik

Carla Flik, klinisch psycholoog

Hypnotherapy in the management of Irritable Bowel Syndrome



Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) is een van de meest voorkomende gastro-intestinale aandoeningen. De geschatte prevalentie is wereldwijd 14-24% voor vrouwen en 5-19% voor mannen. Er is toenemend bewijs dat hypnotherapie effectief is voor PDS, maar het onderzoek betrof meestal patiënten met refractaire symptomen, die in de derde lijn, op gespecialiseerde afdelingen behandeld werden, op individuele basis. De IMAGINE studie werd ontworpen om de effectiviteit van hypnotherapie bij PDS-patiënten vanuit de eerste en tweede lijn vast te stellen en de effectiviteit van hypnotherapie in een groep te vergelijken met individuele hypnotherapie. De conclusies van het onderzoek zijn dat hypnotherapie effectief is en dat in de stepped-care behandeling van PDS hypnotherapie overwogen kan worden als eerste stap na voorlichting, leefstijladvies en een proefbehandeling met medicatie. Dit geldt niet alleen voor refractaire patiënten maar ook voor patiënten met klachten die langer dan 3 maanden duren. Aangezien behandeling aangeboden in een groep niet minder effectief is dan individuele behandeling, heeft dat laatste de voorkeur,

aangezien er dan in de klinische praktijk veel meer patiënten behandeld kunnen worden. Tevens concludeerden we dat als er geen alarmsymptomen zijn en geen diagnostische onzekerheid bestaat, PDS-patiënten, conform de richtlijnen, in de eerste lijn behandeld dienen te worden. Dit bevordert het doelmatig gebruik van gezondheidszorg.

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

De zorg, zoals wij die in het kader van het onderzoek geboden hebben, zou, op grond van de resultaten moeten worden voortgezet. Voor de patiënten die naar de tweede lijn worden verwezen, zou een kort multidisciplinair voorlichtingsprogramma gegeven kunnen worden, gevolgd door een korte behandeling (6 zittingen) via de medische psychologie.

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

Ik ben er het meest trots op dat 13 ziekenhuizen in Nederland in dit onderzoek hebben samengewerkt, waardoor we de grootste randomised controlled trial (354 behandelde

patiënten) hebben kunnen doen, welke tot nu toe gedaan is. In veel ziekenhuizen blijft de behandeling voortgezet worden.

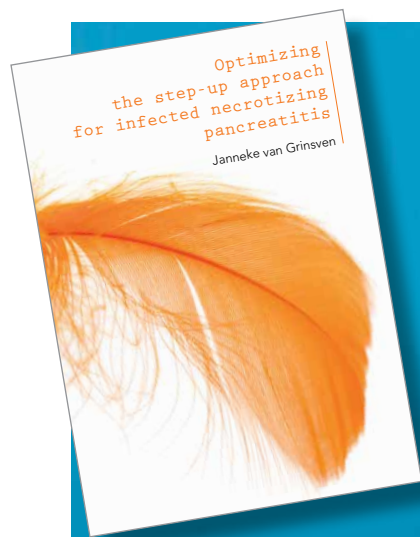
Als alles mogelijk was, welk (vervolg) onderzoek zou je dan absoluut nog eens willen doen?

Dan zou ik twee onderzoeken willen doen: de effecten van een online behandeling met hypnotherapie vergelijken met een vis-a-vis behandeling dit onderzoeksvoorstel is door de vereniging van MDL artsen al ingediend bij ZonMw]. Daarnaast zou ik het effect van de behandeling willen onderzoeken voor patiënten met Irritable Bowel Disease (IBD).

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

Ik ben nu bijna 67, dus ga denk ik eindelijk met pensioen. Wel zal ik betrokken blijven bij het opzetten van het nieuwe onderzoek en bij de implementatie van mijn voorstellen in de praktijk. Hiertoe houd ik mijn gastvrijheidsaanstelling bij het UMCU.

Dit onderzoek is mede gefinancierd door het Onderzoeksfonds.



Vijf vragen aan: Janneke van Grinsven

Optimizing the step-up approach for infected necrotizing pancreatitis



Janneke van Grinsven, arts-onderzoeker Pancreatitis Werkgroep Nederland

Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

De afgelopen vijf jaar heb ik onderzoek gedaan bij de Pancreatitis Werkgroep Nederland, die sinds 2014 in het St. Antonius Ziekenhuis gevestigd is. Het doel van mijn onderzoek was het verbeteren van de stapsgewijze invasieve behandeling van patiënten met een geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis. In een evaluatiestudie werd het landelijk acute pancreatitis expertpanel zeer waardevol bevonden door de aanvragend artsen. Anders dan altijd gedacht, werd in een studie naar necrotische collecties op CT-scans, bij een aanzienlijk deel van de patiënten (43%) vrijwel volledige afkapseling gezien in de eerste 3 weken van de ziekte. In vergelijking met een standaard percutane drainagestrategie, konden meer patiënten na een proactieve percutane drainagestrategie (bestaande uit frequente en vroege drainrevisies en het plaatsen van dikkere drains) zonder necrosectomie worden behandeld (48% versus 71%).

Uit de TENSION trial bleek de endoscopische step-up benadering vergelijkbaar met de chirurgische step-up benadering in veiligheid en effectiviteit. Wel waren er in de endoscopie-groep minder patiënten met pancreasfistels en

langere ziekenhuisopname (respectievelijk 5% versus 32% en gemiddeld 53 versus 69 dagen). In een literatuuronderzoek werd geen wetenschappelijk bewijs gevonden over timing van eerste drainage. Ook bleek hierover geen internationale consensus te bestaan. Daarop werd het studieprotocol van de POINTER trial ontworpen, waarin een vroege en een uitgestelde drainagestrategie zullen worden vergeleken bij patiënten met een geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis.

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

Het St. Antonius Ziekenhuis was een van de 'top-includers' van de TENSION trial. Daarom is de endoscopische behandeling van deze patiënten hier inmiddels heel goed geïmplementeerd.

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

We kunnen heel trots zijn op alle multicentrische gerandomiseerde studies van de Pancreatitis Werkgroep Nederland. Het zijn zeer uitdagende studies naar relatief zeldzame aandoeningen waaraan diverse specialisten (chirurgen, MDL-artsen, radiologen) uit het

hele land meedoen. Ik ben trots dat het weer gelukt is om een nieuwe landelijke gerandomiseerde studie op te zetten, de POINTER trial.

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

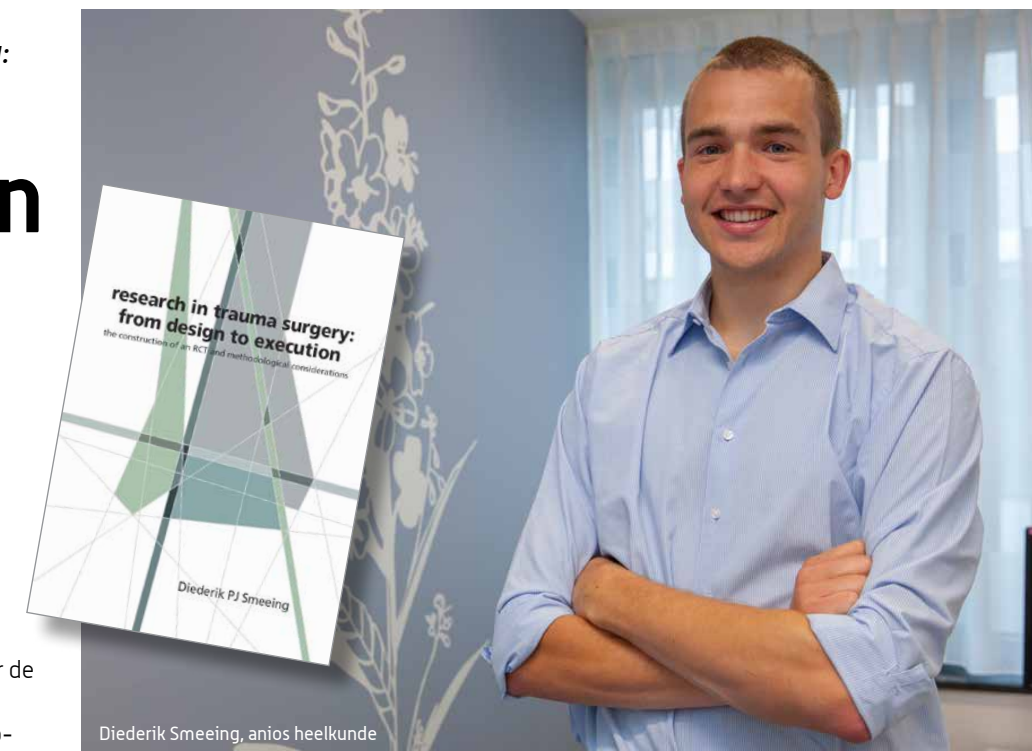
Met de kennis van nu zou ik bepaalde aspecten van mijn onderzoek een volgende keer wel anders uitvoeren. Een gevoel dat waarschijnlijk iedere onderzoeker herkent. Als alles mogelijk zou zijn, zou ik het liefst bij patiënten met een necrotiserende pancreatitis iedere dag een fijne naaldspiratie verrichten om te onderzoeken wanneer de infectie in pancreas-necrose precies ontstaat, iets wat in de praktijk natuurlijk veel te belastend is. Deze informatie zou erg waardevol zijn om te beslissen over het beste moment van een invasieve interventie.

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

Momenteel ben ik bezig met mijn tweede jaar van de algemene heelkunde opleiding. Ik wil me de komende periode nog meer focussen op het klinisch werk en het leren opereren. Op de achtergrond blijf ik nog wel betrokken bij een aantal projecten van de Pancreatitis Werkgroep Nederland.

Research in trauma surgery: from design to execution

Vijf vragen aan: Diederik Smeeing



Diederik Smeeing, anios heelkunde

Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

In het promotieonderzoek is gekeken naar de behandeling van de meest voorkomende enkelfractuur na een operatie. Het functioneel herstel van patiënten met operatief behandelde enkelfracturen wordt in hoge mate beïnvloed door de postoperatieve behandelingsmethode. Er worden vele verschillende postoperatieve behandelingsmethodes gebruikt. De WOW!-studie (Weight-bearing Or non-Weight-bearing) is de eerste gerandomiseerde trial waarin onderzoek is gedaan naar onbeschermd (dus zonder gips) belasten en mobiliseren op geleide van de klachten direct na de operatie. De WOW!-studie heeft aangetoond dat het onbeschermd belasten en mobiliseren op geleide van de klachten op korte termijn leidt tot een verbeterd functioneel resultaat en tot een sneller hervatten van werk en sport zonder een stijging van het aantal complicaties.

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

De resultaten hebben duidelijk gemaakt dat belasten op geleide van de pijn een goede behandelmogelijkheid is bij een grote groep patiënten met een enkelfractuur.

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

Naast de WOW!-studie is een meta-analyse verricht over de conservatieve versus de chirurgische behandeling van midschacht

claviculafracturen. Hierin is een overzicht gegeven van de voor- en nadelen van de beide behandelingen. In deze studie wordt ook de waarde van observationele studies ten opzichte van RCTs in de traumatologie vergeleken. Met deze studie hebben we vanwege de hoge methodologische kwaliteit een prijs gewonnen: "best systematic review 2016 of The American Journal of Sports Medicine"!



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

Graag zou ik dan onderzoek willen doen naar de functionele uitkomst bij traumapatiënten met letsel aan de extremiteiten. Bij dat letsel is nog heel veel onbekend. Op de polikliniek zouden patiënten vragenlijsten kunnen invullen met betrekking tot de functionele uitkomst en kwaliteit van leven. In revalidatiecentra gebeurt dit al en komen de resultaten van de vragenlijsten (ingevuld via een tablet) direct in het ziekenhuisinformatiesysteem. Dit kan ons helpen bij de toekomstige behandeling van traumapatiënten en om "shared-decision making" nog meer te kunnen toepassen.

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

Vanaf 1 juli aanstaande start ik met de opleiding heelkunde. Ik wil dan het werk in de kliniek goed in de vingers krijgen, maar ook wil ik graag verder met de wetenschap. Er zijn nog veel data beschikbaar voor onder andere onderzoek naar ouderen. Zo kan worden onderzocht of oudere patiënten met slechte weke delen bij een enkelfractuur gebaat zijn met een minimaal invasieve manier van opereren middels penfixatie.



Heleen Crommelin, klinische farmacologie

Targeted anti-TNF therapy in severe sarcoidosis: towards precision medicine

Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

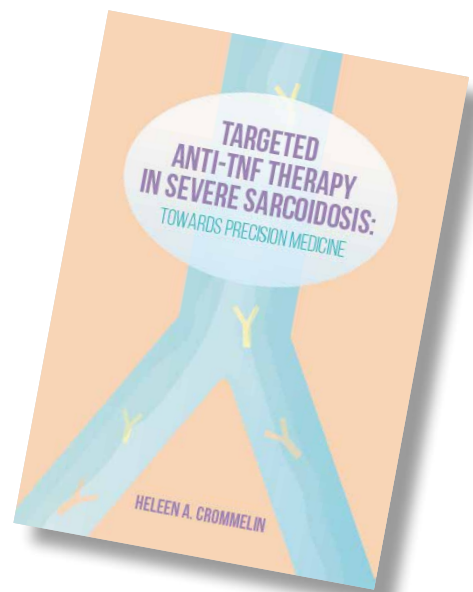
Bij sarcoïdose zijn in 90% van de patiënten de longen aangedaan. Bij patiënten met ernstige sarcoïdose is derdelijns behandeling met infliximab en adalimumab (TNF-alfaremmers) een optie. Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het effect van deze middelen bij ernstige sarcoïdose. In dit onderzoek hebben we het effect hiervan bij ernstige sarcoïdose bestudeerd. Ook hebben we gekeken welke factoren zouden kunnen helpen de behandeling preciezer af te stemmen op het individu. In een prospectieve, observationele studie werd na 6 maanden behandeling een gunstig effect gevonden van infliximab op het functioneren van de betrokken organen (bijvoorbeeld de longfunctie), op ontstekingswaarden en op de kwaliteit van leven. Een hogere inflammatoire activiteit in de longen op de 18F-FDG PET scan was gecorreleerd met een grotere verbetering van de longfunctie. Bij patiënten bij wie de behandeling na 6 maanden werd voortgezet, bleef het gunstige

effect stabiel aanwezig, in ieder geval gedurende 2 jaar. Bij patiënten die aanvankelijk goed reageerden op infliximab maar waarbij de werkzaamheid verdween, was adalimumab een goed alternatief.

Dankzij de resultaten van dit onderzoek is nu bekend hoe groot het effect van adalimumab is

Het effect van infliximab was beter bij patiënten met variaties in de genen die coderen voor TNF-receptor 1, TNF-receptor 2 en HLA-DRB1 dan bij patiënten zonder deze variaties. Tevens werd een populatie-farmacokinetisch model ontworpen. Dit model beschrijft het verloop van de infliximab concentratie in het bloed over de tijd. Hierin

Vijf vragen aan: Heleen Crommelin



werd gevonden dat lichaamsoppervlakte, lichaamsgewicht, serum albumine en de aanwezigheid van antistoffen tegen infliximab het concentratiebeloop van infliximab beïnvloeden. Er werd geen verband gevonden tussen de infliximab-concentratie in het bloed of de mate van blootstelling aan infliximab en het therapeutisch effect. Een mogelijke oorzaak voor dit verschil is dat met het huidige doseerregime de infliximab-concentratie in het bloed hoger is dan nodig.

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

De criteria voor het selecteren van sarcoïdosepatiënten voor behandeling met infliximab omvatten naast de ernst van de ziekte nu ook de inflammatoire activiteit van de ziekte. Daarnaast wordt bij patiënten met een goede respons en een te groot risico op reactivatie, de behandeling na 6 maanden gecontinueerd.

Patiënten met aanvankelijk een goede respons op infliximab, maar waar de werkzaamheid verdween, werden al wel pragmatisch geswitcht naar adalimumab, maar over deze switch waren in de literatuur geen gegevens beschikbaar. Dankzij de resultaten van dit onderzoek is nu bekend hoe groot het effect van adalimumab is en is gebleken dat het een goed alternatief is. Ik hoop dat de bevindingen op het gebied van farmacogenetica en de farmacokinetiek en farmacodynamiek in de toekomst ook zullen bijdragen aan de behandeling van patiënten met ernstige sarcoïdose.

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

Ik ben er het meest trots op dat het gelukt is om een uitgebreide dataset rondom 70 patiënten met ernstige sarcoïdose te verzamelen. Ernstige sarcoïdose is een zeldzame ziekte en in de literatuur is niet eerder zo'n groot aantal patiënten met deze aandoening zo gedetailleerd in kaart gebracht. Dit is zelfs uniek in de wereld. De dataset bevat onder andere klinische parameters, ziekteactiviteit gemeten met behulp van serumbiomarkers en 18F-FDG PET scan, farmacogenetische gegevens, immunologische biomarkers en geneesmiddelspiegels. Bovenal zijn deze gegevens niet alleen bepaald bij start en evaluatie van respons na 6 maanden, maar tevens verzameld over een langere follow-up periode van 2 jaar.

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

Ik zou graag verder onderzoek willen doen naar wat de optimale infliximab concentratie in het bloed is bij sarcoïdose. Hierover is momenteel heel weinig bekend. Mogelijk kan bij een deel van de patiënten de dosis worden verlaagd met behoud van effectiviteit.

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

Per 1 januari 2017 ben ik begonnen met de opleiding tot ziekenhuisapotheker in het UMC Utrecht. Per 1 mei 2018 loop ik in het kader van deze opleiding een perifere stage van een jaar in het Meander Medisch Centrum te Amersfoort. Onderzoek doen vind ik erg leuk en interessant dus in de toekomst zou ik dit graag willen blijven doen.



Reinier Snetselaar, onderzoeker ILLD

Vijf vragen aan: Reinier Snetselaar

Telomere length and genetic predisposition in idiopathic pulmonary fibrosis

duidelijk geworden dat er een verband is tussen vervroegde veroudering van de long en IPF. Hopelijk biedt dit aangrijpingspunten voor toekomstige therapieën.

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

Eigenlijk ben ik niet zozeer trots op één onderdeel, maar zeker wel op het geheel, het eindproduct.

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

Zodra er daadwerkelijk een goed model zou zijn voor IPF-longen, zou ik graag uit willen zoeken hoe de genetische varianten in de telomerase-genen, die geïdentificeerd zijn tijdens mijn onderzoek, leiden tot longfibrose. Al dan niet in combinatie met andere factoren.

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

Genieten van het zwarte gat waar je als gepromoveerde blijkbaar in valt na je promotie.

Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Mijn onderzoek richtte zich op het verband tussen (korte) telomeerlengte en idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Het onderzoek heeft onder andere aangetoond dat telomeren van bloedcellen korter zijn in IPF, vergeleken met andere interstitiële longziekten. En dat in IPF-longen, telomeren korter zijn in alveolaire type 2 cellen in vergelijking met omliggende cellen. Ook werd gevonden dat genetische varianten in telomerase-genen predisponeren tot IPF en leiden tot een kortere overleving van IPF patiënten die dragers zijn van deze varianten.

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

De resultaten hebben niet direct invloed op de zorg. Wel is mede door dit onderzoek

Quast, A. F. B., van Dijk, V. F., Yap, S. C., Maass, A. H., Boersma, L. V., Theuns, D. A., & Knops, R. E. (2018). Six-year follow-up of the initial Dutch subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator cohort: Long term complications, replacements and battery longevity. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* [epub ahead of print].

Lange termijn resultaten S-ICD

Al decennialang is de interne cardioverter defibrillator (ICD) een belangrijke behandeling voor patiënten met een verhoogd risico op potentieel levensbedreigende hartritme stoornissen. Sinds 2009 hebben we de beschikking over een compleet subcutane variant (S-ICD).

Hier was behoefte aan, omdat bij de conventionele ICD met een of meerdere draden (leads) die via de bloedbaan in het hart geplaatst worden, regelmatig problemen zijn met deze leads. Dit kan gaan om defecten of ernstige infecties met noodzaak tot extractie van deze leads. Deze studie beschrijft de long-term follow-up van een eerder onderzocht cohort patiënten met de S-ICD. Dit is van groot belang, aangezien er nog een gebrek is aan data over met name het aantal complicaties, de daadwerkelijke batterijduur van de ICD en problemen rondom verwisselingen. De belangrijkste bevindingen zijn:

- De batterijduur is in deze studie 5,6 jaar, hetgeen langer is dan de verwachte 5,1 jaar.
- Het aantal complicaties op lange termijn is lager dan bij de conventionele ICD.
- Er zijn geen systemische infecties of defecte leads beschreven.
- De S-ICD is effectief in het behandelen van ventriculaire hartritme stoornissen

Deze studie bevestigt de theorie dat de S-ICD een goed alternatief is voor de conventionele ICD. Dit is het eerste cohort met een dergelijke follow-up, inclusief een generatorverwisseling in bijna 60% van de patiënten. Meer studies



Vincent van Dijk, cardioloog

met een lange follow-up zullen moeten volgen om dit resultaat te bevestigen. Deze studie geeft geen aanleiding om ons beleid, waarbij een substantieel deel van de ICD-kandidaten met een S-ICD wordt behandeld, te wijzigen.

Frakking, F. N. J., Bril, W. S., Sinnige, J. C., van't Klooster, J. E., de Jong, B. A. W., van Hannen, E. J., & Tersmette, M. (2018). Recommendations for the successful control of a large outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a non-endemic hospital setting. *Journal of Hospital Infection* 2018 [epub ahead of print].

Lessen van grote VRE-uitbraak

Van 2012 tot 2014 werd ons ziekenhuis getroffen door een uitbraak van vancomycine-resistente enterococci (VRE), een multi-resistente Gram-positieve darmbacterie.

Dragerschap van VRE kan langdurig zijn en is asymptomatisch. VRE kan bij immuun-gecompromitteerde patiënten (hematologische, ICU en dialysepatiënten) ernstige, moeilijk te behandelen infecties veroorzaken. VRE overleeft relatief goed op dode oppervlakten. VRE is endemisch in landen met hoge vancomycine consumptie, maar gaf tot 2012 in Nederland weinig problemen. Aanpak volgens de richtlijnen (contactisolatie en ringonderzoek) bleek niet afdoende om de uitbraak onder controle te brengen. Daarom werd besloten ziekenhuisbreed te gaan screenen met een nieuw ontwikkelde moleculaire test. Hierbij werden nog twee andere VRE stammen met verspreiding

aangetroffen. Dankzij rigoureuze maatregelen (o.a. sluiten en desinfecteren met H₂O₂ verneveling van afdelingen met >1 patiënt met VRE dragerschap) lukte het de uitbraak bij 2 van de 3 VRE stammen in een paar weken te beëindigen. Transmissies van de eerste uitbraakstam konden slechts worden gestopt door de instelling van een quarantaine-afdeling voor VRE-positieve patiënten. Sinds 1 januari 2014 werd geen verspreiding van deze stam meer gezien, ondanks reguliere surveillance. Uiteindelijk werd VRE bij 242 patiënten aangetoond. Aanpak van een grootschalige VRE uitbraak is kostbaar, vergt het uiterste van een ziekenhuisorganisatie en kan alleen succesvol zijn



Wendy Bril, teamhoofd Infectiepreventie

met steun van alle betrokken partijen. Naast directe aanpak van de VRE-uitbraak werd ook veel aandacht gegeven aan verbetering van de basishygiëne en schoonmaakprotocollen. Ook na beëindiging van de uitbraak werd de periodieke surveillance op VRE gehandhaafd om een nieuwe verspreiding zo snel mogelijk te detecteren en aan te pakken.

Een fractuur met een twist: Een proximale radio-ulnaire translocatie met radiuskopfractuur

Een proximale radio-ulnaire translocatie is een zeer zeldzaam letsel dat makkelijk gemist kan worden, waarbij de ulna en de radius gekruist zijn ter plaatse van de elleboog. Onze casus laat zien dat een op het eerste gezicht simpele elleboogluxatie toch gecompliceerder kan zijn dan verwacht.

Een luxatie van de elleboog is een zeldzaam letsel bij kinderen en in deze categorie is de proximale radio-ulnaire translocatie nog veel zeldzamer. Slechts enkele case reports zijn hierover beschreven, inclusief deze casus van een tienjarig meisje. Zij presenteerde zich op de spoedeisende hulp van het St. Antonius ziekenhuis na een val op haar arm bij het schommelen. In eerste instantie werd op de röntgenfoto's alleen een luxatie van de elleboog en een radiuskopfractuur gezien.

Na drie maanden kon patiënte weer alles met haar arm doen

Gesloten repositie gaf niet de gewenste resultaten doordat de ulna en de radius gekruist bleken te zijn. De ulna en de radius werden uiteindelijk succesvol open gereponeerd en de radiuskopfractuur kon gefixeerd worden met twee k-draden (zie figuur 1). Na drie maanden kon patiënte weer alles met haar arm doen.

Het bijzondere aan deze casus is de zeldzaamheid van het letsel. Dit letsel wordt vaak gemist op de initiële röntgenfoto's, aangezien de configuratie van de radius en de ulna ten opzichte van de humerus normaal oogt. Daarnaast gaat de translocatie vaak samen met bijkomende fracturen van de radius of coronoid. Hierdoor moet bijna altijd chirurgisch ingegrepen worden, zodat open repositie kan plaatsvinden met eventuele



Femke Nawijn
co-assistent heelkunde

fixatie van de fractuur. Slechts bij de helft van de eerder beschreven casussen wordt uiteindelijk een volledige bewegingsuitslag bereikt aan het einde van de follow-up. Dit is vaak te wijten aan een verlate diagnose. Een proximale radio-ulnaire translocatie gaat frequent gepaard met complicaties, waaronder zenuwletsel en/of non-union, groei-vertraging of avasculaire necrose van de radiuskop.

Concluderend kan naar aanleiding van deze casus gezegd worden dat een tijdige diagnose van de translocatie gevolgd door repositie en eventueel fixatie resulteert in snelle en volledige functionaliteit van de arm. Belangrijk voor een tijdige diagnose is dat er na een elleboogtrauma ook gekeken wordt naar de relatie van de ulna en de radius ten opzichte van de humerus om de translocatie niet te missen.



Figuur 1. vlnr/vbvb Laterale opname SEH, AP opname SEH, peroperatieve opname, postoperatieve opname, opname bij 3 maanden follow up.

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

Stelling:

Elk glas alcohol is er één teveel

Op 13 april 2018 kopte de Volkskrant: *“Gezond drinken bestaat tóch niet: ook dat ene glaasje per dag kun je beter laten staan”*¹. Ik kan alvast een tipje van de sluier oplichten, dit stukje gaat vooral over hoe media aan de haal gaan met resultaten van medisch onderzoek.

Onderzoek:

Het onderzoek dat centraal staat, is in The Lancet gepubliceerd². Het is een meta-analyse van 83 individuele onderzoeken en er is gekeken naar het effect van alcoholgebruik op voorkomen van hart- en vaatziekten en sterfte. In het onderzoek zijn gegevens bijeengebracht van circa 600.000 mensen, verzameld tussen 1964 en 2010. De studie toont aan dat mensen die 10-20 glazen alcohol per week drinken een half jaar korter leven dan mensen die minder dan 10 glazen per week drinken. Bij consumptie van 20-35 glazen en meer dan 35 glazen per week loopt het risico op naar 1-2 jaar en 4-5 jaar kortere levensverwachting.

Niet-drinkers

De meta-analyse is gedegen uitgevoerd. Naast het artikel is ook een appendix van 50 pagina's uitgegeven waarin alle verdere analyses te zien zijn. Opvallend is dat in de hoofdanalyses de niet-drinkers bewust worden uitgesloten. In de appendix zijn de analyses met de niet-drinkers wel opgenomen. Hierin is te zien dat de niet-drinkers (dat zijn voormalige drinkers en geheel-onthouders) korter leven dan de matig drinkers³. De vraag is hoe we dat moeten interpreteren: is een glas alcohol per dag toch goed voor je, of hebben de onderzoekers terecht de groep niet-drinkers uitgesloten? Dus: wie zijn de mensen die geen alcohol drinken? Uit verschillende onderzoeken blijkt dat het gaat om een specifieke groep mensen met andere karakteristieken dan (matig) drinkers. De onderzoekers hebben niet-drinkers niet in de hoofdanalyses meegenomen omdat ze voor een aantal variabelen (geslacht, etniciteit, roken en diabetesstatus) aanzienlijk verschilden van de groep drinkers.

Nieuwsmedia

Er is veel media-aandacht voor dit onderzoek geweest, mede door een misleidend persbericht van één van de deelnemende onderzoeksinstituten. Als de wetenschapsjournalisten het artikel in The Lancet grondig hadden doorgelezen zouden ze waarschijnlijk tot andere krantenkoppen en conclusies zijn gekomen.

Oordeel:

De onderzoekers tonen aan dat het drinken van teveel alcohol ongezond is. Ze doen echter geen uitspraak over de 'veilige ondergrens' bij het drinken van alcohol omdat mensen die (weinig) alcohol drinken niet goed te vergelijken zijn met mensen die helemaal geen alcohol drinken. Hier is meer onderzoek voor nodig. Ik beoordeel de stelling daarom als:

Niet te checken

1. <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/gezond-drinken-bestaat-toch-niet-ook-dat-ene-glaasje-per-dag-kun-je-beter-laten-staan~b9052f89/>
2. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. Lancet 2018; 391: 1513-23
3. Supplementary appendix to: Wood AM et al. Lancet 2018; 391: 1513-23